

Associação de cafeína ao paracetamol no tratamento da dor

Caffeine and acetaminophen combination in pain treatment

Hállyfe Rodrigues Venâncio Godoy, Fernanda Borges Gonçalves, Clayton Franco Moraes

Resumo

Há alguns anos a cafeína vem sendo usada como adjuvante no alívio da dor. Tem se observado que a associação dessa metilxantina ao paracetamol promove elevação da analgesia deste medicamento por meio de doses específicas. Por outro lado, verifica-se que o aumento da eficácia do paracetamol em formulações contendo cafeína esteja relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo gastrintestinal promovido pela metilxantina. Apesar disso, alguns efeitos tóxicos e de abstinência associados ao seu uso contínuo e em grande quantidade são conhecidos. A presente revisão tem por objetivo pesquisar de forma mais detalhada a origem dessa analgesia encontrada nessa formulação associativa.

Palavras chave: Cafeína, paracetamol, analgésicos.

Abstract

Caffeine was been used as an adjuvant in pain relief for some years. There's a look that the association of this methylxanthine to acetaminophen promotes elevation of the analgesia of this drug by specific doses. In the other hand, it's seen that the increased efficiency of acetaminophen n formulations containing caffeine is related to increasing the gastrointestinal blood flow promoted by methylxanthine. In spite of this, some toxic and abstinent effects related to continued use and high doses are known. The present review objective is to search in a more detailed way the origin of analgesia found in this associative formulation.

Key words: Caffeine, acetaminophen, analgesics.

Introdução

A cafeína é uma substância da classe das metilxantinas que teve seus efeitos farmacológicos comprovados apenas em 1981 graças à descoberta de sua atuação no bloqueio dos receptores de adenosina.¹ Este bloqueio promove efeitos estimulantes que por muitas ocasiões são solicitados por seus usuários. Esta metilxantina é encontrada em alguns alimentos e bebidas amplamente presentes na dieta dos brasileiros como refrigerantes, café e chocolate.¹ Além disso, também pode ser encontrada no mercado brasileiro em diversos medicamentos analgésicos na forma de associação às substâncias analgésicas clássicas como o paracetamol ou aos anti-inflamatórios não hormonais.²

Nesse estudo, objetiva-se realizar uma revisão bibliográfica sobre a ação farmacológica da cafeína nos mecanismos da dor, bem como tentar identificar sua real eficácia analgésica quando associada ao paracetamol.

Efeitos no organismo

Sabe-se que a cafeína aumenta o 3,5-AMP-cíclico pela inibição da fosfodiesterase.³ Dessa forma ela estimula o sistema nervoso central e aumenta a sensibilidade do centro respiratório bulbar ao dióxido de carbono, o que aumenta as contrações musculares esqueléticas, inclusive a diafragmática.⁴ Nesse contexto, portanto, a cafeína age nos receptores GABA_A, nos canais de cálcio e outros canais iônicos, nos receptores de adenosina e nas fosfodiesterases.⁵

A cafeína atua como antagonista dos receptores GABA_A e nos canais de cálcio promove a liberação do próprio cálcio dentro da célula.⁶ Também é conhecido seu efeito estimulante sobre a Na/K-ATPase.^{6,7}

Quanto aos receptores de adenosina, existe vasta descrição sobre a inibição dos efeitos depressores da adenosina promovida pela cafeína em diversos sistemas fisiológicos.^{6,7} Como antagonista não seletivo dos receptores de Adenosina A1 e A2a e possuindo uma constante de inibição (K_i) dependente das concentrações plasmáticas da cafeína e que se apresenta equivalente às concentrações verificadas após a ingestão de média quantidade da substância, nota-se que a inibição da adenosina é um dos principais responsáveis pelos efeitos estimulantes da metilxantina.⁶

A inibição da fosfodiesterase ocorre com o aumento da ação do AMPc, o que promove a liberação e o aumento dos efeitos das catecolaminas.⁸

Efeitos na dor

A adenosina age no organismo promovendo efeitos contrários aos efeitos da cafeína.⁹ Burnstock, em 1978, descreveu a existência de dois tipos de receptores purinérgicos, P1 (adenosina) e P2 (ATP). As metilxantinas bloqueiam os receptores P1 que por sua vez demonstrou-se alguns anos depois que poderiam ser divididos em receptores A1-adenosina, que inibem a adenilciclase e A2-adenosina, que estimulam a adenilciclase, também sendo divididos em receptores A2a e A2b.^{5,10}

A antinocicepção promovida pela cafeína ocorre por meio do bloqueio desses receptores de adenosina A2a e A2b, apesar dela também exercer efeito inibitório sobre os receptores A1.⁷ O bloqueio do receptor A1 ocorre em baixas doses de cafeína e promove inibição da antinocicepção, de medicamentos como a amitriptilina¹⁰ e do efeito analgésico da estimulação elétrica transcutânea e da

acupuntura.⁷ A dose necessária para efeito antinociceptivo da cafeína variou segundo estudos entre 25 e 100 mg/kg. Existe outro relato de alterações nas ações de enzimas ciclo-oxigenases em outros sítios como fator adjuvante da redução da dor.⁷

Tolerabilidade

Estima-se que o consumo de cafeína diário proveniente da dieta nos países da América do Norte esteja entre 168 e 220mg por dia e que em países escandinavos, em que o consumo dessa substância é maior culturalmente, essa média se eleve para 390-410 mg por dia.¹¹

Existem variações individuais da aceitabilidade de determinadas doses da cafeína. Uma mesma dose que provoca reações adversas em um indivíduo pode ser bem tolerada por outro. Os efeitos adversos mais comuns são taquicardia, tremor, alterações gastrointestinais, palpitação, insônia, medo, angústia e nervosismo.¹¹

A intoxicação por essa metilxantina geralmente ocorre em pessoas que não são usuárias de café ou que usuários que aumentam sua dose habitual diária. Manifestações mais graves são: arritmias, infarto do miocárdio, rabdomiólise e coma com edema pulmonar.^{1,8} São descritos casos letais de intoxicação em que a dose fatal estimada em adultos encontra-se entre 5 e 10g.¹²

A classificação de consumo moderado de cafeína está entre 128 e 595mg por dia. Já os grandes consumidores ingerem 1020 a 1035 mg por dia.¹¹ A tolerância à cafeína existe e é demonstrada pelo acúmulo da substância e de seus metabólitos,⁶ sendo que os sintomas que indicam esse fato ocorrem em poucos dias como: elevação da pressão arterial, elevação da frequência cardíaca, aumento da diurese, aumento da concentração

plasmática de adrenalina e alterações do sono.¹¹

Associação ao paracetamol

Estudos clínicos publicados nos anos 60 e 70 indicaram que a cafeína associada a analgésicos, produzia efeitos similares aos analgésicos isolados. Nos anos 80 uma análise de 30 estudos referentes à dor pós-operatória e cefaleias, sugeriu aumento da eficácia analgésica em associações contendo 65 mg de cafeína, o que estabeleceu a crença do auxílio da metilxantina na analgesia.¹³ Uma análise mais recente examinou diversas doses de combinações de cafeína a analgésicos.¹⁴ No caso do paracetamol, dezesseis combinações com a cafeína foram analisadas sendo que foram utilizadas doses de 100, 178, 316 e 562 mg/kg de paracetamol todas combinadas com doses de 10, 18, 32 e 56 mg/kg de cafeína. A antinocicepção foi aumentada em dose moderada, 316mg/kg de paracetamol e 32mg/kg de cafeína por dia.¹⁵ Uma revisão de 19 estudos envolvendo 7.000 pacientes comparando uma única dose de analgésico isolado com a mesma dose associada a cafeína (100 – 130mg), demonstrou benefício pequeno mas significativo no uso da associação quando tratadas cefaleias tensionais, dor pós cirurgia dentária, dores no período menstrual e dores no pós operatório de cesárias. Nessa revisão, 5-10 % a mais de pacientes que foram tratados com a associação em comparação aos tratados apenas com o analgésico, relataram um bom alívio da dor.¹⁶

É comprovado o aumento da absorção e do tempo de ação do paracetamol se administrado concomitantemente a cafeína, explicado pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gastrintestinal.¹⁷ A associação também é muito utilizada em cefaleias após anestesia subaracnóidea em doses que variam

entre 300 e 500 mg,¹⁸ apesar de não haverem estudos comprovando sua efetividade.¹⁵ A associação mais frequente vista no mercado brasileiro é a de formulações para alívio de cefaleias tensionais ou dos sintomas gripais episódicos. Nesse contexto, novamente, são escassos os estudos de comprovação de melhora da ação analgésica do paracetamol pela associação à cafeína.^{7,8}

Conclusão

Os efeitos analgésicos promovidos pela cafeína dependem de uma dose entre 25 e 100 mg/kg/dia. Considerando a menor dose proposta para a antinocicepção, seria necessária a ingestão de uma dose próxima à ingerida pelos grandes consumidores de cafeína. Essa grande ingestão o colocaria susceptível aos efeitos adversos já comentados anteriormente. Tomando o nível superior da dose analgésica proposta, a ingestão assumiria níveis próximos à dosagem tóxica demonstrada, reduzindo muito a segurança do fármaco.

Na associação, o efeito analgésico aumentado do paracetamol é explicado através de duas teorias: elevação do tempo de ação e maior absorção do paracetamol, uma interação farmacodinâmica, e analgesia pura promovida pela cafeína. Porém, mais estudos nessa direção seriam necessários para a exata comprovação do aumento dessa eficácia analgésica, devido à necessidade de um número mais significativo de pacientes que descrevem como melhor a analgesia medicamentosa contendo cafeína se comparada à analgesia através de medicamentos contendo apenas paracetamol.

Referências

1. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*, 2007; 64(16):2153-69.

2. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*, 2006; 46(3):444-53.
3. Shi D, Padgett WL, Daly JW. Caffeine analogs: effects on ryanodinesensitive calcium-release channels and GABA_A receptors. *Cell Mol Neurobiol*, 2003; 23(3):331-47.
4. Davis JK, Green JM. Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med*, 2009; 39(10):813-32.
5. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzh Dis*, 2010; 20(1):S3-S15.
6. Sawynok J. Caffeine and pain. *Pain*, 2011; 152(4):726-9.
7. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 1993; 45(1):43-85.
8. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 39(2):127-53.
9. Sawynok J. Methylxanthines and Pain. In: Fredholm BB. *Methylxanthines. Handbook of Experimental Pharmacology* 200. London: Springer, 2011. p. 311-29.
10. Fredholm BB, Bättig K, Holmen J, Nehlig A, Avartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999; 51(1):83-133.
11. Sawynok J, Reid AR, Fredholm BB. Caffeine reverses antinociception by amitriptyline in wild type mice but not in

- those lacking adenosine A1 receptors. *Neurosci Lett*, 2008; 440(2):181-4.
12. Juliano LM, Griffiths RR. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology*, 2004; 176(1): 1-29.
 13. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D et al. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther*, 2000; 68(5):457-67.
 14. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251(13): 1711-18.
 15. Granados-Soto V, Casteñeda-Hernández G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol* 1999; 42(2):67-72.
 16. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. New York: Wiley, 2012.
 17. Renner B, Clarke G, Grattan T et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 2007; 47(6):715-26.
 18. Lin W, Geiderman J. Myth: fluids, bed rest, and caffeine are effective in preventing and treating patients with post-lumbar puncture headache. *West J Med*, 2002;176(1):69-70.