

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA CAFEÍNA E ANÁLISE CIENTOMÉTRICA

Data de submissão: 01/02/2024

Data de aceite: 01/03/2024

Paloma Danuze Duarte Viração

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/0875532985331375>

Cícero Jorge Verçosa

Secretaria de Educação e Esportes de
Pernambuco- SEE/PE
<http://lattes.cnpq.br/7105594624352759>

Valdília Ribeiro de Alencar Ulisses

Laboratório Regional de Saúde Pública
da IX gerência regional de saúde de
Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/9730825758511373>

Janáinia Esmeraldo Rocha

Universidade Estadual do Ceará,
Departamento de Química, Fortaleza, CE
<http://lattes.cnpq.br/4919818595808096>

Gledson Ferreira Macêdo

Universidade Federal do Cariri, Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/2823043600246871>

Welia Pereira de Araújo

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Missão Velha, CE
<http://lattes.cnpq.br/1612474261298562>

Marcos Aurélio Figueiredo dos Santos

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Campos Sales – CE
<http://lattes.cnpq.br/8643818710205791>

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/5570296179611652>

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9570480278376163>

Adrielle Rodrigues Costa

Universidade Federal do Cariri, Centro de
Ciências Agrárias e Biodiversidade, Crato,
CE
<http://lattes.cnpq.br/1260333044819626>

Antônia Eliene Duarte

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/0724941739025687>

Luiz Marivando Barros

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/7040134412713009>

RESUMO: A cafeína é um alcaloide da classe das metilxantinas, considerada uma das principais substâncias psicoativas mais utilizadas no mundo devido ao seu sabor e aos efeitos estimulantes. Estudos relatam que a cafeína possui atividade farmacológica e ação neuroprotetora, prevenindo doenças como Parkinson, diabetes tipo 2, Alzheimer e câncer colorretal. Porém o consumo excessivo da cafeína pode promover sinais de ansiedade, taquicardia e desestabilizar as vias de sinalização celular. O objetivo do trabalho foi avaliar a eficácia antioxidante da cafeína, por meio de testes de DPPH e orto-fenantrolina (quelação e redução de ferro), além desses resultados foram feitos um estudo cientométrico e análises de visualização de redes de descritores, utilizando como bases de dados “Elsevier Scopus”. Na perspectiva de avaliar a atividade antioxidante do composto, obteve um efeito relevante na capacidade de reduzir o radical DPPH, o IC_{50} do composto foi de $0,3 \mu\text{g/mL}$, enquanto o do ácido ascórbico, um potente antioxidante usado como controle positivo, foi de $0,2 \mu\text{g/mL}$, evidenciando a ação antioxidante da cafeína assim como a vitamina C, sobre a oxidação causado por radicais livres. A cafeína também apresentou quelação de Fe^{2+} e oxidação de Fe^{2+} a Fe^{3+} , podendo reduzir Fe^{3+} a Fe^{2+} . Quanto a avaliação cientométrica, foi possível observar a evolução das publicações ao longo dos últimos 10 anos: 2011 a 2021. O presente estudo mostrou a eficácia da atividade antioxidante do composto e como é amplamente estudada e detém a um alto número de publicações de acordo com a avaliação cientométrica feita na base de dados Scopus.

PALAVRAS-CHAVE: DPPH, Orto-fenantrolina, Estresse oxidativo, Elsevier Scopus.

EVALUATION OF CAFFEINE ANTIOXIDANT ACTIVITY AND SCIENTOMETRIC ANALYSIS

ABSTRACT: Caffeine is an alkaloid from the methylxanthine class, considered one of the main psychoactive substances most used in the world due to its flavor and stimulating effects. Studies report that caffeine has pharmacological activity and neuroprotective action, preventing diseases such as Parkinson's, type 2 diabetes, Alzheimer's and colorectal cancer. However, excessive caffeine consumption can promote signs of anxiety, tachycardia and destabilize cell signaling pathways. The objective of the work was to evaluate the antioxidant efficacy of caffeine, through DPPH and ortho-phenanthroline tests (chelation and iron reduction), in addition to these results, a scientometric study and visualization analyzes of descriptor networks were carried out, using as bases “Elsevier Scopus” database. From the perspective of evaluating the antioxidant activity of the compound, it obtained a relevant effect in the ability to reduce the DPPH radical, the IC_{50} of the compound was $0.3 \mu\text{g/mL}$, while that of ascorbic acid, a potent antioxidant used as a positive control, was $0.2 \mu\text{g/mL}$, demonstrating the antioxidant action of caffeine, as well as vitamin C, on oxidation caused by free radicals. Caffeine also showed chelation of Fe^{2+} and oxidation of Fe^{2+} to Fe^{3+} , which can reduce Fe^{3+} to Fe^{2+} . Regarding the scientometric evaluation, it was possible to observe the evolution of publications over the last 10 years: 2011 to 2021. The present study showed the effectiveness of the antioxidant activity of the compound and how it is widely studied and holds a high number of publications according to the scientometric evaluation carried out in the Scopus database.

KEYWORDS: DPPH, Ortho-phenanthroline, Oxidative stress, Elsevier Scopus.

INTRODUÇÃO

A cafeína é um composto que pertence ao grupo dos alcaloides da classe das metilxantinas, identificado como 1,3,7-trimetilxantina é considerada uma das principais substâncias psicoativas mais utilizadas no mundo devido ao seu sabor e efeitos estimulantes (ASHIHARA; CROZIER, 2001; LIU et al., 2017). Seu composto natural é encontrado em muitas espécies de plantas, onde estão presentes em suas folhas, sementes e frutos, como o café (*Coffea* spp.) (NOUR et al., 2010). A cafeína sintética é consumida diariamente a partir de alimentos, bebidas e medicamentos (WIKOFF et al., 2017).

A cafeína apresenta atividade farmacológica e ação neuroprotetora, dentre eles efeitos no sistema nervoso central (SNC), sistema cardiovascular e homeostase de cálcio (MARIA, MOREIRA, 2006; THEOHARIDES et al., 2015). Sua atuação SNC é um dos principais efeitos fisiológicos da cafeína no organismo, pois promove a liberação de neurotransmissores, que irá fornecer energia, diminuir a fadiga e melhorar o desempenho motor, podendo afetar também os tecidos periféricos (BARCELOS et al., 2020). Promovendo também a vigília, pois está associada ao efeito antagonista dos receptores de adenosina A1 e A2A, e também atua como inibidor da fosfodiesterase que resultara um aumento nos níveis de AMP cíclico intracelular que aumenta a lipólise (BRAGA; ALVES, 2008; KACZMARCZYK- SEDALAK et al., 2017).

Os efeitos antioxidantes da cafeína proporcionam a neutralização das reativas espécies de oxigênio (ROS), responsáveis por causar o estresse oxidativo (OFLUOGLU et al., 2009; MARTINI et al., 2016). Os radicais livres são controlados por compostos antioxidantes, que proporciona a estabilidade entre os antioxidante e oxidante (SOUSA et al., 2007). Os radicais livres são moléculas formados através dos processos metabólicos que atuam na deslocação de elétrons nas reações bioquímicas (BAE, 1999). Desempenham funções relevantes ao metabolismo na geração de energia, fertilização do óvulo e processos da imunologia entre outros (BARBOSA et al., 2010; KAMDEM et al., 2013).

A produção excessiva desses radicais é responsável por danos oxidantes nos tecidos e células, esses danos têm sido relacionados à causa de várias doenças (FERREIRA, 1997). Assim os antioxidantes têm grande importância na prevenção e tratamentos de doenças neurodegenerativas, realizado junto com a superóxido dismutase e catalase (OLIVEIRA et al, 2015). Muitos estudos relatam que a cafeína em doses moderadas pode prevenir doenças como Parkinson, diabetes tipo 2, Alzheimer e câncer colorretal (AHSAN, BASHIR, 2019).

Apesar de seus benefícios, as pesquisas indicam que a cafeína possa desenvolver diferentes reações no organismo dependendo da quantidade e da frequência de uso (CARAVAN et al., 2016; WILLSON, 2018). O consumo excessivo da cafeína pode promover sinais de ansiedade, tremores musculares, taquicardia, entre outros (RALL, 1987; AUGELLO, 2002). As pesquisas atuais aconselham a ingestão de uma dose baixa de cafeína 50-200

mg por dia de cafeína, do qual está relacionado ao consumo de café (NEHLIG, 2015; MITCHELL et al., 2015). Com a fabricação de diferentes produtos que contêm o composto, tem sido analisado o impacto que podem trazer a saúde dos consumidores (WIKOFF et al., 2017). O alto consumo de antioxidantes pode desestabilizar as vias de sinalização celular devido a eliminação completa de espécies reativa de oxigênio e nitrogênio, que tem um papel importante na manutenção celular normal (NIKI, 2014; VIANA et al., 2020).

Diante disto, o objetivo do trabalho é analisar a eficácia da cafeína, além de fazer um levantamento de dados acerca da produção científica por meio de estudos cientométricos do composto no banco de dados da “Scopus”, descrevendo sua ação e os seus possíveis efeitos colaterais, que podem servir de suporte metodológico para novos trabalhos acadêmicos

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagente

A cafeína foi adquirida na farmácia de manipulação Ecofarma (Juazeiro do norte-CE, Brasil), para preparação das soluções foi utilizado tais substâncias: 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), 1,10-fenantrolina, ácido ascórbico, álcool etílico, cloreto férrico, sulfato de ferro, salina, TRIS (hidroximetil).

Efeito da cafeína nos radicais DPPH

A atividade de eliminação de radicais livres do composto da cafeína foi medida com o radical estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) seguindo o método de Kamdem *et al.* (2012), com algumas modificações. Resumidamente, 50 μ L do composto da cafeína em diferentes concentrações (30-480 g/mL) foram misturadas com 100 μ L de solução DPPH recém-preparada (0,3 mM em etanol). Em seguida, a placa foi mantida no escuro à temperatura ambiente por 30 min. A redução do radical DPPH foi medido monitorando a diminuição da absorção em 517 nm usando um leitor de microplacas (SpectraMax, Sunnyvale, CA, EUA). Ácido ascórbico foi usado como o composto padrão (isto é, controle positivo). A eliminação do radical DPPH a capacidade foi medida usando a seguinte equação:

$$\% \text{ inibição} = 100 - \left[\frac{(\text{Absorbância da amostra} - \text{Absorbância do branco})}{\text{Absorbância do controle}} \right] \times 100$$

Atividade quelante de ferro

A capacidade quelante do composto da cafeína foi determinada de acordo com o método modificado de Kamdem *et al.*, (2013). A mistura de reação contendo 58 μL de solução salina (0,9%, p/v), 45 μL de Tris-HCl (0,1 μM , pH, 7,5), 27 μL de cafeína (64-1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e 36 μL de 110 μM FeSO_4 foi incubado por 10 min a 37 °C. Em seguida, 34 μL de 1,10-fenantrolina (0,25%, p/v) foram adicionados e a absorbância do complexo de cor laranja formado foi medida em 0, 10, 20, 30 min a 492 nm (contra soluções em branco das amostras) usando o leitor de microplacas (SpectraMax). O mesmo procedimento foi realizado para o controle (ou seja, Fe^{2+}), mas sem o extrato. Para determinar o potencial quelante dos extratos, determinamos a redução potencial de qualquer Fe^{3+} (que pode ser formado durante os períodos de incubação) adicionando após os 20 min da última leitura o agente redutor, ácido ascórbico (concentração final de 5 mM) à mistura de reação. A absorbância foi então determinada após 10, 20, 30 minutos após a adição de ácido ascórbico. Isso ocorre porque os extratos podem estar oxidando Fe^{2+} a Fe^{3+} , levando a uma diminuição na absorbância que não estava relacionada à quelação de Fe^{2+} .

Fe^{3+} poder redutor do composto da cafeína

A propriedade redutora de Fe^{3+} da cafeína foi determinada usando um método modificado de Kamdem *et al.*, 2013. Uma mistura de reação contendo solução salina (58 μL , 0,9%, p/v), Tris-HCl (45 μL , 0,1 M, pH, 7,5), a cafeína (27 μL , 64-1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$), e FeCl (36 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 110 μM) foi incubado por 10 min a 37 °C. Subsequentemente, 1,10-fenantrolina (34 μL , 0,25%, p/v) foi adicionada e a absorbância do complexo laranja formado foi medida em 0,10, 20, 30 min a 492 nm (contra soluções em branco das amostras) usando o leitor de microplacas SpectraMax (Molecular Devices, Orleans Drive Sunnyvale CA, EUA). Após os 30 min da última leitura o agente redutor, ácido ascórbico (concentração final de 5 mM) foi adicionado à mistura de reação. O mesmo procedimento foi realizado para o controle (ou seja, Fe^{3+}).

Análise de visualização de redes de descritores

Como estratégia de recuperação, os descritores foram “caffeine chelation, antioxidant, toxicity” pesquisados nos campos de busca na web Scopus (Elsevier). Nessa perspectiva, foi encontrado documentos entre 2011 a 2021. Destes, os resultados das palavras-chave citadas nos mesmos trabalhos foram extraídos do Scopus e analisados no VOSviewer.

Avaliação do perfil cientométrico

Este estudo tem uma abordagem quantitativa onde foi utilizado como bases de dados “Elsevier Scopus”, essa plataforma foi utilizada por possibilitar uma abordagem de cunho multidisciplinar e relevante para elaboração de estudos cientométrico. A produtividade científica sobre o composto foi avaliada os documentos publicados nos períodos 2011 a 2021. Como descritores foram utilizados os seguintes termos aplicados na língua inglesa: caffeine antioxidant activity, inseridos aos campos de pesquisa de título, resumo e palavra-chave separados pelo operador booleano AND. Nesta pesquisa buscou-se evidenciar: a) a síntese anual de artigos publicados da base de dados, b) as áreas de conhecimento que estão inseridas, c) países e instituições associadas.

Análise de dados

As pesquisas analisadas serão fornecidas em gráficos, qualitativamente, nos estudos revisados. Nas análises adicionais serão obtidos software VOSviewer, e para a construção de figuras será utilizado o programa *GraphPad Prism* cuja funcionalidade consiste em combinar gráficos científicos e organização de dados que possibilitam uma interpretação didática. A análise dos dados experimentais também foi realizada utilizando-se software *GraphPad Prism* (versão 6.0 gratuita). Para determinar os níveis totais de ferro, os dados foram expressos como a média \pm SEM (erro padrão de média). Os dados foram analisados por Two-way análise de variância (ANOVA) seguido por Dunnett teste de comparação múltipla. Diferença significativa foi tomada em $p < 0.5$. Os valores de IC_{50} foram estimados por regressão não linear.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeitos da cafeína nos radicais DPPH

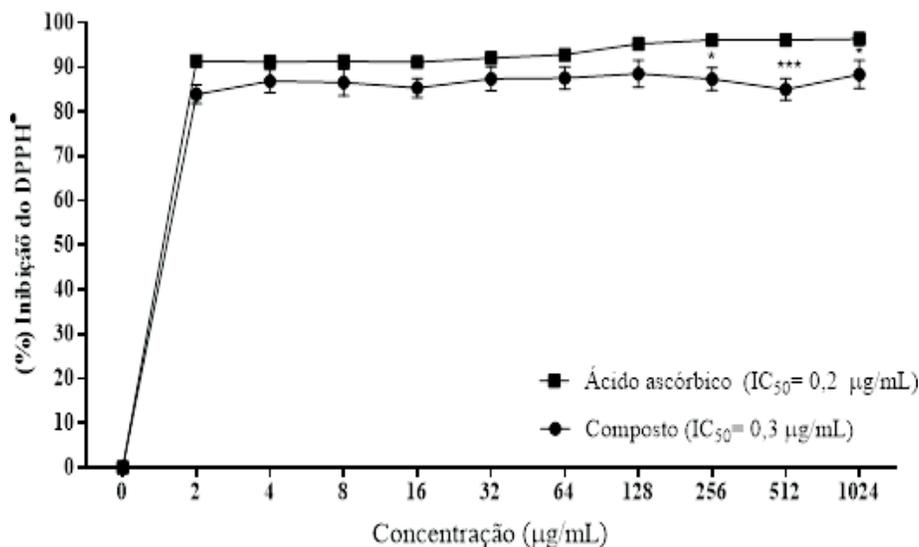
O corpo humano possui defesas antioxidantes naturais que neutralizam os efeitos dos radicais livres, essa proteção pode ser aumentada pela ingestão de antioxidantes e prevenindo aparecimento de doenças. Na perspectiva de avaliar a atividade antioxidante da cafeína, representada pela, Figura 1. Observou-se que todas as concentrações (2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$), avaliada quanto à sua atividade antioxidante, obteve um efeito relevante na capacidade de reduzir o radical DPPH, de modo que seu IC_{50} do composto da cafeína foi de 0,3 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o IC_{50} do ácido ascórbico, um potente antioxidante usado como controle positivo, foi de 0,2 $\mu\text{g/mL}$, mostrando um controle positivo do antioxidante natural sobre o DPPH, destacando maior significancia para 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$.

Estudos evidenciam que a cafeína apresenta atividade antioxidante, dependendo da quantidade consumida, para apresentar resultados positivos ou adversos no aparecimento

de doenças (BARCELOS et al., 2020). Estudos que corroboram com os nossos resultados descrevem que, a cafeína demonstrou ser um bom sequestrador de radical hidroxila preservando as células contra o dano oxidativo, porém não reparando diretamente o dano oxidativo (VIEIRA et al., 2020). A cafeína também apresentou efeitos anti-inflamatório e antioxidante associado à recuperação de alterações histológicas e funcionais hepáticas da hepatotoxicidade induzida por tioacetamida (AMER, MAZEN, MOHAMED, 2017). Na ingestão crônica de cafeína melhorou a relação glutatona oxidada no hipocampo e reduziu o estresse oxidativo no hipocampo de coelhos (CARAVANNA et al., 2016; PRASANTHI et al., 2010)

De acordo com Hussain et al. (2018), seus estudos evidenciaram que a cafeína teve efeitos benéficos no tratamento de distúrbios neurológicos e retardando o início da doença de Alzheimer. Na revisão de Turnbull et al., (2017), evidenciou que a ingestão moderada de cafeína não aumenta os riscos de doença cardiovascular total. Estudos relaram que o consumo de cafeína moderado foi associado como um método preventivo para doenças como câncer de próstata e câncer oral (WANG et al., 2016; POOLE et al., 2017).

Porém estudos feitos por Brezova et al., (2009), demonstraram que a cafeína não teve nenhuma ação antioxidante aos testes de ABTS e DPPH, mas é eficaz na eliminação de radicais eliminação do radical hidroxila.



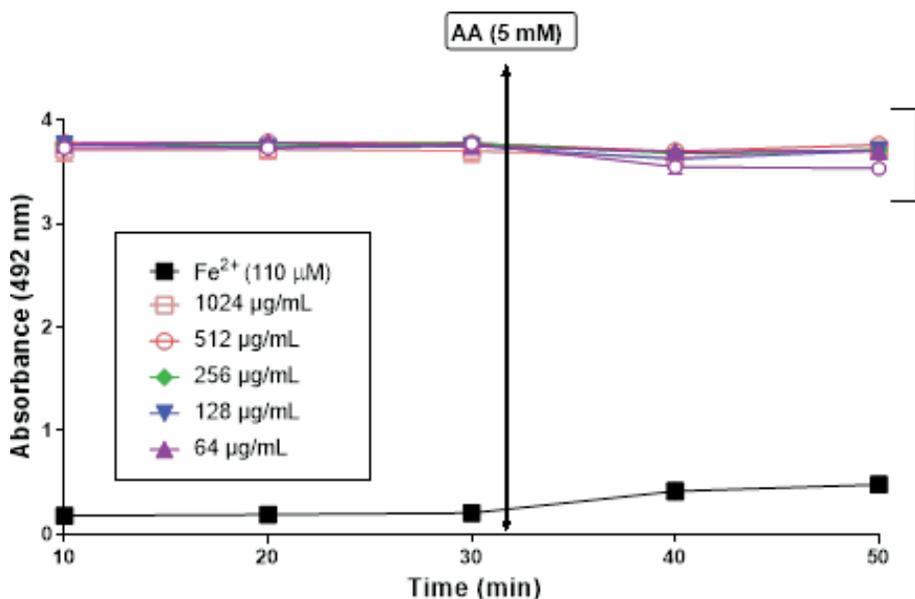
Legenda - Os valores representam a \pm SEM de três experimentos que foram realizados em triplicata, *** $p < 0.001$, * $p < 0,05$, quando comparado ao grupo controle.

Figura 1 - Efeitos antioxidantes da cafeína e do ácido ascórbico (controle positivo) nas diferentes concentrações testadas (2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$), demonstrado pela inibição do radical DPPH.

Atividade quelante e redutor de ferro

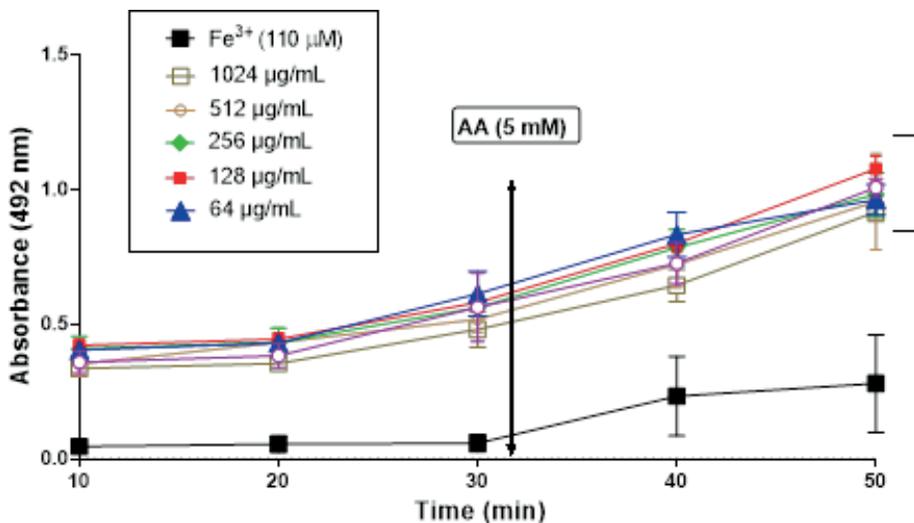
De acordo com Kell (2009), o ferro apresenta estados ferrosos +2 e férrico +3 sendo mais comuns nos sistemas biológicos. É importante na participação em processos metabólicos de transporte de oxigênio, produção de energia, entre outras, mas o excesso de ferro provoca o estresse oxidativo provocando alterações e neurodegeneração (ZHANG et al., 2018, FERNANDEZ, 2007).

A utilização do composto da cafeína com Fe^{2+} teve aumento na absorbância quando comparado ao grupo controle, e se manteve estável até adicionar o controle, vitamina C. Causando uma diminuição na absorbância em 492 nm com efeito semelhante em quase todas as concentrações (Figura 2). A interpretação mais plausível desses resultados é que o composto pode quelar Fe^{2+} e oxidar Fe^{2+} a Fe^{3+} . Na presença do composto com adição de AA à mistura causou um aumento na absorbância após 20 min de incubação, o que é um indicativo de oxidação estimulada de Fe^{2+} pelo composto. Estudos demonstram a habilidade dos antioxidantes de quelar os metais e evitar a peroxidação lipídica e o estresse oxidativo (OBOH; PUNTEL, ROCHA, 2007). Dessa forma, é possível presumir que a inibição induzida por Fe^{2+} na presença do composto foi resultado tanto da interação direta com radicais livres quanto via quelação de espécies $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$.



Legenda - Os valores representam a média \pm SEM de três experimentos que foram realizados em triplicata.

Figura 2 - Capacidade quelante/oxidativo Fe^{2+} da cafeína nas diferentes concentrações testadas (64, 128, 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$) e controle (Fe^{2+} 110 μM), demonstrados ela absorbância do complexo ortofenantrolina- Fe^{2+} .



Legenda - Os valores representam a média \pm SEM de três experimentos que foram realizados em triplicata.

Figura 3- Potencial redutor de Fe^{3+} a Fe^{2+} da cafeína nas diferentes concentrações testadas (64, 128, 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$) e controle (Fe^{3+} 110 μM), demonstrados a absorbância do complexo ortofenantrolina- Fe^{2+} .

O poder de reduzir Fe^{3+} a Fe^{2+} do composto da cafeína (Figura 3), foi semelhante em quase todas as concentrações (64, 128, 256, 512 e 1024 $\mu\text{g/mL}$) nos respectivos tempos de verificação (10, 20, 30, 50 min), apresentando valores de absorbância maiores que os observados na curva de controle (Fe^{3+}). A concentração de 64 e 128 $\mu\text{g/mL}$ do composto demonstram alto poder redutor em todos os momentos analisados. Após a adição de ácido ascórbico (AA), os valores de absorbância aumentaram em todos os grupos, o que se deve ao alto poder antioxidante desta substância.

Estudos envolvendo pesquisas em ratos com baixo consumo de cafeína pode melhorar as propriedades antioxidantes do donepezil (OBOH et al., 2017). Porém Kolayli et al. (2004), os resultados do seu estudo sugerem que a cafeína não altera o equilíbrio de íons metálicos no corpo humano diretamente pela ligação de íons metálicos.

Análise de visualização de redes de descritores

O software encontrou 1071 palavras-chave possíveis, definiu pelo menos 5 ocorrências, atingindo 20 como limite. os termos selecionados foram: “chelation and caffeine” (figura 4), a ocorrência de termos foi extraída do campo de título do artigo, resumo, palavras-chave de 2011– 2021 e os resultados são baseados no limite de termos com 3 clusters, 138 links (conexões) e 570 forças total do link. O tamanho do círculo ou nó de um termo é proporcional ao número de ocorrência desse termo, quanto mais finas as linhas de ligação, menos forte é a ligação, quanto maiores os nós, mais relevância eles possuem

e os clusters são grupos que se formam por afinidade (KAMDEM *et al.*, 2019). Ao analisar a rede de correlação obtida usando alguns termos de maior relevância podemos ver que o composto da cafeína obteve maior relevância de trabalho, seguido por quelação, além disso a cafeína teve ligação com os outros dois clusters tendo afinidade com todos os termos.

Na figura 5, o software encontrou 1692 palavras-chave possíveis, definiu pelo menos 5 ocorrências atingindo 79 como limite, os termos selecionados foram: “caffeine and antioxidant activity and toxicity”, a ocorrência de termos foi extraída do campo de título do artigo, resumo, palavras-chave de 2011–2021 e os resultados são baseados no limite de termos com 4 clusters, 231 links (conexões) e 8586 forças total do link. Ao analisar os clusters podemos perceber que a muitos trabalhos sobre a atividade antioxidante da cafeína foram publicados, porém a pouca publicação de artigos sobre seu processo tóxico, visto que esse assunto é de suma importância para saúde e para outras áreas de estudos.

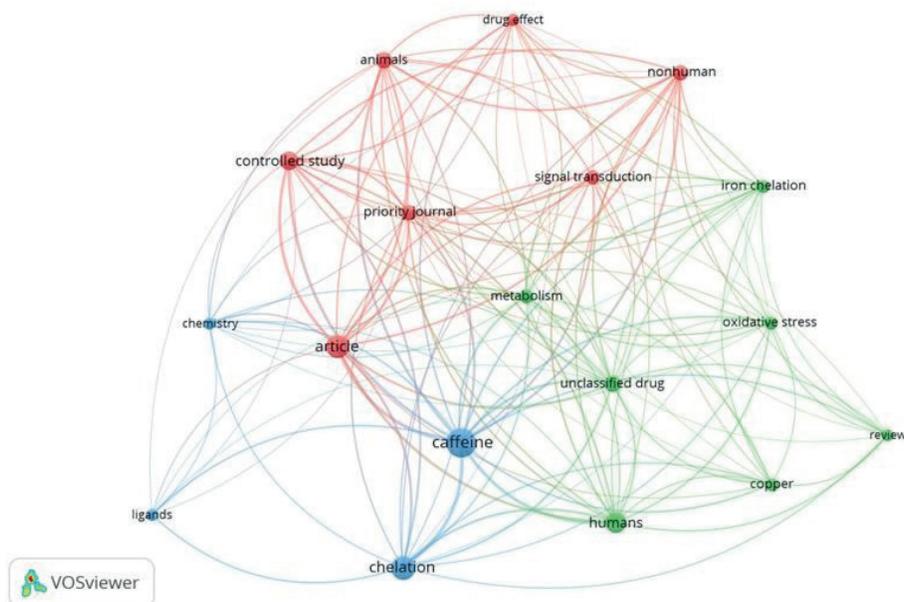


Figura 4 - Rede de ocorrência de termos (cafeína e quelação) ocorrência de termos foi extraída de 2011–2021 e os resultados são baseados no limite de termos com 3 clusters.

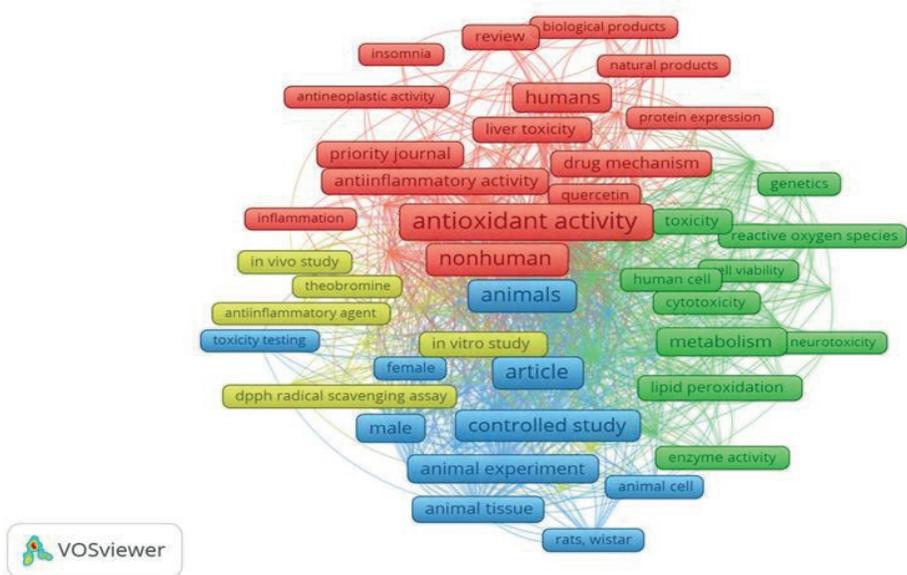


Figura.5 Rede de ocorrência de termos (caféina atividade antioxidante e toxicidade) ocorrência de termos foi extraída de 2011–2021 e os resultados são baseados no limite de termos com 4 clusters.

Avaliação Cientométrica

Em análise aos dados publicados, foi possível observar a evolução das publicações ao longo dos últimos 10 anos: 2011-2021 (Figura 6). Foram totalizados cerca de 978 documentos analisados no banco de dados da Capes “Elsevier Scopus”, sendo 757 relacionadas a artigos (77,4%), 151 análise (15,4%), 26 capítulos de livro (2,7%). Identificou-se que as publicações relacionadas a atividade antioxidante e cafeína, no ano de 2011, apresentou um total de 57 documentos ocorrendo um crescimento nos anos de 2012 a 2014 e um decréscimo no ano de 2015, voltando a se desenvolver em 2016 com a média anual em torno de mais de 60 documentos por ano.

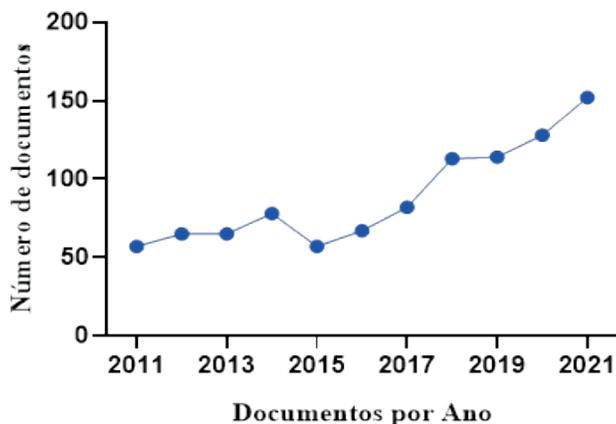


Figura 6 - Evolução das publicações ao longo dos últimos 10 anos: 2011-2021

Dentre as áreas de conhecimento abordadas, temos que a Ciências Agrárias e Biológicas apresentaram uma maior porcentagem de publicações (20,6%), seguido pela Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (15,4%), Medicamento (14,2%) e Farmacologia, Toxicologia e Farmácia (13,6%), as outras áreas obtiveram uma porcentagem menor do que 10%. São áreas de grandes áreas de relevância, esse composto em si é muito utilizado pela medicina, com uma variedade de funções terapêuticas estudos científicos estão sendo de grande importância para afirmar a sua eficácia para diferentes tratamentos.

A partir da análise de publicações por países, o Brasil liderou o ranking com o total de 135 trabalhos desenvolvidos, seguido pela China, Estados Unidos, Itália os outros países desenvolveram menos de 70 trabalhos. Com relação às instituições associadas Brasil se destacou com a presença de seis universidades, tendo cada uma de mais de 10 documentos publicados, são elas: Universidade Federal de Santa Maria, Universidade de São Paulo, Universidade Federal do Paraná, Universidade Estadual de Londrina, Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Foi possível observar o alto valor de significância dos resultados já publicados, como por exemplo, alguns desses relatos descrevem sobre compostos fenólicos e atividade antioxidante em chás brasileiros usando técnicas redução férrica antioxidante power (FRAP) e 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) (ZIELINSKI et al., 2014). Atividade antioxidante, polifenóis, cafeína e melanoidinas encontrados no café solúvel utilizando as técnicas ABTS, Folin, DPPH e FRAP (VIGNOLI, BASSOLI, BENASSI, 2014). Os efeitos da ingestão crônica de cafeína na função cognitiva e no sistema antioxidante de cérebros de ratos (ABREU et al., 2011). A importância da cafeína na redução do acúmulo de cádmio no organismo que aumenta os níveis de antioxidante no epidídimo, exercendo assim um efeito protetor (LACORTE et al., 2013). Dados como estes são promissores na busca de novos viés mais eficazes.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, é possível afirmar que a cafeína apresenta um elevado poder antioxidante, equiparando-se à vitamina C, como evidenciado pelos testes de DPPH e orto-fenantrolina. Apesar de alguns autores alegarem que a cafeína não possui atividade antioxidante, numerosos estudos publicados demonstraram que ela exerce efeitos benéficos quando consumida em doses moderadas. Sua utilização contribui para prevenir o estresse oxidativo, protegendo as células contra doenças degenerativas.

O presente estudo revelou que o composto é extensivamente investigado, contando com um elevado número de publicações, conforme avaliação cientométrica realizada na base de dados Scopus. Entretanto, apesar dos resultados apresentados, é crucial realizar mais pesquisas para obter uma compreensão mais abrangente de seus efeitos na área da saúde e na melhoria da qualidade de vida da população

REFERÊNCIAS

- ABREU, R.V.; SILVA-OLIVEIRA E. M; MORAES, M. F. D.; PEREIRA, G. S.; MORAES-SANTOS, T. Chronic coffee and caffeine ingestion effects on the cognitive function and antioxidant system of rat brains. **Pharmacology biochemistry and behavior**, v. 99, n. 4, p. 659-664, 2011.
- AHSAN, F.; BASHIR, S. Coffee Consumption: health perspectives and drawbacks. **Journal of Nutrition and Obesity**, v. 2, n. 1, p. 1-5, 2019.
- AMER, M. G.; MAZEN, N. F.; MOHAMED, A. M. Caffeine intake decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in experimental liver diseases induced by thioacetamide: biochemical and histological study. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 30, n. 1, p. 13-24, 2017.
- ASHIHARA, H.; CROZIER, A. Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. **Trends plant science**, v. 6, n. 9, p. 407-413, 2001.
- AUGELLO, S.P. **Farmacologia**. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- BAE, G.-U.; SEO, D.-W.; KWON, H. K.; LEE, H. Y.; H. Y.; HONG, S.; LEE, Z. W.; HA, K. S.; LEE, H. W.; HAN, J.W. Hydrogen peroxide activates p70S6k signaling pathway. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 46, p. 32596-32602, 1999.
- BARBOSA, K.B.F; COSTA, N.M.B; ALFENAS, R.C.G, PAULA, S.O; MINIM, V.P.R; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, p. 629-643, 2010.
- BARCELOS, R.P; LIMA, F.D; CARVALHO, N.R; BRESCIANI, G; ROYES, L.F. Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. **Nutrition Research**, v. 80, p. 1-17, 2020.
- BRAGA, L. C.; ALVES, M. P. A cafeína como recurso ergogênico nos exercícios de endurance. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 8, n. 3, p. 33-38, 2000.
- BREZOVÁ, V; ŠLEBODOVÁ, A; STAŠKO, A. Coffee as a source of antioxidants: An EPR study. **Food Chemistry**, v. 114, n. 3, p. 859-868, 2009
- CARAVAN, I.; SEVASTRE BERGHIAN, A.; MOLDOVAN, R.; DECEA, N.; ORASAN, R.; FILIP, G. A. Modulatory effects of caffeine on oxidative stress and anxiety-like behaviour in ovariectomized rats. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 94, p. 961-972, 2016.
- FERNANDES, G. **Extração e purificação da cafeína da casca de café**. (Dissertação de mestrado), Universidade Federal de Uberlândia.– MG, 2007.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da associação médica brasileira**, v. 43, p. 61- 68, 1997.
- HUSSAIN, A.; TABREZ, E. S.; MAVRYCH, V.; BOLGOVA, O.; PEELA, J. R. Caffeine: a potential protective agent against cognitive decline in Alzheimer's disease. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 28, n. 1, 2018.

KACZMARCZYK-SEDLAK, I.; FOLWARCZNA, J., SEDLAK, L., ZYCH, M., WOJNAR, W., SZUMINSKA, I., WYGLEDOWSKA-PROMIENSKA, D.; MRUKWA-KOMINEK, E. Effect of caffeine on biomarkers of oxidative stress in lenses of rats with streptozotocin-induced diabetes. **Archives of Medical Science**, v. 15, n. 4, p. 1073-1080, 2019.

KAMDEM, J. P.; STEFANELLO, S.T.; BOLIGON, A.A.; WAGNER, C.; KADE, I.J.; PEREIRA, R.P.; PRESTE, A.D.S.; ROOS, D.H.; WACZUK, E.P.; APPEL, A.S. In vitro antioxidant activity of stem bark of *Trichilia catigua* Adr. Juss. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, n. 3, p. 371-382, 2012.

KAMDEM, J. P.; ADENIRAN, A.; BOLIGON, A.A.; KLIMACZEWSKI, C.V.; ELEKOFEHINTI, O.O.; HASSAN, W.; IBRAHIM, M.; WACZUK, E.P.; MEINERZEI, D.F.; ATHAYDE, M.L. Antioxidant activity, genotoxicity and cytotoxicity evaluation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) ethanolic extract: Its potential role in neuroprotection. **Industrial Crops and Products**, v. 51, p. 26-34, 2013.

KAMDEM, J.P.; DUARTE, A.E.; LIMA, K.R.; ROCHA, J.B.T.; HASSAN, W.; BARROS, L.M.; ROEDER, T.; TSOPMO, A. Research trends in food chemistry: A bibliometric review of its 40 years anniversary (1976–2016). **Food chemistry**, v. 294, p. 448-457, 2019.

KELL, D. B. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. **BMC medical genomics**, v. 2, n. 1, p. 1-79, 2009.

KOLAYLI, S.; OCAK, M.; KUÇUK, M.; ABBASOGLU, R. Does caffeine bind to metal ions? **Food chemistry**, v. 84, n. 3, p. 383-388, 2004.

LACORTE, L.M.; SEIVA, F.R.; RINALDI, J.C.; DELELLA, FLAVIA, K.; MOROZ, A; SAROBO, C.; GODINHO.; ANTONIO F.; FÁVARO, W.J.; FERNADEZ, A.H.; FELISBINO, SÉRGIO L. Caffeine reduces cadmium accumulation in the organism and enhances the levels of antioxidant protein expression in the epididymis. **Reproductive toxicology**, v. 35, p. 137-143, 2013

LIU, Q. S.; DENG, R.; FAN, Y.; LI, K.; MENG, F.; LI, X.; LIU, R. Low dose of caffeine enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder and the underlying neural substrates. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 61, p. 132-146, 2017.

MARIA, C. A. B.; MOREIRA, R. F. A. Cafeína: revisão sobre métodos de análise. **Química Nova**, v. 30, p. 99-105, 2007.

MARTINI, D.; DEL, B.; TASSOTTI, M.; RISO, P.; DEL RIO, D.; BRIGHENTI, F.; PORRINI, M. Coffee Consumption and Oxidative Stress: A Review of Human Intervention Studies. **Molecules**, v. 21, n. 8, p. 01-20, 2016.

MITCHELL, D.C.; HOCKENBERRY, J; TEPLANSKY, R; HARTMAN, T.J. Assessing dietary exposure to caffeine from beverages in the US population using brand-specific versus category-specific caffeine values. **Food and Chemical Toxicology**, v. 80, p. 247-252, 2015.

NEHLIG, A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: What should I tell my patients? **Practical neurology**, v. 16, n. 2, p. 89-95, 2015.

NIKI, E. Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems. **Biomed J**, v. 37, n. 3, p. 106-11, 2014.

- NOUR, V; TRANDAFIR, I; IONICA, M.E. Chromatographic determination of caffeine contents in soft and energy drinks available on the Romanian market. **St. Cerc. St. CICBIA**, v. 11, n. 3, p. 351-358, 2010.
- OBOH, G.; OGUNSUYI, O.B.; OLONISOLA, O. E. Does caffeine influence the anticholinesterase and antioxidant properties of donepezil? Evidence from in vitro and in vivo studies. **Metabolic brain disease**, v. 32, n. 2, p. 629-639, 2017.
- OBOH, G.; PUNTEL, R. L.; ROCHA, J. B. T. Hot pepper (*Capsicum annuum*, Tepin and *Capsicum chinense*, Habanero) prevents Fe²⁺-induced lipid peroxidation in brain–in vitro. **Food chemistry**, v. 102, n. 1, p. 178-185, 2007.
- OFLUOGLU, E.; PASAOGLU, H.; PASAOGLU, A. The effects of caffeine on L-arginine metabolism in the brain of rats. **Neurochemical research**, v. 34, n. 3, p. 395-399, 2009.
- POOLE, R.; KENNEDY, O. J.; RODERICK, P.; FALLOWFIELD, J. A.; HAYES, P. C.; PARKES, J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. **BMJ**, v.359, e5024, 2017
- PRASANTHI, J. R.; DASARI, B.; MARWARHA, G.; LARSON, T.; CHEN, X., GEIGER, J. D.; GHRIBI, O. Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer’s disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1212-1220, 2010.
- RALL, W. F. Factors affecting the survival of mouse embryos cryopreserved by vitrification. **Cryobiology**, v. 24, n. 5, p. 387-402, 1987.
- SOUSA, C. M. D. M., SILVA, H. R., AYRES, M. C. C., COSTA, C. L. S. D., ARAUJO, D. S., CAVALCANTE, L. C. D., ELCIO D. S.; CHAVES, M.H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química nova**, v. 30, p. 351-355, 2007.
- THEOHARIDES, T.C; STEWART, J.M; HATZIAGELAKI, E; KOLAITIS, G. Brain “fog,” inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 225, 2015.
- TURNBULL, D.; RODRICKS, J.V.; MARIANO, G.F.; CHOWDHURY, F. Caffeine and cardiovascular health. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 89, p. 165-185, 2017.
- VIEIRA, A.J.S.C.; GASPAR, E.M.; SANTOS, P.M.P. Mechanisms of potential antioxidant activity of caffeine. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 174, p. 108968, 2020.
- VIGNOLI, J. A., VIEGAS, M. C., BASSOLI, D. G., TOLEDO, B.M. Roasting process affects differently the bioactive compounds and the antioxidant activity of arabica and robusta coffees. **Food Research International**, v. 61, p. 279-285, 2014.
- WANG,A.;WANG,S.;ZHU,C.;HUANG, H.; WU, L.; WAN, X.; YANG, X.; ZHANG, H.; MIAO, R.; HE, L.; SANG, X.; ZHAO, H.Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. **Scientific Reports**, v. 6, e33711, 2016

WIKOFF, D.; WELSH, B.T.; HENDERSON, R.; BRORBY, G.P; BRITT, J.; MYERS,E; GOLDBERGER, J.; LIEBERMAN, H.R.; O'BRIEN, C.; PECK, J.; TENENBEIN, M.; WEAVER, C.; HARVEY, S.; URBAN, J.; DOEPKER, C. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. **Food and Chemical Toxicology**, v. 109, p. 585-648, 2017.

WILLSON, C. The clinical toxicology of caffeine: a review and case study. **Toxicology Reports**, v. 5, p. 1140-1152, 2018.

ZHANG, H.; ZHABYEYEV, P.; WANG, S.; OUDIT, G.Y. Role of iron metabolism in heart failure: from iron deficiency to iron overload. **BBA-Molecular Basis of Disease**. 2018.

ZIELINSKI, A. A. F.; HAMINIUK, C. W. I.; ALBERTI, A.; NOGUEIRA, A.; DEMIATE, I. M.; GRANATO, D. A comparative study of the phenolic compounds and the in vitro antioxidant activity of different Brazilian teas using multivariate statistical techniques. **Food Research International**, v. 60, p. 246-254, 2014.