

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
(FISIOLOGIA)

DIENIFER HERMANN SIRENA

**EFEITOS DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) EM CÉLULAS ESTROMAIS  
MESENQUIMAIS DERIVADAS DE MEMBRANA CORIÔNICA**

Porto Alegre

2022

DIENIFER HERMANN SIRENA

**EFEITOS DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) EM CÉLULAS ESTROMAIS  
MESENQUIMAIS DERIVADAS DE MEMBRANA CORIÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Fisiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Ana Helena da Rosa Paz

Coorientador: Prof. José Claudio Fonseca Moreira

Porto Alegre

2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Hermann Sirena , Dienifer  
EFEITOS DO GUARANÁ (Paullinia cupana) EM CÉLULAS  
ESTROMAIS MESENQUIMAIS DERIVADAS DE MEMBRANA CORIÔNICA  
/ Dienifer Hermann Sirena . -- 2022.  
54 f.  
Orientadora: Ana Helena Paz.

Coorientador: José Cláudio Fonseca Moreira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas: Fisiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. extrato de guaraná . 2. Paullinia cupana. 3.  
MSC. 4. células estromais mesenquimais. 5. priming.  
I. Paz, Ana Helena, orient. II. Fonseca Moreira, José  
Cláudio, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DIENIFER HERMANN SIRENA

**EFEITOS DO GUARANÁ (*Paullinia cupana*) EM CÉLULAS ESTROMAIS  
MESENQUIMAIS DERIVADAS DE MEMBRANA CORIÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências  
Biológicas: Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a  
obtenção do título de mestre em Fisiologia.

Aprovada em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

. BANCA EXAMINADORA

---

Dra. Paula Barros Terraciano - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

---

Prof. Dr. Luciano Stürmer de Fraga - UFRGS

---

Prof. Dr. Guilherme Baldo - UFRGS

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas (Fisiologia) da UFRGS pela oportunidade de cursar o mestrado e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) pelo apoio financeiro e de infraestrutura do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Dizem que fazer mestrado é bem desafiador, seja no sentido de precisar estudar muito para defender a ideia proposta no projeto e descobrir novas técnicas e processos biológicos, mas também no sentido de inteligência emocional. Cursei o mestrado durante uma pandemia mundial, que afetou a todos, sem exceção, e foi extramamente desafiador emocionalmente. Mas aqui estou, finalizando essa etapa da minha formação e subindo mais um degrau!

Como diz uma pessoa muito importante e que tenho como referência acadêmica: “*A gente não faz nada sozinho, ciência é cooperação*”, portanto não posso deixar de agradecer-lá - professora, orientadora e amiga Ana Paz, sempre me motivando, ajudando e incentivando. Agradeço também o meu coorientador, Professor José Cláudio Fonseca, pelo estímulo e compreensão durante o desenvolvimento do trabalho.

Agradeço ao meu grupo de pesquisa, o antigo DII e atual Laboratório de Células, Tecidos e Genes (CTG), pela parceria e compartilhamento de conhecimentos de sempre. Ademais, agradeço também à UPCO (Unidade de Pesquisa Clínica em Oncologia) e meus colegas de trabalho que fornecem café, aprendizados e sorrisos diariamente.

Aos meus amigos e familiares queridos, que juntos conseguimos sobreviver à pandemia, obrigada por cada gesto de carinho e empatia que tiveram comigo ao longo do processo da pós graduação, não teria conseguido sem esse apoio.

## RESUMO

O guaraná (*Paullinia cupana*) é conhecido por seus efeitos antioxidantes, estimulantes e cicatríciais, tendo a cafeína como principal componente do extrato. As células estromais mesenquimais (MSCs) possuem potencial terapêutico por sua capacidade de diferenciação, imunomodulação e migração para tecidos lesionados, sendo estes efeitos potencializados a partir da ativação ou *priming* das células. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do guaraná e da cafeína nas MSCs. Após a caracterização inicial, as células foram tratadas com *P. cupana* (10, 100 e 1000 µg/mL) ou cafeína (0,4, 4 e 40 µg/mL) por 24 h e foram avaliados parâmetros morfométricos, de viabilidade celular, padrão migratório e crescimento populacional. O tratamento de MSCs com guaraná 1000 µg/mL promoveu aumento na polaridade celular ( $p < 0,01$ ), viabilidade ( $p < 0,05$ ), migração celular na presença de quimioatratador ( $p < 0,01$ ), potencial antioxidante ( $p < 0,05$ ) e liberação de vesículas extracelulares EVs ( $p < 0,001$ ), enquanto reduziu os níveis de autofagia ( $p < 0,05$ ). MSCs tratadas com guaraná 100 e 1000 µg/mL e cafeína 40 µg/mL apresentaram diminuição da proliferação celular ( $p < 0,0001$ ). Nenhum dos tratamentos afetou o ciclo celular das MSCs e também não houve diferença na área celular. O presente estudo mostra evidências, *in vitro*, de que o guaraná pode ser uma alternativa promissora para ativar células estromais mesenquimais a fim de promover melhores produtos celulares para futuras terapias clínicas. No entanto, mais estudos funcionais precisam ser realizados.

**Palavras-chave:** extrato de guaraná, *Paullinia cupana*, MSC, células estromais mesenquimais, terapia celular, *priming*.

## ABSTRACT

Guarana (*Paullinia cupana*) is known for its antioxidant, stimulants and cicatricial effects having caffeine as the main component of the extract. Mesenchymal stromal cells (MSCs) have therapeutic potential for their ability to differentiate, immunomodulate and migrate to injured tissues, and such effects are potentiated when cells are activated. The aim of this study was to evaluate the effects of guarana and caffeine on MSCs. After the initial characterization, MSCs were treated with *P. cupana* (10, 100 and 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) or caffeine (0.4, 4 and 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) for 24 h. MSCs treatment with guarana 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  promoted an increase in cell polarity ( $p < 0.01$ ), viability ( $p < 0.05$ ), cell migration to chemoattractant ( $p < 0.01$ ), antioxidant potential ( $p < 0.05$ ) and liberation of extracellular vesicles (EVs) ( $p < 0.001$ ), while reduced the levels of autophagy ( $p < 0.05$ ). MSCs treated with guarana 100 and 1000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and caffeine 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  showed decrease of cell proliferation ( $p < 0.0001$ ). None of the treatments affected the cell cycle of MSCs and there was also no difference in the cellular area. The present study shows *in vitro* evidence that guarana could be a promising alternative for activating mesenchymal stromal cells in order to promote better cellular products for future clinical therapies. However further functional studies need to be performed.

**Key Words:** guarana extract, *Paullinia cupana*, MSC, mesenchymal stromal cells, cell therapy, priming.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustrações de diferentes formas de guaraná ( <i>Paullinia cupana</i> ) (a) frutos, (b) sementes, (c) pó e (d) cascas.....	10
Figura 2 - Estudos com <i>Paullinia cupana</i> .....	12
Figura 3 - Exemplos de estímulos que ativam as MSCs, vias biológicas envolvidas no processo e possíveis fenótipos.....	15
Figura 4 - Resumo contendo as principais descobertas do estudo.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MSC: mesenchymal stem cells

DMEM: Dulbecco's modified Eagle's medium

FBS: fetal bovine serum

PBS: phosphate buffered saline

PD: population doubling

SOD: superoxide dismutase

NO: nitric oxide

NMA: nuclear morphometric analysis

SH: reduced thiol

EV: extracellular vesicles

## SÚMARIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
2.1. Objetivo geral.....	16
2.2. Objetivos específicos.....	16
<b>3. ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>17</b>
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O guaraná (*Paullinia cupana*) é uma planta nativa da bacia amazônica central conhecida por suas propriedades estimulantes e medicinais. O extrato das sementes torradas tem sido utilizado há séculos por comunidades indígenas (SCHIMPL, *et al.*, 2013). As sementes são a parte comercialmente útil da planta devido ao seu alto conteúdo de cafeína alcaloide purínica (1,3,7-trimetilxantina), à qual é atribuída sua propriedade estimulante (Figura 1). E apesar da grande variação no teor de cafeína das sementes (variando de 2,5 a 6%), os valores encontrados são elevados quando comparados com outras espécies conhecidas por conter essa substância, como o café (*Coffea arabica*), o chá verde (*Camellia sinensis*) e a erva-mate (*Ilex paraguariensis*) (SCHIMPL, *et al.* 2013; HENMAN, 1982). Em relação aos principais componentes do extrato da semente de guaraná, além da cafeína (34,19 mg/g de extrato), encontra-se a teobromina (0,14 mg/g), catequina (3,76 mg/g) e epicatequina (4,05 mg/g) (BITTENCOURT *et al.*, 2014).

Figura 1 - Ilustrações de diferentes formas de guaraná (*Paullinia cupana*)

(a) frutos, (b) sementes, (c) pó e (d) cascas



a. Guarana Fruit



b. Guarana Dried Seeds



c. Powder Guarana



d. Guarana shells

No mercado brasileiro, segundo Kuri e colaboradores (2008), aproximadamente 70% da produção de sementes de guaraná é advinda das indústrias de bebidas do Amazonas. O uso popular da planta, nos centros urbanos, como energética, estimulante e/ou componente de fitofármacos foi baseado tanto nas suas propriedades estimulantes físicas e mentais como na promoção da perda de peso, tônico muscular, renal e cardíaco, rejuvenescedor, para o tratamento de enxaquecas, entre outros fins (SOUSA *et al.*, 2011; ATROCH, 2009). Além disso, muitos efeitos farmacológicos têm sido relacionados ao consumo de *P. cupana*, incluindo anti-agregação plaquetária, efeitos cardioprotetores, propriedades antioxidantes, antidepressivas, antimicrobianas e antiobesidade (HAMERSKI *et al.*, 2013; SOUSA *et al.*, 2011).

Os efeitos antioxidantes do guaraná foram avaliados na linhagem celular NIH-3T3, onde o guaraná diminuiu a mortalidade celular, peroxidação lipídica, dano ao DNA e estresse oxidativo, bem como aumentou os níveis da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD) demonstrando os efeitos no metabolismo do óxido nítrico (NO) em situações com níveis mais elevados de NO celular (BITTENCOURT *et al.*, 2013). Ademais, foi demonstrado um aumento no potencial antioxidante não enzimático na linhagem celular neuronal humana SH-SY5Y (ZEIDÁN-CHULIÁ *et al.*, 2013), e um aumento dependente da dose na atividade de eliminação do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil) (DALONSO e DE OLIVEIRA PETKOWICZ, 2012). Além disso, segundo Werner e colaboradores (2017), a suplementação de guaraná pode melhorar significativamente a viabilidade de espermatozoides após o processo de congelamento.

Estudos *in vivo* demonstram os efeitos antienvhecimento do guaraná mediados pela atividade antioxidante e pelas vias DAF-16, HSF-1 e SKN-1 em *Caenorhabditis elegans* (ARANTES *et al.*, 2018). Também verificou-se uma melhora no comprometimento da memória devido à modulação da atividade da acetilcolinesterase na hiperlipidemia induzida por Poloxamer-407 em cérebro de ratos (RUCHEL *et al.*, 2017), bem como a melhora e a aceleração no processo de cicatrização de fraturas em modelos animais (RAJFER *et al.*, 2017). Outros efeitos benéficos relacionados ao guaraná consistem na atividade antineoplásica

e quimioprotetora que podem estar associados aos taninos presentes em sua composição (CARVALHO *et al.*, 2016). Para mais, Fukumasu e colaboradores (2011) reforçam o potencial terapêutico de *P. cupana* no tratamento de câncer em modelos experimentais, demonstrando efeitos positivos associados a uma parada em G1 no ciclo celular, induzida pela diminuição da expressão de ciclina D1 em células pré-neoplásicas a altamente metastáticas, demonstrando o possível potencial terapêutico de *P. cupana* no tratamento de câncer em modelos experimentais. Os estudos mencionados e referenciados foram resumidos na Figura 2, abaixo:

**Figura 2 - Estudos com *Paullinia cupana***



Fonte: Elaborada pela autora.

Estudos *in vitro* com componentes do guaraná, como teobromina e cafeína, mostraram aumento do potencial osteogênico de osteoprogenitores da medula óssea (CLOUGH *et al*, 2017) e efeitos benéficos em MSCs primárias derivadas do tecido adiposo bem como em linhagem de células estromais de medula óssea (M2-10B4), aumentando a diferenciação em osteoblastos mediada pela ativação de RUNX2 (SU *et al*, 2013), em baixas doses; no entanto, em altas doses esse efeito é eliminado significativamente.

Por outro lado, existem relatos de que a cafeína, um dos principais componentes de *P. cupana*, promove a supressão da proliferação celular (HE *et al.*, 2003), aumenta a toxicidade da radiação (LOU *et al.*, 1999), como também, interfere no ciclo celular podendo suprimir a malignização (KAUFMANN *et al.*, 2003). Entretanto o efeito específico da cafeína é fortemente dependente da concentração, condições experimentais e do tipo de célula, onde geralmente, a cafeína sozinha, parece induzir a parada do ciclo celular e, sob certas condições, a apoptose (BODE e DONG, 2007).

### Células Estromais Mesenquimais

As células estromais mesenquimais (MSCs) possuem um significativo potencial terapêutico na medicina regenerativa devido às suas propriedades de diferenciação, *in vitro*, nos mais variados tecidos, como cartilagens, ossos, ligamentos, músculos e tendões (HAO *et al.*, 2012), sua capacidade migratória para tecidos lesionados (*homing*), e liberação de citocinas e outras moléculas que atuam como importantes moduladoras do sistema imunológico. Nesse sentido apresentam considerável relevância nos estudos de diversas doenças inflamatórias, como por exemplo, a colite ulcerativa (DA COSTA GONÇALVES *et al.*, 2014).

Muitas pesquisas têm focado no isolamento, cultivo e aplicação de MSCs para uso terapêutico. Nesse sentido, células advindas de anexos embrionários como a membrana coriônica por exemplo, apresentam grande potencial de autorrenovação, diferenciação e principalmente importante efeito imunomodulador e imunossupressor parácrino (ARAÚJO *et al.*, 2017). Segundo MARTINELLI e colaboradores (2016), uma vantagem importante dos tecidos neonatais é que eles fornecem células imaturas, que têm menor risco de mutações e exibem atividade celular superior, incluindo maior diferenciação, *homing*, potência de enxertia e menor imunogenicidade.

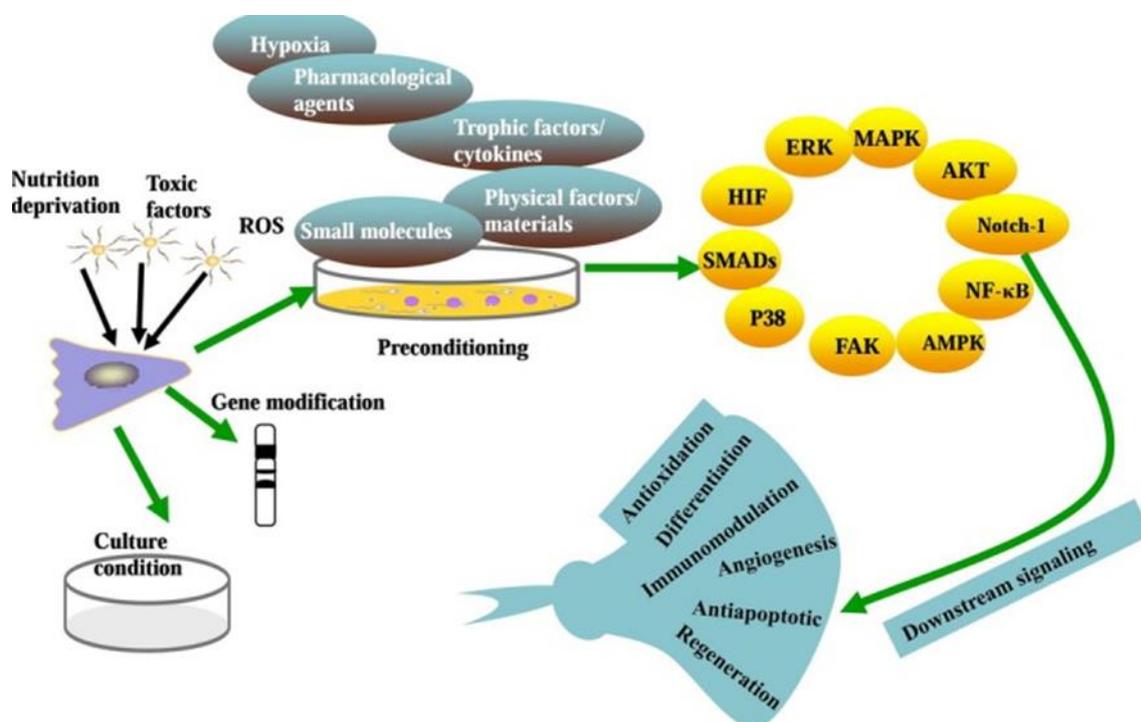
Dentre os mecanismos de ação das MSCs está a liberação de fatores solúveis e vesículas extracelulares com potenciais terapêuticos significativos que atuam majoritariamente de forma parácrina. Zhang e colaboradores (2018), atribuíram o reparo de cartilagem mediado por exossomos derivados de MSCs

à ativação de adenosina exossomal mediada por CD73 da sinalização de AKT e ERK, bem como a indução de um fenótipo imune regenerativo com maior infiltração de macrófagos M2 regenerativos do que M1. Além disso, foi observada redução nos níveis de citocinas sinoviais pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Exossomos têm capacidade de mediar a comunicação célula a célula, levando substâncias capazes de regular uma ampla gama de processos bioquímicos e celulares, como o aumento da glicólise, modificando tanto a produção de ATP celular como também de intermediários glicolíticos para atividades anabólicas (LAI *et al*, 2013).

Da Silva e colaboradores (2012) demonstraram os efeitos da terapia celular na neuroproteção, regeneração tecidual, inflamação e indução de fatores de crescimento. Além disso, estudos demonstram que os mecanismos de ação das células estromais mesenquimais estão associados à liberação de fatores parácrinos que atuam mediando processos inflamatórios e auxiliando na redução dos danos gerados pelo estresse oxidativo (DA COSTA GONÇALVES, 2017).

Nos últimos anos, diferentes abordagens para aumentar o recrutamento de MSCs, e bem como suas capacidades anti-inflamatórias, estão atraindo muito interesse. Nesse sentido, a ativação de MSCs com citocinas, fatores de crescimento, hipóxia, drogas farmacológicas, biomateriais entre outras diferentes condições de cultivo, mecanismos também conhecidos como ativação ou "*priming*", estão sendo amplamente investigados a fim de gerar produtos celulares com maior potencial terapêutico para as diferentes aplicações clínicas (KAVANAGH *et al*, 2014) (Figura 3).

Figura 3 – Exemplos de estímulos que ativam as MSCs, vias biológicas envolvidas no processo e possíveis fenótipos



Fonte: HU e LI, 2018

O cultivo de MSCs em situações como hipóxia, ausência de soro fetal bovino ou por exemplo, na presença de citocinas inflamatórias potencializa suas propriedades terapêuticas aplicáveis aos principais processos envolvidos na regeneração tecidual. De fato, as MSCs *in vivo* ou em cultivo padrão podem ser consideradas quiescentes, mas são ativadas em lesões, fornecendo uma fonte momentânea de fatores-chave que induzem a regeneração tecidual.

Neste sentido, e com base em estudos prévios descrevendo diversas propriedades biológicas do guaraná em diferentes tipos celulares, neste trabalho estudamos os efeitos do guaraná e da cafeína nas células estromais mesenquimais buscando a possibilidade de utilizar este extrato como *priming* celular.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Avaliar, *in vitro*, os efeitos de diferentes concentrações de extrato de guaraná e de suas respectivas proporções de cafeína nas células estromais mesenquimais derivadas de placenta humana.

### 2.2. Objetivos específicos

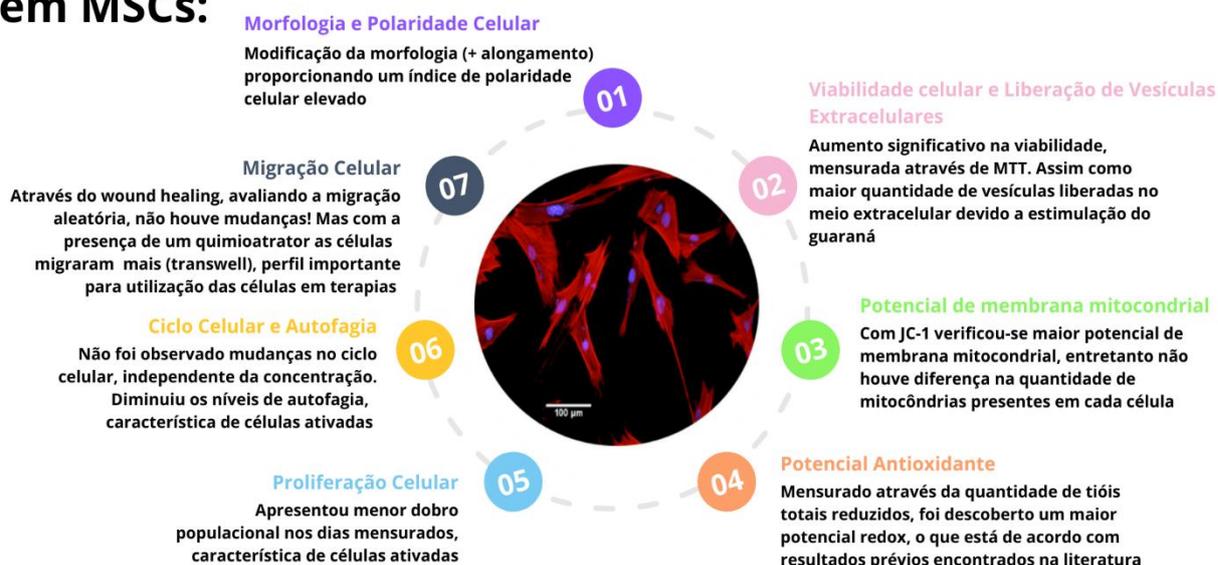
- analisar a área, polaridade celular e morfologia nuclear de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína, através de microscopia de fluorescência;
- verificar o grau de apoptose e o ciclo celular de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína através de citometria de fluxo;
- inferir o potencial de membrana mitocondrial de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína, por citometria de fluxo;
- avaliar a viabilidade celular de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína;
- examinar o potencial antioxidante de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína;
- efetuar ensaios de proliferação celular com *population doubling* de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína;
- averiguar a capacidade de migração celular de MSCs tratadas com guaraná ou cafeína.
- Quantificar as vesículas extracelulares produzidas por MSCs tratadas com guaraná ou cafeína.

## 4. CONCLUSÕES

Os dados aqui apresentados demonstram evidências *in vitro*, de que o guaraná pode ser uma alternativa promissora para ativar células estromais mesenquimais a fim de promover melhores produtos celulares para futuras terapias clínicas. A figura 4 apresenta um resumo das principais descobertas e resultados encontrados com base nos objetivos inicialmente propostos.

Figura 4 - Resumo contendo as principais descobertas do estudo

### Efeitos do Guaraná (*Paullinia cupana*) 1000 µg/mL em MSCs:



Fonte: Elaborada pela autora.

Portanto, as células que receberam guaraná 1000 µg/ml apresentaram características clássicas de células ativadas, que já estão bem definidas e descritas na literatura, como a diminuição na proliferação celular e modificações no nível de autofagia, além disso proporcionaram maior viabilidade, com maior potencial de membrana mitocondrial e de migração celular bem como maior potencial antioxidante e liberação de vesículas extracelulares. Essa combinação de propriedades torna-se relevante na medicina regenerativa já que o guaraná pode ser adquirido por um valor acessível e não causar danos aos funcionamento e fisiologia das células estromais mesenquimais.

## REFERÊNCIAS

ARANTES, L. P. et al. Mechanisms involved in anti-aging effects of guarana (Paullinia cupana) in Caenorhabditis elegans. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, 2018.

ARAÚJO, Anelise Bergmann et al. Comparison of human mesenchymal stromal cells from four neonatal tissues: amniotic membrane, chorionic membrane, placental decidua and umbilical cord. **Cytotherapy**, v. 19, n. 5, p. 577-585, 2017.

ATROCH, André Luiz. Avaliação e seleção de progênies de meios irmãos de guaranazeiro (Paullinia cupana var. sorbilis (Mart.) Ducke) utilizando caracteres morfo-agronômicos. **Embrapa Amazônia Ocidental-Tese/dissertação (ALICE)**, 2009.

BITTENCOURT, Leonardo da Silva et al. Guarana (Paullinia cupana Mart.) prevents  $\beta$ -amyloid aggregation, generation of advanced glycation-end products (AGEs), and acrolein-induced cytotoxicity on human neuronal-like cells. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 11, p. 1615-1624, 2014.

BITTENCOURT, L. S. et al. The protective effects of guaraná extract (Paullinia cupana) on fibroblast NIH-3T3 cells exposed to sodium nitroprusside. **Food and Chemical Toxicology**, v. 53, p. 119-125, 2013.

BODE, Ann M.; DONG, Zigang. The enigmatic effects of caffeine in cell cycle and cancer. **Cancer letters**, v. 247, n. 1, p. 26-39, 2007.

CARVALHO, Lidiane Vasconcelos do Nascimento et al. Evaluation of antibacterial, antineoplastic, and immunomodulatory activity of Paullinia cupana seeds crude extract and ethyl-acetate fraction. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016.

CLOUGH, Bret H. et al. Theobromine upregulates osteogenesis by human mesenchymal stem cells in vitro and accelerates bone development in rats. **Calcified tissue international**, v. 100, n. 3, p. 298-310, 2017.

DA COSTA GONÇALVES, Fabiany et al. Antioxidant properties of mesenchymal stem cells against oxidative stress in a murine model of colitis. **Biotechnology Letters**, v. 39, n. 4, p. 613-622, 2017.

DA COSTA GONÇALVES, Fabiany et al. Intravenous vs intraperitoneal mesenchymal stem cells administration: What is the best route for treating experimental colitis?. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 48, p. 18228, 2014.

DA SILVA, Flávia Helena et al. Treatment of adult MPSI mouse brains with IDUA-expressing mesenchymal stem cells decreases GAG deposition and improves exploratory behavior. **Genetic vaccines and therapy**, v. 10, n. 1, p. 2, 2012.

DALONSO, Nicole; DE OLIVEIRA PETKOWICZ, Carmen Lúcia. Guarana powder polysaccharides: Characterisation and evaluation of the antioxidant activity of a pectic fraction. **Food Chemistry**, v. 134, n. 4, p. 1804-1812, 2012.

FUKUMASU, Heidge; LATORRE, Andreia Oliveira; ZAIDAN-DAGLI, Maria Lucia. Paullinia cupana Mart. var. sorbilis, guarana, increases survival of Ehrlich ascites carcinoma (EAC) bearing mice by decreasing cyclin-D1 expression and inducing a G0/G1 cell cycle arrest in EAC cells. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 1, p. 11-16, 2011.

HAMERSKI, Lidilhone; SOMNER, Genise Vieira; TAMAIO, Neusa. Paullinia cupana Kunth (Sapindaceae): A review of its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 30, p. 2221-2229, 2013.

HENMAN, Anthony Richard. Guaraná (Paullinia cupana var. sorbilis): ecological and social perspectives on an economic plant of the central Amazon basin. **Journal of ethnopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 311-338, 1982.

HU, Chenxia; LI, Lanjuan. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 22, n. 3, p. 1428-1442, 2018.

HAO, Lei et al. Mesenchymal stromal cells for cell therapy: besides supporting hematopoiesis. **International journal of hematology**, v. 95, n. 1, p. 34-46, 2012.

HE, Zhiwei et al. Induction of apoptosis by caffeine is mediated by the p53, Bax, and caspase 3 pathways. **Cancer Research**, v. 63, n. 15, p. 4396-4401, 2003.

KAUFMANN, William K. et al. Caffeine and human DNA metabolism: the magic and the mystery. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 532, n. 1-2, p. 85-102, 2003.

KAVANAGH, Dean PJ; ROBINSON, Joseph; KALIA, Neena. Mesenchymal stem cell priming: fine-tuning adhesion and function. **Stem cell reviews and reports**, v. 10, n. 4, p. 587-599, 2014.

KURI, Carlos Miguel Barber et al. The Guarana Industry In Brazil. **International Business & Economics Research Journal (IBER)**, v. 7, n. 5, 2008.

LAI, Ruenn Chai et al. Mesenchymal stem cell exosomes: the future MSC-based therapy?. In: **Mesenchymal stem cell therapy**. Humana Press, Totowa, NJ, 2013. p. 39-61.

MARTINELLI, Daniela et al. A humanized system to expand in vitro amniotic fluid-derived stem cells intended for clinical application. **Cytotherapy**, v. 18, n. 3, p. 438-451, 2016.

MARTINS, Maristela et al. Evaluation of ochratoxin A and fungi in powdered guarana (*Paullinia cupana* Kunth), a caffeine rich product from Amazon forest. **African Journal of Microbiology Research**, v. 8, n. 6, p. 545-550, 2014.

RAJFER, R. A. et al. Enhancement of fracture healing in the rat, modulated by compounds that stimulate inducible nitric oxide synthase: acceleration of fracture healing via inducible nitric oxide synthase. **Bone & joint research**, v. 6, n. 2, p. 90-97, 2017.

RUCHEL, J. B. et al. A., da Silva, CB, Castilhos, LG, Rubin, MA, & Leal, DBR. Guarana (*Paullinia cupana*) ameliorates memory impairment and modulates acetylcholinesterase activity in Poloxamer-407-induced hyperlipidemia in rat brain. **Physiology & Behavior**, v. 168, p. 11-19, 2017.

SCHIMPL, Flávia Camila et al. Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. **Journal of ethnopharmacology**, v. 150, n. 1, p. 14-31, 2013.

SOUSA, Sandra Alves de et al. Dissolution test of herbal medicines containing Paullinia cupana: validation of methods for quantification and assessment of dissolution. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 2, p. 269-277, 2011.

SU, Shu-Jem et al. Caffeine regulates osteogenic differentiation and mineralization of primary adipose-derived stem cells and a bone marrow stromal cell line. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 64, n. 4, p. 429-436, 2013.

WERNER, Cleiton et al. A chemical compound based on methylxanthine–polyphenols lowers nitric oxide levels and increases post-thaw human sperm viability. **Zygote**, v. 25, n. 6, p. 719-730, 2017.

ZHANG, Shipin et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. **Biomaterials**, v. 156, p. 16-27, 2018.

ZEIDÁN-CHULIÁ, Fares et al. Major components of energy drinks (caffeine, taurine, and guarana) exert cytotoxic effects on human neuronal SH-SY5Y cells by decreasing reactive oxygen species production. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2013, 2013.