PLANTAS MEDICINAIS QUE CONTÉM CAFEÍNA E A RELAÇÃO COM O ÁCIDO GÁSTRICO

Medicinal plants containing caffeine and the relationship with gastric acid

HIGASHIJIMA, Neide Setsuco
Universidade Paulista (UNIP)

REBIZZI, Luana Rurico Higashijima
Universidade de São Paulo (USP)

REBIZZI, Leila Mary Higashijima
Universidade de São Paulo (USP)

Resumo
Muitas plantas medicinais apresentam cafeína na sua composição e segundo alguns pesquisadores auxiliam no aumento da acidez gástrica, sendo favorável em casos de hipocloridria e acloridria. As células parietais do estômago secretam ácido clorídrico (HCl), sendo que a acloridria e hipocloridria são condições relacionadas à quantidade de HCl secretado, e a redução do HCl pode levar o indivíduo a uma deficiência de vitamina B12, redução na absorção de cálcio, ferro e magnésio, podendo ocasionar osteoporose e anemia perniciosa, pois a falta de vitamina B12 interfere na eritropoiese. A metodologia utilizada foi revisão de literatura, e teve como objetivo pesquisar plantas medicinais que apresentam cafeína na sua composição e seus respectivos teores, como também verificar se a cafeína pode atuar no aumento do ácido clorídrico no estômago de indivíduos com acloridria ou hipocloridria. Foram selecionados artigos provenientes das seguintes bases de dados: SciELO, PubMed e Google Scholar. Entre as plantas medicinais pesquisadas, a *Paullinia cupana* foi a de maior teor de cafeína, chegando até a 8% em suas sementes. Os frutos da *Coffea* spp. também apresentam um teor relativamente alto, seguidos das folhas de *Ilex guayusa*, *Cola* spp., *Ilex paraguariensis*.

Palavras chave: Ácido clorídrico; Cafeína; Plantas medicinais.

Abstract
Many of the medicinal plants have caffeine in their composition and according to some researchers they help to increase gastric acidity, being favorable in cases of hypochlorhydria and achlorhydria. The stomach parietal cells secrete hydrochloric acid (HCl), and achlorhydria and hypochlorhydria are conditions related to the amount of HCl secreted, the HCl reduction can lead the individual to a deficiency of vitamin B12, reduced absorption of calcium, iron and magnesium, which can cause osteoporosis and pernicious anemia, since the lack of vitamin B12 interferes with erythropoiesis. The methodology used was a literature review, and aimed to research medicinal plants that have caffeine in their composition and their respective levels, as well as to verify if caffeine can act in the increase of hydrochloric acid in the stomach of individuals with achlorhydria or hypochlorhydria. Articles from the following databases were selected: SciELO, PubMed and Google Scholar. Among the medicinal plants surveyed, *Paullinia cupana* was the one with the highest caffeine content, reaching up to 8% in its seeds. The fruits of *Coffea spp.* they also have a relatively high content, followed by the leaves of *Ilex guayusa*, *Cola spp.*, *Ilex paraguariensis*.

Key words: Hydrochloric acid; Caffeine; Medicinal plants.

INTRODUÇÃO

A cafeína, presente naturalmente em várias plantas, é um alcaloide que estimula a secreção do HCl (VILELA et al, 2007; AZNAR, 2011).

Entre as plantas medicinais que contém cafeína na sua composição temos: *Paullinia cupana*, *Coffea arabica, Coffea canephora, Camellia sinensis, Ilex paraguariensis, Ilex guayusa, Theobroma cacao, Cola acuminata* e *Cola nítida* (NASCIMENTO, 2014; LIZBETH, 2018).

O estômago é constituído por quatro regiões anatômicas, com características diferenciadas, sendo distribuídas em válvula cárdia, fundo gástrico, corpo gástrico, e antro pilórico (PINTO, 2013; TORTORA e DERRICKSON, 2013).

O estômago recebe os alimentos e o processa para a formação do quimo, sendo que o mesmo contribui, em termos químicos, pela secreção de HCl, pepsina e fator intrínseco, além de direcionar os alimentos parcialmente digeridos para o intestino delgado onde se completa a digestão química do quimo, originando o quilo (PINTO, 2013).

O ser humano não consegue produzir vitamina B12 e deve ser obtido regularmente a partir da ingestão de alimentos como proteínas de origem animal ou produtos fabricados com cereais fortificados (LANGAN e ZAWISTOSKI, 2011).

A acloridria e hipocloridria são condições relativas à quantidade de HCl secretado pela mucosa estomacal. A acloridria é a situação onde o estômago deixa de secretar HCl, sendo diagnosticada quando o pH mínimo das secreções gástricas é de 6,5 sob estimulação máxima. Já a hipocloridria significa diminuição da secreção ácida. Quando o ácido não é secretado, a pepsina geralmente não é secretada também, e mesmo quando o é, a falta de ácido impede sua atividade porque a pepsina exige um meio ácido (GUYTON e HALL, 2006).

Portanto a presença de HCl no nosso estômago se faz muito importante para a saúde, e este trabalho teve como objetivo pesquisar as plantas medicinais que apresentam cafeína na sua composição, observando e comparando o teor de cafeína encontrado nessas plantas, como também verificar se há uma atuação no aumento do ácido clorídrico no estômago de indivíduos com acloridria ou hipocloridria.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O estômago é composto por três áreas topográficas que são fundo, corpo e antro, e também pelas glândulas oxínticas e pilóricas. A área da glândula oxíntica é caracterizada pela célula oxíntica ou parietal, e compreende 80% do estômago e abrange a região do fundo e corpo. A área da glândula pilórica, cuja marca é a gastrina, compreende 20% do estômago e abrange a região do antro (SCHUBERT e PEURA, 2008).

Ácido clorídrico / Hipocloridria e Acloridria

Um dos principais papéis do estômago é a produção do HCl, que é um fluido digestivo secretado pelas células parietais do estômago, e que é responsável pela digestão de proteínas e absorção de ferro, cálcio magnésio, potássio, zinco, folato, vitamina B12 e alguns medicamentos, bem como prevenir o crescimento bacteriano e infecção entérica (SANTOS, 2007; SCHUBERT e PEURA, 2008; KINES e KRUPCZAK, 2016).

A exposição ao meio ácido facilita a absorção de ferro da dieta, liberando o ferro heme de sua apoproteína e convertendo o ferro não heme para a forma ferrosa absorvível (SCHUBERT e PEURA, 2008).

O controle da secreção ácida gástrica pode ser dividido em três fases: cefálica, gástrica e intestinal. A fase cefálica é controlada pelo hipotálamo e mediada pelo nervo vago e são responsáveis por cerca de um quinto da secreção gástrica; a fase gástrica **é** induzida pela distensão do estômago ao receber os alimentos, e a fase intestinal estimulada pela presença de aminoácidos e peptídeos provenientes do quimo e pela distensão mecânica (VIEIRA, 2017).

O processo de secreção do ácido gástrico ocorre através da atividade de enzimas nas células parietais gástricas, e envolve os sinais sensoriais como pensamento, paladar, olfato, visualização ou o sabor dos alimentos que ativam os neurônios do sistema nervoso central (SNC) com impulsos, os quais são transmitidos pelo nervo vago a neurônios intramurais do estômago (PINTO, 2013; VIEIRA, 2017).

A acetilcolina (ACh) é liberada pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso entérico (SNE), a gastrina é secretada pelas células G localizadas no antro pilórico, e a histamina é liberada a partir das células enterocromafins (ECL) (VIEIRA, 2017). Essas são as três substâncias químicas endógenas responsáveis por estimular a célula parietal a secretar HCl, e atuam respectivamente sobre os receptores muscarínicos (tipo M3), colescitocinina-pancreozimina (CCKB) e histamina (H2). A acetilcolina e a

gastrina estimulam as células parietais a secretarem mais HCl na presença de histamina (TORTORA e DERRICKSON, 2013).

As glândulas gástricas são formadas pelas células parietais, produtoras e secretoras de HCl e fator intrínseco (SANTOS, 2007; PINTO, 2013).

O HCl é secretado pelas células parietais, presentes nas glândulas oxínticas, a um pH em torno de 0,8, que se misturam aos conteúdos estomacais e às secreções das células glandulares não-oxínticas do estômago, elevando esse pH entre 2,0 e 3,0, uma faixa favorável à atividade da pepsina (GUYTON e HALL, 2006). É regulada pela glândula pituitária ou hipófise (PINTO, 2013), podendo um estômago saudável totalizar uma produção diária de 2.000 a 3.000 ml de suco gástrico (TORTORA e DERRICKSON, 2013).

O suco gástrico é formado pela mistura de secreções das glândulas gástricas e das células epiteliais superficiais gástricas, formando uma solução ácida, constituído de HCl, sais inorgânicos, pepsina, lipase gástrica, amilase gástrica, fator intrínseco, muco, bicarbonato e água (VIEIRA, 2017).

O mecanismo básico para acidificar o suco gástrico é realizado por uma bomba de prótons existente na célula parietal, que secreta o HCl, através de uma ação em seus canalículos intracelulares (PINTO, 2013).

O pepsinogênio, quando produzido e secretado pelas células principais, não possui atividade digestiva, mas assim que entra em contato com o HCl, o pepsinogênio é clivado para formar pepsina ativa (GUYTON e HALL, 2006), ou seja, é convertido em enzima ativa pelo HCl presente no suco gástrico (PINTO, 2013).

A pepsina atua como uma enzima proteolítica ativa em um meio muito ácido (pH entre 1,8 e 3,5), sendo que a um pH acima de 5 não tem quase nenhuma propriedade proteolítica, ocorrendo a sua desnaturação a um pH superior a 7, e torna-se completamente inativada em pouco tempo. Portanto o HCl é tão necessário quanto a pepsina para a digestão das proteínas no estômago (GUYTON e HALL, 2006; TORTORA e DERRICKSON, 2013).

As células mucosas superficiais que revestem a superfície e as depressões gástricas são semelhantes e secretam muco e bicarbonato. O bicarbonato se agrega ao muco, deixando o pH aproximadamente neutro na superfície epitelial do estômago (PINTO, 2013).

Esse muco é secretado em todo o trato gastrointestinal, pelas células epiteliais superficiais, desde o estômago até o cólon, formando uma camada espessa que lubrifica a superfície gástrica (PINTO, 2013) como um gel aderente entre a mucosa e o lúmen,

constituída de muco, bicarbonato e fosfolipídios, formando uma barreira protetora, que protege a mucosa contra agentes agressivos, mantendo um pH em torno de 7,0 na interface luminal da superfície das células epiteliais, enquanto que o pH do lúmen é de 1,0 a 3,0 (VIEIRA, 2017).

A hipocloridria é definida como uma falta, e acloridria como uma ausência de ácido gástrico, podendo ser causada por *Helicobacter pylori*, gastrite crônica ou uso crônico de inibidores da bomba de prótons (IBPs) (YAGO, 2015).

A função primária do ácido gástrico é bactericida em relação às bactérias ingeridas, com exceção de *Helicobacter pylori*, pois o ácido gástrico é bastante efetivo na minimização da colonização bacteriana no estômago, matando muitos microrganismos (ALMEIDA, 2005; TORTORA e DERRICKSON, 2013).

A hipocloridria e a acloridria podem predispor à exacerbação de infeções bacterianas e de certas infeções parasitárias (ALMEIDA, 2005).

A absorção de cálcio é dependente do pH gástrico. Em casos de hipocloridria há um prejuízo na absorção de cálcio, afetando a formação e manutenção óssea, podendo levar à osteoporose e/ou fratura (HAFFNER-LUNTZER et al., 2016).

Fator Intrínseco e Vitamina B12

O fator intrínseco é uma glicoproteína secretada pelas células parietais juntamente com a secreção de HCl (GUYTON e HALL, 2006), e é essencial para a absorção da vitamina B12 dos alimentos (proteínas de origem animal) (TORTORA e DERRICKSON, 2013), e esse processo ocorre devido o fator intrínseco se ligar fortemente à vitamina B12, fazendo com que essa vitamina fique protegida da digestão pelas secreções gastrointestinais (GUYTON e HALL, 2006; VIEIRA, 2017). Então a vitamina B12 livre é ligada ao fator intrínseco e quando o complexo fator intrínseco-vitamina B12 chega ao íleo terminal, o fator intrínseco se liga aos receptores na superfície epitelial do íleo, o que promove a absorção da vitamina B12 (GUYTON e HALL, 2006).

As células parietais secretam HCl e fator intrínseco. Quando as células parietais são destruídas (ex: gastrite crônica), o indivíduo desenvolve acloridria, e muitas vezes também anemia perniciosa, porque a maturação das hemácias (eritropoiese) não ocorre na ausência de estimulação da medula óssea por vitamina B12 (GUYTON e HALL, 2006; TORTORA e DERRICKSON, 2013).

A deficiência de vitamina B12 provoca desmielinização das grandes fibras nervosas da medula espinal. A desmielinização das fibras nervosas em pessoas com deficiência de vitamina B12 ocorre especialmente nas colunas posteriores e ocasionalmente nas colunas laterais da medula espinal. Como resultado, muitas pessoas com anemia perniciosa ficam paralisadas (GUYTON e HALL, 2006).

A redução da acidez gástrica tem como consequência uma alteração no ciclo do pepsinogênio, o qual necessita de ambiente ácido para ser transformado em pepsina, e esta por sua vez retira a vitamina B12 contida nos alimentos ingeridos (PIMENTA et al*.,* 2016).

A vitamina B12 é armazenada no fígado, e a quantidade mínima necessária por dia para a manutenção da maturação eritrocitária normal, é de apenas 1 a 3 microgramas, e a reserva hepática normal e em outros tecidos é de cerca de 1.000 vezes essa quantidade. Portanto em geral são necessários de três a quatro anos de absorção deficiente de vitamina B12 para causar anemia por falha na maturação (GUYTON e HALL, 2006); porém segundo Carmel (2000) citado por LANGAN e ZAWISTOSKI (2011), devido às extensas reservas hepáticas de vitamina B12, pode haver um atraso de cinco a dez anos entre o início da deficiência e o aparecimento de sintomas clínicos.

Cafeína (C8H10N4O2)

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é um pó inodoro, incolor e amargo, e foi isolado do café pelo químico alemão Friedrich Ferdinand Runge em 1819. A cafeína é encontrada em diferentes produtos comerciais e existem mais de 50 plantas que contém esse principio ativo (AZNAR, 2011).

Quimicamente, a cafeína é um alcaloide que pertence ao grupo das metilxantinas, que são substâncias derivadas de purinas. As fontes mais importantes e conhecidas de cafeína são o guaraná *(Paullinia cupana*), o café (*Coffea arabica, Coffea canephora*), o chá *(Camellia sinensis)*, a erva-mate *(Ilex paraguariensis),* a noz de cola *(Cola acuminata*, *Cola nitida)* e o cacau *(Theobroma cacao*). A cafeína atua intensamente sobre o SNC e sobre o metabolismo basal, além de aumentar a produção de suco gástrico. É estável a variações de temperatura e pH, e possui alta solubilidade em água (VILELA et al, 2007; NASCIMENTO, 2014).

A cafeína é uma substância encontrada em plantas e pode ser produzida sinteticamente em laboratório. É encontrado em quantidades variadas nas sementes, folhas e frutos (AZNAR, 2011).

De acordo com Clifford et al., 1990, citado por NASCIMENTO (2014, p. 29-30), os valores mais expressivos foram encontrados no guaraná (4 a 7%), folhas de chá (3 a 5%), café em grão (1,1 a 2,2%), folhas de erva-mate (0,89 a 1,73 %), noz de cola (1,5%) e cacau (0,03%). Estes valores são referentes ao peso seco das amostras.

O teor de cafeína varia enormemente de uma planta para outra. Existe também uma grande variabilidade dentro da mesma espécie, inclusive dependendo do tipo de solo e condições de vida daquela planta como umidade, temperatura, altitude, localização, etc. O teor de cafeína do café varia também de acordo com a variedade, o tipo de grão e o método de preparação (AZNAR, 2011).

Quase 100% da cafeína ingerida é absorvida pelo trato gastrointestinal, caindo na corrente sanguínea, atingindo o nível máximo em cerca de 30 a 45 minutos após sua ingestão, sendo então transportada para todos os tecidos do corpo, inclusive para o cérebro (AZNAR, 2011), sendo posteriormente degradada pelo fígado, e uma porcentagem entre 3 e 10% não é absorvida, sendo excretada na urina (VILELA et al, 2007).

O período de semi-eliminação de cafeína, ou seja, o tempo de meia-vida varia de horas a dias. Nos recém-nascidos, ainda pela deficiência de enzimas para metabolizar a cafeína, o tempo de semi-eliminação é de 3 a 4 dias. Em gestantes a taxa de metabolização da cafeína diminui, passando o tempo de meia-vida para 18 horas, e em pacientes com insuficiência hepática (deterioração grave da função hepática) o tempo de meia-vida é maior do que naqueles que não têm doença desta natureza (AZNAR, 2011),

Quadro 1 - Cafeína - Tempo de meia vida.

Recém-nascidos	3 a 4 dias
Fumantes	3 horas
Não fumantes	3 a 7 horas
Gestantes	18 horas
Pacientes com insuficiência hepática	Prolongado (> que sem esta patologia)

Fonte: AZNAR, 2011.

A cafeína é um estimulante do SNC relativamente fraco. Tem um efeito diurético e estimulante cardíaco, aumentando sua frequência, força de contração do coração e aumento do débito cardíaco. Relaxa os músculos lisos, promove vasodilatação periférica, vasoconstrição das artérias cerebrais, aumenta a secreção ácida do estômago e promove a liberação de cálcio aumentando a contração do músculo esquelético. No sistema digestório, a cafeína quando administrada por via oral, estimula a secreção tanto do HCl como da pepsina (AZNAR, 2011).

A ingestão de doses orais elevadas, de 200 mg diária de cafeína, podem alterar o humor, causar nervosismo, insônia, aumentar a irritabilidade, induzir ansiedade e diminuir a fadiga. A ingestão crónica grave, de 500 mg ou mais por dia, pode manifestar intoxicação, levando a apresentar nervosismo, insônia, hiperacidez gástrica, espasmos musculares, confusão, taquicardia ou arritmia cardíaca, e agitação psicomotora. A ingestão de uma dose letal é extremamente rara, mas pode ocorrer com drogas que contenham cafeína ou com a ingestão oral de 10 g (AZNAR, 2011).

Plantas medicinais

Várias plantas apresentam cafeína na sua composição, e entre elas temos o guaraná (*Paullinia cupana*), o café (*Coffea arabica, Coffea canephora*), a *Camellia sinensis*, a *Ilex guayusa*, a *Ilex paraguariensis*, o *Theobroma cacao*, a noz de cola (*Cola acuminata, Cola nítida*), a *Theobroma grandiflorum,* a *Paullina yoco, a Genipa americana*, e outros com menor teor de cafeína.

Paullinia cupana

Paullinia cupana, o guaraná, pertence à família *Sapindaceae*, e é nativa da bacia amazônica. No Brasil é cultivado no estado do Amazonas e Bahia. A composição química da *Paullinia cupana* é caracterizada pela presença de alcalóides do tipo metilxantina [cafeína (1,3,7–trimetilxantina), teobromina (3,7-dimetilxantina) e teofilina (1,3-dimetilxantina)], taninos condensados (catequina e epicatequina), terpenos, flavonoides, amidos, saponinas triterpênicas, cianolipídios, óleo essencial e minerais como titânio e fósforo (AZNAR, 2011).

Conforme o livro de Marques et al., 2019, citado por LIMA, (2019, p. 17), dentre os principais constituintes do guaraná temos a cafeína (2,41% a 5,07%), teofilina (0,06%), teobromina (0,03%), taninos totais (5,0% a 14,1%), proteínas (7,0% a 8,0%), polissacarídeos (30% a 47%), açúcares (6,0% a 8,0%), fibras (3,0%), ácidos graxos (0,16%), cinzas totais (1,06% a 2,88%), umidade (4,3% a 10,5%).

Segundo AZNAR (2011), o guaraná é a espécie na qual foi encontrado o maior conteúdo de cafeína já descrito em vegetais. As sementes de guaraná são ricas em cafeína, podendo conter de 6,2% a 8%, percentagem 4 vezes maior que a do café, 10 vezes maior que a da erva-mate e 30 vezes maior que a do cacau. As xantinas metiladas presentes no guaraná são estimulantes do SNC, sendo a cafeína a de ação mais potente.

***Coffea* spp.**

O café é um arbusto da família *Rubiaceae*, gênero *Coffea*. Existem no mundo cerca de 40 espécies de plantas de café, mas a bebida café se obtém de três variedades: cafeeiro arábica (*Coffea arabica)*, cafeeiro robusta (*Coffea canephora*) e cafeeiro liberica (*Coffea liberica*), sendo que no Brasil são cultivadas as espécies arábica e robusta (também conhecida como conilon) (AZNAR, 2011).

O café apresenta mais de 800 compostos de várias classes (SILVA et al., 2018). Entre os componentes presentes nas sementes das variedades arábica e robusta de torra média temos: cafeína (1,3% e 2,4%), minerais (4,5% e 4,7%), lipídios (17,0% e 11,0%), trigonelinas (1,0% e 0,7%), proteínas (10,0% e 10,0%), ácidos clorogênicos (2,7% e 3,1%), carboidratos (38,0% e 41,5%) (AZNAR, 2011).

O café também contém vitamina B3 ou niacina (VILELA et al, 2007).

Conforme pesquisa realizada por AZNAR em 2011 sobre o teor de cafeína em diferentes bibliografias, incluindo relatórios da FAO (ONU), da OCU (Espanha), da FAA (EUA) e do EUFIC/ FACU (Europa), os teores encontrados em 100 ml foram: café torrado (41 a 83 mg), café instantâneo (27 a 72 mg), café torrado descafeinado (0,4 a 7 mg) e café instantâneo descafeinado (1 a 5 mg).

Conforme pesquisa realizada em Juazeiro do Norte (CE) por SILVA et al. em 2018, a média dos teores de cafeína encontrados foram: 0,486% para café solúvel, 0,390% para café em pó e 0,466% para café em grãos, sendo que foram avaliadas 3 marcas para cada forma de apresentação de café; no entanto, segundo Lima, 2003, citado por VILELA et al. (2007, p. 2), o café possui de 1 a 2,5% de cafeína.

Segundo ALONSO (2016), uma xícara de 30 ml de café expresso contém aproximadamente 40 mg de cafeína, e uma xícara de 120 ml chega-se a 100 mg de cafeína. Já segundo AZNAR (2011), uma xícara de 150 ml de café instantâneo contém 60 mg de cafeína, no café filtrado cerca de 80 mg, e no café descafeinado cerca de 3 mg. Um grama diário de cafeína equivale a 10 xícaras de café expresso ou cinco xícaras de café filtrado por gotejamento (ALONSO, 2016).

Camellia sinensis

A *Camellia sinensis* é um arbusto da família *Theaceae*, conhecida popularmente como chá verde, chá-da-Índia, banchá ou "*green tea*", e contém mais de 600 compostos químicos que conferem sabor, aroma, cor, nutrientes e efeitos medicinais. Entre os numerosos compostos temos polissacarídeos, aminoácidos, óleos essenciais, alcalóides (teobromina e cafeína), catequinas e derivados polifenólicos como os flavonóides quercetina, kaempferol e miricetina (AZNAR, 2011).

Conforme pesquisa realizada por AZNAR (2011) sobre o teor de cafeína em diferentes bibliografias, incluindo relatórios da FAO (ONU), da OCU (Espanha), da FAA (EUA) e do EUFIC/ FACU (Europa), os teores encontrados em 100 ml foram: chá preto (10 a 46 mg), chá verde (8 a 17 mg), chá branco (2 a 11 mg) e chá vermelho (5 a 30 mg).

Nas substâncias orgânicas contidas na *Camellia sinensis*, temos as seguintes porcentagens: proteínas (20 a 30%), aminoácidos (1 a 5%), alcalóides (3 a 5%), fenóis (20 a 35%), carboidratos (20 a 25%), ácidos orgânicos (3 a 5%), lipídios (4 a 5%), pigmentos (0,6 a 1%), substâncias aromáticas (0,005 a 0,03%), vitaminas (0,6 a 1%), saponinas (0,07 a 0,1%), esteróis (0,04 a 0,1%) (AZNAR, 2011).

As variações da *Camellia sinensis* para infusão temos o chá verde, oolong, chá preto, chá branco, chá vermelho, banchá, chá macrobiótico (NASCIMENTO, 2014).

Embora a *Camellia sinensis* contenha menos cafeína que o café e bebidas à base de cola, seu consumo em excesso pode causar insônia (AZNAR, 2011).

Ilex paraguariensis

A *Ilex paraguariensis*, comumente chamado de erva-mate, é um arbusto dioico pertencente à família *Aquifoliaceae*. É uma espécie nativa de florestas subtropicais e cresce naturalmente no Brasil, Paraguai e Argentina. É amplamente conhecida e utilizada pelos habitantes desses países, sendo muito consumida como chimarrão, tereré e chá mate (MAZUR, 2012).

Dentre os principais fitoquímicos presentes nas folhas do *Ilex paraguariensis* temos metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina), polifenóis e saponinas (MAZUR, 2012).

O conteúdo de cafeína varia entre 0,2% a 2% em peso seco de Ilex paraguariensis (comparado a 0,3 a 9% nas folhas da *Camellia sinensis*, 2,5 a 7,5% no guaraná e mais de 3,2% no café) (AZNAR, 2011).

A quantidade de cafeína, extraída em 100 ml de tereré e chimarrão, corresponde respectivamente ao consumido em 10 e 25 ml de café expresso, 118 e 277 ml de bebida tipo cola, 34 e 80 ml de bebida energética (GEBARA, 2019).

No trabalho realizado por MAZUR (2012), foram utilizadas 25 amostras fornecidas pela Embrapa – Florestas de Colombo – PR, amostras estas provenientes da região de Prudentópolis - PR, onde os teores de cafeína e teobromina foram quantificados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), sendo que a cafeína variou de 0,68 a 10,11 mg por grama, a teobromina de 0,5 e 5,03 mg por grama e foram definidos teores entre 3,69 e 12,76 mg por grama para as metilxantinas totais da erva-mate.

Ilex guayusa

Ilex guayusa, a guayusa, é uma árvore perene que pertence à família *Aquifoliaceae*, nativa da região amazônica, e é encontrada em regiões elevadas até 2.000 metros acima do nível do mar, no Equador, Colômbia e Peru (ALEJANDRO, 2017). A guayusa é uma das oito espécies que compõem o gênero *Ilex*, que inclui a *Ilex paraguariensis* ou erva-mate (LIZBETH, 2018).

Os componentes encontrados nas folhas da guayusa foram alcalóides, flavonóides, fenóis, taninos, açúcares, esteróides, triterpenóides, quinonas (SANTANA et al*.,* 2018), metilxantinas (cafeína e teobromina), aminoácidos, ácidos clorogênicos, flavonoides (LIZBETH, 2018).

As folhas desse arbusto tem alto teor de cafeína, e é apreciada por seu sabor suave, aroma agradável e sua capacidade de fornecer energia, e são consumidas na forma de infusão (LIZBETH, 2018).

Conforme SANTANA et al*.* (2018), em seu estudo com folhas frescas de *Ilex guayusa* coletadas em Sucumbíos, Equador, na análise fitoquímica qualitativa, o maior número de metabólitos secundários foi detectado no extrato etanólico e aquoso, e que as folhas que foram secas em forno de convecção apresentaram maior teor de cafeína (3,71% ± 0,11). No estudo de ALEJANDRO (2017), as folhas de guayusa vieram de uma safra comercial orgânica de três anos, colhidas de 72 árvores em dezembro de 2016, sendo a média de teor de cafeína encontrado de 2,67 mg em 100g de guayusa.

Theobroma cacao

Theobroma cacao, o cacaueiro, pertence à família *Sterculiaceae*. É geralmente uma pequena árvore, entre 4 e 8 metros de altura, podendo atingir até 10 metros de altura (AZNAR, 2011).

O cacau é a semente seca e fermentada do *Theobroma cacao*. No cacau, a teobromina predomina (2,5%) e a cafeína em menor quantidade (0,4%) (ALEJANDRO, 2017).

O *Theobroma cacao* contém além das metilxantinas (cafeína, teobromina e teofilina, sendo a cafeína e a teobromina em maior teor) uma série de componentes entre os quais se destaca a feniletilamina, um componente que pertence à família das anfetaminas, sendo que na massa de cacau, a teobromina se manifesta em altas concentrações (1,89% a 2,69%) enquanto a cafeína aparece em menor grau (0,16% a

0,31%). A teobromina tem um poder estimulante muito menor, mesmo que seja da mesma família que a cafeína (AZNAR, 2011).

Segundo ALEJANDRO (2017), em 150 ml de cacau se encontra em média 42 mg de cafeína.

***Cola* spp.**

A noz de cola (*Cola* spp.) pertence à família de plantas *Steruliacea*. Conforme *The Encyclopedia of Psychoactive Plants de Ratsch*, 2005, citado por KANOMA et al., (2014, p. 1), a *Cola* é um gênero de cerca de 125 espécies de árvores (de até 15 m), nativas da região africana da floresta tropical úmida. O gênero *Cola* contém cinco espécies de nozes comestíveis: *Cola nitida*, *Cola acuminata*, *Cola ballayi*, *Cola verticillata* e *Cola sphaerocarpa* (KANOMA et al., 2014).

A *Cola acuminata* e a *Cola nitida* são nativas da África equatorial (Serra Leoa, Nigéria, Costa do Marfim, Gabão), onde fazem parte das florestas, e são cultivadas em países como a Indonésia, Jamaica, Brasil e Nigéria (AZNAR, 2011).

Na noz de cola, os efeitos estimulantes ocorrem devido a cafeína, diminuindo a sensação de fadiga. Na noz de cola, os efeitos da cafeína são modulados pela presença de complexos formados com catequinas que liberam cafeína lentamente, prolongando seu efeito. O fato da noz de cola liberar cafeína lentamente faz com que tenha um efeito estimulante mais suave do que o café e prolonga o tempo de eliminação da cafeína, agindo por um período maior (AZNAR, 2011).

Conforme pesquisa realizada na Nigéria por OKWUNODULU et al. (2017), onde se investigou o efeito da germinação nas propriedades fitoquímicas das nozes de *Cola nitida* e *Cola acuminata,* adquiridas no mercado urbano, onde se obteve os teores de tanino, fenol, saponina e cafeína. Nesta pesquisa uma parte foi mantida umedecida por 4 semanas para germinar ou brotar, e a outra parte foi mantida sem germinar. Após trituradas observou-se os seguintes teores de cafeína: *Cola nitida* não germinada (5,15% ± 0.07%), *Cola nitida* germinada (3,98% ± 0,11%), *Cola acuminata* não germinada (2,60% ± 0,00%) e *Cola acuminata* germinada (2,00% ± 0,14%).

Os resultados da composição fitoquímica das nozes de cola germinadas e não germinadas, em ambas as variedades apresentaram diminuição na composição fitoquímica com a germinação. O teor de cafeína da *Cola nitida* não germinada foi o mais alto (5,15%), enquanto que a *Cola acuminata* não germinada apresentou o teor menor (2,60%) (OKWUNODULU et al., 2017).

KANOMA et al. (2014, p. 2) em seu artigo cita que segundo Grin, 2007, experimentos utilizando animais indicam que as nozes de cola têm propriedades analépticas e lipolíticas e estimulam a secreção de suco gástrico.

A seguir os teores de cafeína encontrados na pesquisa.

Quadro 2 - Teores de cafeína conforme os autores e plantas medicinais.

Autor	**Planta medicinal**	**Teor de cafeína**
LIMA, 2019	*Paullinia cupana*	2,41% a 5,07%
AZNAR, 2011	*Paullinia cupana*	6,2% a 8%
AZNAR, 2011	*Coffea arábica*	0,9 a 1,5%.
AZNAR, 2011	*Coffea canephora*	2 a 3,5%
SILVA ET AL., 2018	Café solúvel	0,36% a 0,56%
SILVA ET AL., 2018	Café em pó	0,390% (teor médio)
SILVA ET AL., 2018	Café em grãos	0,46% a 0,48%
AZNAR, 2011	Café torrado (100 ml)	41 a 83 mg
AZNAR, 2011	Café instantâneo (100 ml)	27 a 72 mg
AZNAR, 2011	Café torrado descafeinado (100 ml)	0,4 a 7 mg
AZNAR, 2011	Café instantâneo descafeinado (100 ml)	1 a 5 mg
ALONSO, 2016	Café expresso (30 ml)	40 mg
NASCIMENTO, 2014	chá preto - infusão de 1 minuto	2,60 mg
NASCIMENTO, 2014	chá preto - infusão de 3 minutos	2,98 mg
NASCIMENTO, 2014	chá preto - infusão de 5 minutos	3,14 mg
NASCIMENTO, 2014	chá preto - infusão de 20 minutos	54,32 mg
AZNAR, 2011	Chá preto (100 ml)	10 a 46 mg
AZNAR, 2011	Chá verde (100 ml)	8 a 17 mg
AZNAR, 2011	Chá branco (100 ml)	2 a 11 mg
AZNAR, 2011	Chá vermelho (100 ml)	5 a 30 mg
AZNAR, 2011	*Ilex paraguariensis*	0,2% a 2%
MAZUR, 2012	*Ilex paraguariensis*	0,68 a 10,11 mg / g
ALEJANDRO, 2017	*Ilex guayusa* (100 mg)	1,06 a 4,72 mg
SANTANA ET AL., 2018	*Ilex guayusa*	3,71% ± 0,11
ALEJANDRO, 2017	*Theobroma cacao*	0,4%
AZNAR, 2011	*Theobroma cacao*	0,16% a 0,31%
OKWUNODULU ET AL., 2017	Cola nítida não germinada	5,15% ± 0.07%
OKWUNODULU ET AL., 2017	Cola nítida germinada	3,98% ± 0,11%
OKWUNODULU ET AL., 2017	Cola acuminata não germinada	2,60% ± 0,00%
OKWUNODULU ET AL., 2017	Cola acuminata germinada	2,00% ± 0,14%

Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs)

Os inibidores da bomba de prótons IBPs surgiram nos anos 80, para o controle da secreção ácida, melhorando a cicatrização das úlceras gástricas e duodenais. Contudo, o uso crônico de IBPs (omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol), pode promover hipocloridria ou acloridria através da inibição parcial ou praticamente total da secreção ácida e assim dificultar ou diminuir a absorção da vitamina B12, magnésio, cálcio e ferro. Com a interrupção abrupta do tratamento, a elevação da gastrina pode promover o efeito rebote de hiperacidez gástrica (KINES e KRUPCZAK, 2016).

Cloridrato de betaína (BHCl) e pepsina

O cloridrato de betaína é um suplemento natural *over the counter* (OTC), ou seja, é isento de prescrição, à venda no balcão como um nutracêutico. Como uma forma de dosagem oral sólida, em comprimido ou cápsula, o BHCl acidifica o fluido gástrico por dissociação em betaína e HCl livre, diminuindo assim o pH gástrico acima de 5 para abaixo de 1 por mais de uma hora, com uma dose de 1500 mg de BHCl por dia, divididos em 2 comprimidos de 750 mg (YAGO, 2015).

Em seu estudo piloto realizado em voluntários saudáveis com normocloridria basal (pH gástrico em jejum < 4), com hipocloridria induzida por 20 mg de rabeprazol oral duas vezes por dia durante cinco dias, YAGO (2015) mostrou que o BHCl pode ser usado como um método eficaz para baixar rápida e temporariamente o pH gástrico em voluntários saudáveis com hipocloridria induzida por drogas, além de nenhum efeito colateral gastrointestinal relatado pelo uso de BHCl. Após a administração do BHCl, o início da re-acidificação ocorreu entre 1,8 e 12 minutos.

Além do BHCl, segundo KINES e KRUPCZAK (2016), o simples “HCL Challenge” não invasivo pode ser usado quando há suspeita de hipocloridria. O paciente começa com uma cápsula de betaína / HCL / pepsina (650-750 mg) com uma refeição contendo proteína e vai aumentando a dose conforme a tolerância. Ao sentir uma sensação de queimação, dor abdominal ou algum desconforto, indicará que a dose está excessiva. Nesse caso reduzir uma cápsula. Se sentir azia com uma única cápsula, indica que o HCl está sendo normalmente secretada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de levantamento bibliográfico, mediante consulta às bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Google Scholar. Foram consultados artigos publicados no período de 2010 a 2019, pesquisados com os seguintes descritores: ácido clorídrico, cafeína, *Camellia sinensis*, *Paullinia cupana*, *Theobroma cacao*, *Cola acuminata*, *Ilex paraguariensis*, *Ilex guayusa*. A seleção dos artigos foi, numa fase inicial, efetuada através da leitura dos respectivos títulos e resumos (abstracts) recorrendo-se ainda à pesquisa das listagens de referências de estudos identificados. No total, 108 artigos foram encontrados e selecionados. Após triagem, 22 artigos e 3 livros reuniram os critérios considerados elegíveis para inclusão na análise: ter conteúdo relacionado ao tema ácido clorídrico e cafeína, publicados nos idiomas português, espanhol ou inglês. Foram encontrados seis estudos de pesquisa de teor de cafeína, em laboratório, sendo dois de *Ilex guayusa*, um de *Cola nítida* e *Cola*

acuminata, um de *Ilex paraguariensis*, um de café e um de chá preto. Também foi encontrado um estudo em humanos com a utilização de Cloridrato de Betaína. Após leitura e seleção dos conteúdos, a informação extraída foi reunida colocando os aspectos mais relevantes de cada um dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ALEJANDRO (2017) em sua pesquisa utilizando folhas de *Ilex guayusa* originárias de um cultivo orgânico de três anos, onde foram coletadas amostras de 72 árvores em dezembro de 2016. As folhas foram secas e moídas em moinho elétrico. O teor de cafeína obtido variou de 1,06 a 4,72 mg em 100 mg de folha moída de guayusa. O método de extração utilizado foi ultrassom por um tempo de 20 minutos.

Na pesquisa de SANTANA et al. (2018) foram utilizadas folhas frescas de *Ilex guayusa* coletadas em Sucumbíos, Equador, submetida à identificação botânica no Herbário Nacional do Equador. Após lavagem das folhas, foram utilizados 3 métodos de secagem (secagem ao ar, secagem em forno de convecção e secagem solar) para determinar o efeito do método nas propriedades físicas e químicas, sendo o do forno de convecção o que obteve maior teor de cafeína (3,71% ± 0,11).

No trabalho de MAZUR (2012) foram utilizadas 25 amostras de *Ilex paraguariensis* fornecidas pela Embrapa – Florestas de Colombo – PR, sendo a análise feita através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), e os teores encontrados para cafeína variaram entre 0,68 a 10,11 mg/ grama.

Estudo piloto realizado por NASCIMENTO (2014), com chá preto Pekoe (*Camellia sinensis*), da marca Gorreana proveniente de Açores, Portugal, na Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Nova de Lisboa, realizado com 3 g das folhas do chá em 500 ml de água, através de infusão de 1, 3, 5 e 20 minutos, sendo os teores de cafeína obtidos através de análise cromatográfica gasosa, variaram entre 0,086 e 0,104% para a 1ª extração. A concentração de cafeína em mg, dessa primeira extração das folhas foram 2,60 mg, 2,98 mg, 3,14 mg e 54,32 mg, para os tempos de infusão de 1, 3, 5 e 20 minutos respectivamente.

Estudo experimental, quantitativo e comparativo, realizado por SILVA et al. (2018), realizada com cafés de diferentes tipos e marcas, realizado em maio de 2017, no laboratório de química da Faculdade de Juazeiro do Norte, Ceará, foram avaliadas 3 marcas para cada forma de apresentação de café (solúvel, em pó e em grão). Os valores médios de cafeína encontrados foram: 0,486% (café solúvel), 0,390% (café em pó) e 0,466% (café em grãos). Com os resultados obtidos, afirma-se que as quantidades de

cafeína em preparações variam com a forma de apresentação, quantidade utilizada, espécie/variedade/blend e o tipo de cultivo do café.

VILELA et al. (2007, p. 7,8,10) analisaram dezoito embalagens de café disponíveis nos supermercados, observando os dados da composição química, porém o teor de cafeína não foi citado. Os autores citam que no livro de Rang et al., 2000, é relatado que a cafeína estimula a secreção gástrica de ácido clorídrico e da enzima pepsina no ser humano, em doses a partir de 250 mg (duas xícaras de café forte). Também relatam que é contraindicado em pacientes com úlcera digestiva, e que no livro de Tirapegui, 2002, é relatado que em pessoas sem nenhuma patologia digestiva, a cafeína não tem sido associada a um maior risco de úlcera péptica.

Segundo AZNAR (2011), a cafeína fornecida via oral estimula a secreção de ácido gástrico e enzimas digestivas, aumentando a secreção de ácido clorídrico e pepsina.

KANOMA et al. (2014) em seu artigo, onde utilizaram 5 kg de *Cola nitida* e *Cola acuminata*, foi feita a análise fitoquímica qualitativa em que o estudo reconheceu a presença de vários metabólitos secundários como taninos, flavonoides, saponinas, glicosídeos, esteroides, alcaloides e óleo volátil na noz de cola, porém não foi apresentada o teor de cafeína. Neste artigo o autor cita o relatado por Grin, 2007, que experimentos utilizando animais indicam que as nozes de cola têm propriedades analépticas e lipolíticas e estimulam a secreção de suco gástrico.

Em pesquisa realizada por OKWUNODULU et al. (2017) na Nigéria, com Cola nitida e Cola acuminata, obteve os seguintes teores de cafeína: *Cola nitida* (5,15% ± 0.07%) e *Cola acuminata* (2,60% ± 0,00%).

YAGO (2015) em seu estudo piloto avaliou a extensão e o tempo de re-acidificação gástrica após uma forma de dosagem oral sólida de cloridrato de betaína anidra em voluntários saudáveis com hipocloridria induzida farmacologicamente, através de 20 mg de rabeprazol oral duas vezes ao dia, durante quatro dias. Seis voluntários saudáveis com normocloridria basal (pH gástrico em jejum < 4) foram incluídos neste estudo de período único. Após a administração do BHCl, o início da re-acidificação ocorreu entre 1,8 e 12 minutos.

Quadro 3: Autor, título do artigo, método utilizado e resumo com teor de cafeína encontrado.

Autor, ano, país	Título	Método utilizado	Resumo
ALEJANDRO 2017 Equador	Determinación del contenido de cafeína en um cultivo comercial	Secagem, moagem e ultrassom por 20 minutos.	A pesquisa foi realizada utilizando folhas de *Ilex guayusa* coletadas de 72 árvores de cultivo orgânico. As folhas foram secas logo após a colheita em estufa a gás comercial. Após a secagem foram moídas em moinho elétrico. O

	de guayusa (*Ilex guayusa*)		método de extração utilizado foi o ultrassom (ultrassom BRANSON 3510). O teor de cafeína obtido variou de 1,06 a 4,72 mg em 100 mg de folha seca e moída de guayusa.
MAZUR 2012 Brasil	Aplicação de metodologia por NIR para determinação de metilxantinas presentes na erva-mate (Ilex paraguariensis)	Cromatografia líquida de alta eficiência.	Nesta pesquisa foram utilizadas 25 amostras de *Ilex paraguariensis* fornecidas pela Embrapa – Florestas de Colombo – PR. Estas amostras foram recebidas já secas em micro-ondas e moídas. Para a análise cromatográfica foi utilizado um cromatógrafo a líquido de alta eficiência (Agilent 1200). Os teores de cafeína encontrados variaram entre 0,68 a 10,11 mg/ grama.
NASCIMENTO 2014 Portugal	Doseamento de cafeína e análise sensorial de chá preto (Camellia sinensis) preparado com diferentes condições de extração	Infusão de 1, 3, 5 e 20 minutos, e analisada por cromatografia gasosa.	Pesquisa realizada com chá preto Pekoe (*Camellia sinensis*), da marca Gorreana proveniente de Açores, Portugal, foram utilizados 3 g das folhas do chá em 500 ml de água, através de infusão de 1, 3, 5 e 20 minutos, sendo que os teores de cafeína obtidos através de análise cromatográfica gasosa, variaram entre 0,086 e 0,104% para a 1ª extração. A concentração de cafeína em mg, dessa primeira extração das folhas foram 2,60 mg, 2,98 mg, 3,14 mg e 54,32 mg, para os tempos de infusão de 1, 3, 5 e 20 minutos respectivamente.
OKWUNODU-LU et al. 2017 África	Selected phytochemical assessment of sprouted gworo (Cola nitida) and ojigbo (Cola acuminata) kola nuts	Deixar as nozes umedecidas por quatro semanas, e trituração.	Nesta pesquisa realizada na Nigéria, uma parte foi mantida umedecida para germinar ou brotar, e a outra parte foi mantida sem germinar. Após trituradas observou-se os seguintes teores de cafeína: Cola nitida não germinada (5,15% ± 0.07%), Cola nitida germinada (3,98% ± 0,11%), Cola acuminata não germinada (2,60% ± 0,00%) e Cola acuminata germinada (2,00% ± 0,14%).
SANTANA et al. 2018 Colômbia	Effect of drying methods on physical and chemical properties of Ilex guayusa leaves	Três métodos de secagem, trituração.	Foram utilizadas na pesquisa folhas frescas de *Ilex guayusa* coletadas em Sucumbíos, Equador. Após lavagem das folhas, foram utilizados 3 métodos de secagem: secagem ao ar, secagem em forno de convecção e secagem solar. O material seco foi triturado em pó homogêneo (800 µm). As folhas secas em forno de convecção obteve maior teor de cafeína (3,71% ± 0,11).
SILVA et al. 2018 Brasil	Determinação do teor de cafeína em diferentes tipos de cafés	Extração da cafeína com ácido sulfúrico, purificação com clorofórmio, caracterização com isopropanol e hexano, e quantificação por gravimetria.	Estudo experimental, quantitativo e comparativo, realizada com cafés de diferentes tipos e marcas, realizado em maio de 2017, no laboratório de química da Faculdade de Juazeiro do Norte, Ceará, foram avaliadas 3 marcas para cada forma de apresentação de café (solúvel, em pó e em grão). Os valores médios de cafeína encontrados foram: 0,486% (café solúvel), 0,390% (café em pó) e 0,466% (café em grãos).

CONCLUSÃO

Conforme exposto nesta revisão, a acloridria e a hipocloridria são situações que acontecem nos seres humanos, e que podem levar à anemia perniciosa e/ou osteoporose.

Na literatura consultada foram encontrados artigos onde citam que a cafeína estimula a secreção gástrica de ácido clorídrico e da enzima pepsina, e também experimentos em animais, onde indicam que a noz de cola estimula a secreção de suco gástrico.

Em se tratando de fontes naturais, temos várias plantas que nos fornecem cafeína, sendo o guaraná o de maior teor, chegando até a 8% de cafeína nas suas sementes. Os frutos do café também apresentam um teor relativamente alto, seguidos das folhas de *Ilex guayusa*, noz de cola, *Ilex paraguariensis*, sendo que o cacau apresenta um teor menos significativo em termos de cafeína (0,4%).

O *Ilex paraguariensis* contém menor teor de cafeína do que a *Ilex guayusa*, ainda pouco utilizada no Brasil.

Conforme os artigos consultados, os teores de cafeína nas diversas plantas variam bastante. Essa variação se deve à variedade da planta, tipo de solo e condições de vida daquela planta como umidade, altitude, adubação, localização, temperatura, preparação da droga vegetal, etc.

A literatura carece de pesquisa com o uso de plantas fonte de cafeína para tratamento de casos de hipocloridria/acloridria, e portanto pode-se concluir que ainda não há evidências científicas quanto ao uso de plantas medicinais ricas em cafeína na melhora clínica e dos sintomas de hipocloridria/acloridria.

Nos tratamentos encontrados na literatura para reduzir o pH do estômago temos o BHCl e o HCL Challenge que é composto por betaina + HCl + pepsina. O BHCl e a pepsina auxiliam na digestão de proteínas, na absorção de vitamina B12 e minerais como ferro, cálcio, magnésio, potássio e zinco, como também no combate às bactérias indesejadas que são ingeridas.

Portanto temos várias fontes naturais de cafeína, com seus diversos teores, que segundo a literatura estimula a secreção gástrica de ácido clorídrico, porém não foi encontrado nesta revisão de literatura artigo com pesquisa em humanos.

Agradecimentos

Agradeço, pela orientação neste trabalho, à Priscila Garla, nutricionista, Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP, Especialista em Terapia Nutricional pelo GANEP e Terapia Multidisciplinar na UTI.

REFERÊNCIAS

ALEJANDRO, C. M. L. **Determinación del contenido de cafeína en um cultivo comercial de guayusa (*Ilex guayusa*)**. 2017. 73 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Engenharia Agronômica) - Facultad de Ciencias Agrícolas, Universidad Central del Ecuador, Quito, 2017. Disponivel em: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/12183/1/T-UCE-0004-30-2017.pdf>. Acesso em: 27 jul 2019.

ALMEIDA, A. B. A. **Atividade antiulcerogênica e anti-inflamatória intestinal da *Arctium lappa***. 2005. 167 f. Tese (Doutorado em Biologia Funcional e Molecular) – Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/318126/1/Almeida_AnaBeatrizAlbinode_D.pdf>. Acesso em: 11 maio 2019.

ALONSO, J. R. **Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos**. p. 185. Ed. ACFarmacêutica. 2016. ISBN 978-85-8114-191-6.

AZNAR, S. C. **Determinación analítica de la cafeína en diferentes produtos comerciales**. 2011. 185 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Engeniería Técnica Industrial) – Escola Universitária d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona, Universitat Politècnica de Catalunya, Espanha, 2011. Disponível em: https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/11148/Memòria.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 19 jul 2019.

GEBARA, K. S. **Erva-mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.): consumo, composição química e influência sobre o metabolismo**. 2019. 101 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados – MS, 2019. Disponível em: <http://repositorio.ufgd.edu.br/jspui/bitstream/prefix/923/1/KarimiSaterGebara.pdf>. Acesso em: 01 jul 2019.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 423, 784, 797, 810, 820, 877, 2006. USBN 978-85-352-1641-7.

HAFFNER-LUNTZER, M. et al. Hypochlorhydria-Induced Calcium Malabsorption Does Not Affect Fracture Healing but Increases Post-Traumatic Bone Loss in the Intact Skeleton. **Journal of Orthopaedic Research**, november 2016.

KANOMA, A. I. et al. Qualitative and Quantitative Phytochemical Screening of Cola Nuts (*Cola Nitida And Cola Acuminata*). **Journal of Biology, Agriculture and Healthcare**, Vol.4, No.5, 2014. ISSN 2224-3208 (Paper) ISSN 2225-093X (Online).

KINES, K.; KRUPCZAK, T. Nutritional Interventions for Gastroesophageal Reflux, Irritable Bowel Syndrome, and Hypochlorhydria: A Case Report. **Integr Med (Encinitas)**. 15(4): 49–53, 2016.

LANGAN, R. C.; ZAWISTOSKI, K. J. Update on Vitamin B12 Deficiency. **American Family Physician** Volume 83, Number 12, June 15, 2011.

LIMA, L. S. N. H. **Guarana pow[d]er: produção de guaraná em pó a partir do processo de *spray-drying***. 2019. 83 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Engenharia de Alimentos) - Centro de tecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal,

2019. Disponível em**:** **<**https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/8694/1/TCC%20-%20COM%20FICHA%20CATALOGRAFICA.pdf>. Acesso em: 11 jul 2019.

LIZBETH, C. C. P**. Determinación indirecta del contenido de cafeína en el cultivo de guayusa (*Ilex guayusa),* mediante el ndvi.** 2018. 71 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Engenharia Agronômica) - Facultad de Ciencias Agrícolas, Universidad Central del Ecuador, Quito, 2018. Disponível em: < http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/14258/1/T-UCE-0004-A59-2018.pdf>, Acesso em: 08 jul 2019.

MAZUR, L. **Aplicação de metodologia por NIR para determinação de metilxantinas presentes na erva-mate (*Ilex paraguariensis*)**. 2012. 81 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) - Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná. 2012. Disponivel em: < https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/27746/R%20-%20D%20-%20MAZUR%2c%20LARIZE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 12 jul 2019.

NASCIMENTO, M. L. **Doseamento de Cafeína e Análise Sensorial de Chá Preto (*Camellia sinensis*) Preparado com Diferentes Condições de Extração**. 2014. 98 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Gastronómicas) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Portugal, 2014. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/13892/1/Nascimento_2014.pdf>. Acesso em: 20 jul 2019.

OKWUNODULU, I. N.; OKWUNODULU, F. U.; UKEJE, S. C. Selected Phytochemical Assessment of Sprouted Gworo (Cola Nitida) And Ojigbo (Cola Acuminata) Kola Nuts**. IJMRAjournal**. Volume 1, Issue 1, (Jan-Feb 2017), PP 47-51.

PIMENTA, L. R. S. et al. Uso indiscriminado de omeprazol em idosos e a importância da atenção farmacêutica. **Rev eletr trab acadêmicos – universo**/goiânia ano 1 / Nº3 / 2016.

PINTO, L. A. **Aplicação do extrato da semente do mamão (*Carica papaya* Linn) na prevenção e no tratamento da úlcera gástrica induzida em animais**. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS, 2013. Disponível em: < http://200.129.209.183/arquivos/arquivos/78/MESTRADO-DOUTORADO-CIENCIAS-SAUDE/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Final%20Lorraine%20Aparecida%20Pinto.pdf>. Acesso em: 11 maio 2019.

SANTANA, P. M. et al. Effect of drying methods on physical and chemical properties of *Ilex guayusa* leaves**. Rev. Fac. Nac. Agron. Medellín** vol.71 no.3. 2018. ISSN 0304-2847 / e-ISSN 2248-7026.

SANTOS, A. C**. Mecanismos de ação envolvidos nos efeitos da bardana (*Arctium lappa* L.) sobre o trato gastrointestinal**. 2007. 104 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007. Disponível em: <https://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/8534/(DISSERTA_307_303O%20-%20Ana%20C.%20dos%20Santos).pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 abr 2019.

SCHUBERT, M. L.; PEURA, D. A**. C**ontrol of gastric acid secretion in health and disease. **Gastroenterology** volume 134, issue 7, pages 1842–1860, 2008.

SILVA, C. J. R. S. et al. Determinação do teor de cafeína em diferentes tipos de cafés. **Demetra**; 13(2); 477-484, 2018.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 930-5, 2013. ISBN 978-85-277-1653-6.

VIEIRA, V. R. **Atividade citoprotetora e cicatrizante da espécie *Conocarpus erectus L* em lesões gástricas induzidas em ratos wistar adultos.** 2017. 75 f. Dissertação (Mestrado em Quimica Medicinal e Modelagem Molecular) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2017. Disponível em: <http://ppgqmmm.propesp.ufpa.br/ARQUIVOS/dissertacoes/Vaneza%20Vieira%20Dissertaa%C3%A7%C3%A3oFinal.pdf>. Acesso em: 11 maio 2019.

VILELA, D. A. et al. Análise da ausência do teor de cafeína nas rotulagens dos cafés comercializados**. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo v.1, n. 5, p. 92-105, Set/Out. 2007. ISSN 1981-9919.

YAGO, M. A. R. **Changing the Drug Exposure of Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors**. 2015. 132 f. (Doctor of Philosophy) – Pharmaceutical Sciences and Pharmacogenomics, University od California, San Francisco. 2015. Disponível em: https://escholarship.org/uc/item/4wt965zg. Acesso em: 23 jul 2019.