

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CLAUDENICE MARTILIANO DE LIMA
WENYA KELLY MARCELINO SERAFIM

**A ASSOCIAÇÃO DA CAFEÍNA AO PARACETAMOL
NO TRATAMENTO DE CEFALÉIAS**

RECIFE/2023

CLAUDENICE MARTILIANO DE LIMA
WENYA KELLY MARCELINO SERAFIM

**A ASSOCIAÇÃO DA CAFEÍNA AO PARACETAMOL NO TRATAMENTO DE
CEFALEIAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

L732a Lima, Claudenice Martiliano de.
A associação da cafeína ao paracetamol no tratamento de cefaleias /
Claudenice Martiliano de Lima; Wenya Kelly Marcelino Serafim. - Recife: O
Autor, 2023.
21 p.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Cefaleia tensional. 2. Enxaqueca. 3. Cafeína. 4. Paracetamol. 5.
Hepatotoxicidade. I. Serafim, Wenya Kelly Marcelino. II. Centro
Universitário Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus pois foi através da sua infinita misericórdia que chegamos até aqui. Eu, Wenya, quero voltar meus agradecimentos à minha mãe, pois sem ela não conseguiria chegar até aqui, minha maior incentivadora, amiga e exemplo de mulher e ao exercer minha profissão levarei seu legado em tudo que realizar. Agradeço de maneira especial também, ao meu pai, minha irmã e ao meu namorado, por toda ajuda prestada. Agradeço a minha amiga, Claudenice por toda ajuda, aos meus professores, preceptores e orientador deixo aqui o meu muito obrigada. Eu, Claudenice, quero agradecer de maneira especial à minha mãe, irmãos e aos meus filhos, que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava na realização desse sonho. A minha amiga, Wenya que sempre esteve comigo, pela sua amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo período do curso. Aos professores por passarem seus conhecimentos, que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional. E por último, agradeço a uma pessoa muito importante que entrou na minha vida e tem me ajudado muito, meu companheiro, Edilson.

Porque dele e por ele, e para ele, são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente.
Romanos 11:36

RESUMO

Para melhorar a potência analgésica de alguns fármacos, especificamente para casos clínicos de cefaleias, a indústria farmacêutica utiliza-se de associações medicamentosas, em especial à utilização de dois fármacos que o presente estudo vem abordar. A cafeína em conjunto ao paracetamol tem propriedade de melhorar a potência analgésica se utilizados em conjunto segundo alguns estudos. Sendo assim, o objetivo do estudo é apresentar dados sobre os benefícios tanto como os malefícios dessa associação no tratamento de cefaleias. Foram utilizados sites como: Google acadêmico, ScieELO e Science, tendo por base artigos dos anos de 2005 à 2023. Foram utilizados os descritores: cafeína, cefaleia, enxaqueca, aura, cefaleia tensional, hepatotoxicidade e arritmia. Observou-se que a interação da cafeína em conjunto com o paracetamol pode causar hepatotoxicidade devido ao efeito hepatotóxico que o paracetamol tem em altas dosagens. Foi encontrado também que a ingestão dessa interação pode causar arritmia, devido ao fato da cafeína ser uma metilxantina e em altas dosagens ser maléfica. Porém, em dosagens convencionais essa interação tem um grande potencial analgésico para o tratamento de cefaleias do tipo tensional e enxaqueca com aura ou sem aura. Em conclusão, foram identificados métodos indicativos onde foi relatado que dependendo da quantidade ingerida, essa interação pode levar à piora do quadro algíco.

Palavras-chave: Cefaleia tensional; Enxaqueca; Cafeína; Paracetamol; hepatotoxicidade.

ABSTRACT

To improve the analgesic potency of some drugs, specifically for clinical cases of headaches, the pharmaceutical industry uses drug combinations, especially the use of two drugs that this study addresses. Caffeine together with paracetamol has the property of improving analgesic potency if used together, according to some studies. Therefore, the objective of the study is to present data on the benefits and harms of this association in the treatment of headaches. Sites such as: Google Scholar, ScieELO and Science were used, based on articles from 2005 to 2023. The following descriptors were used: caffeine, headache, migraine, aura, tension headache, hepatotoxicity and arrhythmia. It was observed that the interaction of caffeine together with paracetamol can cause hepatotoxicity due to the hepatotoxic effect that paracetamol has in high doses. It was also found that the ingestion of this interaction can cause arrhythmia, due to the fact that caffeine is a methylxanthine and in high doses can be harmful. However, in conventional dosages this interaction has great analgesic potential for the treatment of tension-type headaches and migraines with or without aura. In conclusion, indicative methods were identified where it was reported that depending on the amount ingested, this interaction could lead to worsening of the pain condition.

Keywords: Tension headache; Migraine; Caffeine; Paracetamol; hepatotoxicity

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química da cafeína.....	10
Figura 2 - Competição entre molécula de cafeína e adenosina.....	11
Figura 3 - Fórmula estrutural do paracetamol.....	12
Figura 4 – Mecanismo de ação do paracetamol no sistema nervoso central.....	14

LISTA DE TABELAS

Quadro 1 – Artigos escolhidos para resultados e discussão.....	20
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE – Anti-inflamatórios não esteroides

COX – ciclo-oxigenases

SNC – sistema nervoso central

ATPase – Enzimas que hidrolisam o grupo fosfato terminal do ATP

CTT – Cefaleia do tipo tensão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVOS	09
2.1 Objetivo geral	09
2.2 Objetivos específicos	09
3 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3.1 Cafeína	10
3.1.1 <i>Mecanismo de ação da cafeína</i>	11
3.2 Paracetamol.....	12
3.2.2 Mecanismo de ação do paracetamol.....	13
3.3 Cefaleia.....	15
3.3.1 Tipos de cefaleia.....	15
3.3.2 Enxaqueca.....	16
3.4 Associação da cafeína ao paracetamol.....	17
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A cafeína é um princípio ativo vastamente utilizado na composição de fármacos. A mesma vem sendo utilizada como adjuvante no alívio da dor, ou seja, é adicionada a fórmula de um medicamento para reforçar a sua ação. Por pertencer a classe das metilxantinas (moléculas que possuem alto poder estimulador do sistema nervoso central), o seu efeito estimulante é amplamente empregado na indústria farmacêutica (Rodrigues, 2012). Este insumo é empregado em derivados fármacos da classe analgésica, fármacos que tem propriedades de aliviar qualquer tipo de dor que possa acometer o corpo. Os mesmos agem reduzindo a capacidade sensorial do sistema nervoso, bloqueando receptores de adenosina (Godoy, et al. 2012).

O paracetamol (acetaminofeno), fármaco pertencente a classe dos anti-inflamatórios não esteroidas (AINES), é utilizado como analgésico e antipirético, sendo considerado uma droga eficaz e segura no tratamento da dor. O mesmo é inibidor da ciclo-oxidase (COX), que é correspondente a uma classe de enzimas conservadas evolutivamente e tem duas isoformas principais: COX-1 e COX-2, sendo o paracetamol seletivo para sua terceira isoforma, COX-3 (Gonçalves, et al. 2012).

O Brasil é um dos principais consumidores mundiais de medicamentos. De acordo com a Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas, cerca de 80 milhões de pessoas no país são adeptas da automedicação. No mercado, é de fácil percepção a grande procura de medicamentos para cefaleias, geralmente do tipo tensional e enxaqueca (Da cruz et. al. 2017)

A cefaleia do tipo tensional é a mais presente na clínica, manifestando-se principalmente por espasmos da musculatura e dor miofacial, podendo ser contínua em casos severos de dor média ou moderada. O conceito de enxaqueca baseia-se na classificação da Sociedade Internacional de Cefaleia, sendo a mesma conceituada em subtipos definidos: enxaqueca sem aura e com aura (Santos, et al. 2007).

A aura é um sinal de aviso fisiológico que ocorre na visão, que podem ocorrer durante ou após o início da enxaqueca. De modo geral, o tratamento da enxaqueca com aura é o mesmo da enxaqueca sem aura e pode ser feito por meio de medicamentos analgésicos para aliviar as dores e os sintomas causados pela crise (Martins, 2009).

Constata-se que a associação da cafeína ao paracetamol promove elevação da analgesia. É comprovado o aumento da absorção e do tempo de ação do paracetamol se administrado concomitantemente à cafeína, explicado pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gastrintestinal (Godoy, et al. 2012). A sobredosagem

dessa associação, eleva o risco de hepatotoxicidade, devido ao efeito hepatotóxico que o paracetamol apresenta em altas dosagens. A dose terapêutica convencional do paracetamol, varia de 325mg à 1000 mg em adultos à cada 4-6 horas, não ultrapassando 4000mg/dia. As sobredoses são a causa mais comum de insuficiência aguda hepática e a principal causa de lesão hepática crônica (Caires, et al. 2018).

Porém, a sobredosagem da cafeína está relacionada a manifestações graves como: arritmias, infarto do miocárdio e coma com edema pulmonar. Na interação de ambos fármacos, o efeito analgésico aumentado do paracetamol é explicado através de duas teorias: elevação do tempo de ação e maior absorção, uma interação farmacodinâmica e analgésica, promovida pela cafeína (Moraes, et al. 2012).

Quando combinada com analgésicos, a cafeína pode melhorar a eficácia do analgésico, permitindo que uma dose menor do medicamento seja usada para obter o alívio da dor, como também, pode estender ou prolongar a duração do efeito do fármaco. Uma vez que a cafeína acelera a frequência cardíaca, ela deve ser evitada por indivíduos que apresentam problemas cardíacos, transtorno de ansiedade e manifestações sintomáticas de tremores e agitação, e usada com cautela por pacientes com úlcera gástrica, refluxo gastroesofágico ou que tenham a função renal ou hepática comprometidas. A associação desses princípios ativos, pode impactar de forma direta no organismo variando de acordo com a frequência e quantidade consumida, podendo auxiliar de forma analgésica e por outro lado apresentar um potencial agravamento das crises de cefaleia, hepatotoxicidade e outros sintomas (Tavares, et al. 2012).

Diante do exposto, o presente estudo vem avaliar a eficácia dessa combinação analgésica, assim como analisar quais os efeitos positivos que essa associação pode proporcionar ao paciente que se encontra em um quadro de cefaleia. Bem como, analisar os malefícios que associação pode ocasionar para o indivíduo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

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.

2.2 Objetivos específicos

- Explorar a ação da cafeína no combate de cefaleias bem como em associação com o paracetamol;
- Fazer uma análise dos malefícios causados pela interação da cafeína e paracetamol;
- Realizar um levantamento das dosagens convencionais e seguras da associação da cafeína ao paracetamol com alto potencial analgésico para o tratamento de cefaleias.

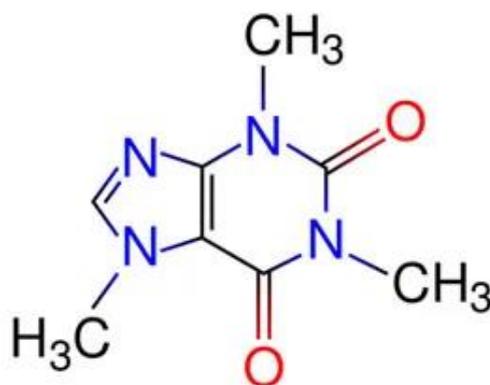
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CAFEÍNA

Foram encontrados relatos de que os turcos foram os primeiros a consumir café a partir da imersão em água. Nos dias vigentes, podemos considerar que a cafeína é um dos compostos químicos mais consumidos no mundo, hoje o Brasil se encontra como um dos maiores produtores e consumidores dessa metilxantina (Martins, 2009).

A cafeína é um composto definido como um alcaloide do grupo das purinas, que é derivada das xantinas (Figura 1). Essa substância, tem uma meia vida de 4 à 6 horas e é de fácil afluência. Dessa forma podemos destacar que sua procura é feita por aqueles que observaram que há melhora no desempenho físico, diminuição da sonolência entre outros sintomas. Contudo, para que sua ingestão seja feita de maneira correta, é necessário observar vários fatores, como a dosagem (Altimari, et. al. 2006).

Figura 1 – Estrutura química da cafeína.



Fonte: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/quimica-cafeina.htm>.

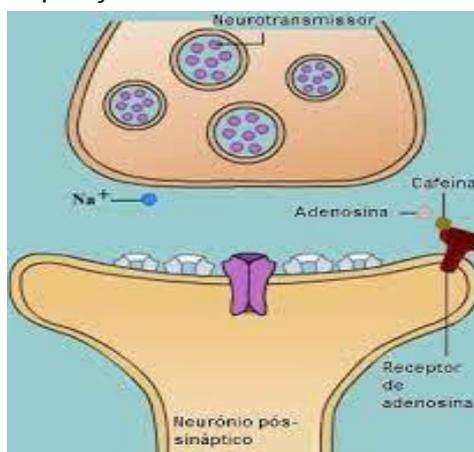
Por ser um alcaloide natural dos grãos de café, a ação dessa substância é necessariamente no sistema nervoso central, por meio dos antagonistas dos receptores de adenosina que é um neuromodulador endógeno com resultado inibitório no SNC, produzindo efeitos fisiológicos associados, como elevação da pressão sanguínea, do metabolismo e a aumento na produção do suco gástrico (Benjamim, et al, 2021). No sistema cardiovascular a mesma eleva a pressão sanguínea de forma permanente e na homeostase do cálcio, onde a cafeína não é danosa ao metabolismo ósseo de indivíduos cuja ingestão de cálcio é adequada as suas carências metabólicas. A cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e é pouco

metabolizada pelo fígado, possui cerca de 3% ou menos de excreção na urina. Porém, no intuito de aperfeiçoar o rendimento físico de forma imediata, atletas e praticantes de atividades físicas empenham-se com ajuda de suporte nutricional e auxílio de suplementos contendo como base à cafeína para melhora do condicionamento físico (Altimari, et. al. 2006).

3.1.1 MECANISMO DE AÇÃO DA CAFEÍNA

A via central de ação da cafeína é por meio da estimulação do sistema nervoso simpático, em que há aumento da liberação e ação das catecolaminas, entre elas a adrenalina e noradrenalina. A adrenalina por sua vez promove vasodilatação, glicogenólise e broncodilatação, esses efeitos fisiológicos, permite melhora da irrigação sanguínea, energia e da capacidade respiratória (Braga, *et al.*, 2017). Sua absorção é feita pelo trato gastrointestinal e passa livremente através da barreira hematoencefálica, sua metabolização acontece no fígado realizada pelo citocromo P450 (CYP) este que é responsável por oxidar substâncias para que seja possível torná-las mais hidrossolúveis e polares; participando da desmetilação dos metabólitos ativos da cafeína (paraxantina, a teofilina e a teobromina). A principal ação da cafeína é de antagonismo dos receptores de adenosina, seu efeito secundário é inibir as fosfodiesterases, o que resulta no acúmulo de monofosfato cíclico de adenosina e intensificação dos efeitos da adrenalina, noradrenalina e dopamina (catecolaminas) (Figura 2), (Altimari, et. al. 2006)

Figura 2 - Competição entre molécula de cafeína e adenosina



Fonte: ARAUJO, 2012.

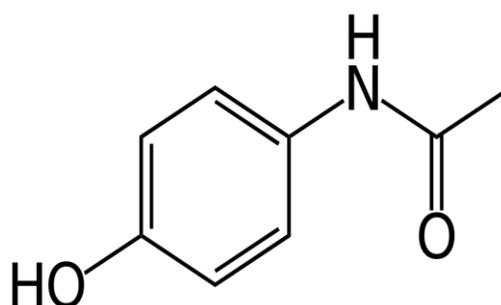
Doses altas de cafeína podem contribuir para o aparecimento de sintomas de forma aguda como ansiedade e inquietação, podendo aumentar o risco de doenças cardiovasculares. A forma que a cafeína contribui para o risco cardiovascular é através da obstrução dos receptores de adenosina, posteriormente acontece a ativação do sistema autonômico e simpático do sistema nervoso através do aumento de catecolaminas no plasma sanguíneo, o que pode resultar em taquicardia (Benjamim, et al, 2021).

Ao nível celular, a cafeína é um antagonista competitivo dos receptores de adenosina e provavelmente atua também diretamente ao nível de receptores, para potenciar a liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático, pelo desacoplamento da atividade da ATPase no músculo esquelético. Da mesma forma que outras xantinas, a cafeína possui efeitos inotrópicos, taquicardizantes, broncodilatadores e estimulantes da secreção gástrica. Em doses maiores, produz ansiedade e insônia e em consumidores habituais se desenvolve tolerância com necessidade de aumentar o consumo para obter os efeitos iniciais (Guerra, et. al. 2000).

3.2 PARACETAMOL

O acetaminofeno (paracetamol) (Figura 3), é um fármaco considerado criterioso e competente, consumido como analgésico e antitérmico no alívio de dores leves à moderadas, sendo uma droga de primeira escolha para todas as idades. É um medicamento isento de prescrição médica e de baixo custo. O mesmo foi introduzido na clínica na década de 1950 para tratar “dor e febre” em crianças, sob o nome comercial Tylenol (deriva do nome químico em inglês “N-acetyl-p-aminophenol”). (Mezarobba, et. al. 2018).

Figura 3 - Fórmula estrutural do paracetamol.



Fonte: BENJAH, 2006.

A administração do paracetamol é por via oral, endovenosa e retal. Cada via de administração tem sua biodisponibilidade e seu pico plasmático. O pico plasmático por via endovenosa é de 15 minutos (ALVES, 2020). Esse fármaco é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e com alta biodisponibilidade entre (60 à 95%). A concentração plasmática do comprimido é atingida após 45-60 minutos da ingestão e na forma líquida a concentração é atingida após 30 minutos da ingestão. O tempo de meia é de 2-4 horas e quando há superdosagem pode chegar à 12 horas, tendo como via de eliminação renal. (Mezarobba, et. al.2018).

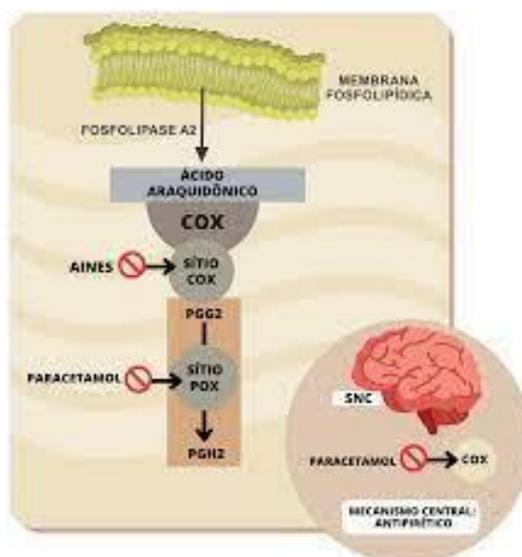
É notório a utilização desse composto em centenas de medicamentos, como exemplos temos: Tylenol, Tylenol Sinus, Tylex, Tylidol, Tylemax, Cefalium, Dorilax, Cimegripe, Resfenol o que aumenta o risco de sobredosagem levando ao efeito hepatotóxico (BAUER et al., 2021). A dose terapêutica recomendada é de 4 g/dia em adultos e para os usuários de álcool não ultrapassar 2 g/dia. A dose recomendada para crianças é de 10 mg/kg, não excedendo 5 doses/dia (BRAYNER, 2018). A hepatotoxicidade do paracetamol acontece quando é absorvido em doses superiores as recomendadas, sendo ela de 10 g à 15 g em adultos e maior que 150 mg/kg em crianças (Alves, 2020).

O acetaminofeno é um analgésico de primeira escolha para gestantes e crianças, contudo, seu uso no decorrer de uma gestação pode gerar riscos. O mesmo, atua tanto no sistema nervoso central quanto no periférico e durante a gravidez ocorrem alterações no metabolismo do paracetamol que podem tornar a gestante e seu feto mais vulneráveis (Ribeiro, et. al. 2023).

3.2.2 Mecanismo de Ação do Paracetamol

O mecanismo de ação exato do paracetamol não é completamente compreendido, mas está relacionado principalmente à sua capacidade de interagir com o sistema nervoso central. O mesmo é classificado como um AINE em parte devido à sua capacidade de inibir a enzima ciclooxigenase (COX). No entanto, ao contrário dos AINEs tradicionais, como o ibuprofeno, ele inibe preferencialmente a COX no sistema nervoso central, o que pode explicar sua ação principalmente na redução da dor e da febre (Figura 4) (Mezarobba, et. al. 2018)

Figura 4 - mecanismo de ação do paracetamol no sistema nervoso central



Fonte: CHICHORRO, 2021.

O paracetamol é biotransformado, substancialmente no fígado. A metabolização desse fármaco ocorre por meio de três mecanismos: glicuronidação, sulfatação e oxidação. Durante sua metabolização, uma estreita parte do fármaco é oxidada por enzimas do citocromo P450 (CYP450) estabelecendo um metabólico altamente reativo N-acetil-p-benzoquinonamino (NAPQUI), em circunstâncias normais, esse metabólico rapidamente se liga à glutathiona (GSH), que altera esse intermediário tóxico em conjugado de ácido mercaptúrico e cisteína e rapidamente excretado na urina, na conjugação (glicuronidação e sulfatação) não produzindo compostos tóxicos (Brayner, et. al. 2018).

A dose diária total recomendada de paracetamol é de 4000mg. Isso significa 8 comprimidos de Paracetamol 500mg ou 5 comprimidos de Paracetamol 750 mg. Essa administração deve ser feita em doses fracionadas, não excedendo 1000 mg/dose. Isso equivaleria a 2 comprimidos de Paracetamol 500 mg ou 1 comprimido de Paracetamol 750 mg, em intervalos de 4 a 6 horas, em um período de 24 horas (Brayner, et. al. 2018).

Sua ação antipirética está relacionada, muito provavelmente, a uma ação sobre o centro hipotalâmico. O paracetamol promove vasodilatação periférica, aumentando o fluxo sanguíneo e a dissipação do calor, o que levaria a diminuição da temperatura corporal quando essa se encontra acima do normal. Alguns estudos evidenciam que o medicamento potencializa a ação da serotonina através de uma interação com seus

receptores, relacionando-se com a via descendente serotoninérgica. Outra teoria bastante aceita sobre o mecanismo de ação analgésica é sua capacidade de diminuir a percepção da dor a partir da indução da via de síntese do óxido nítrico (NO sintetase), responsável pela intensificação da atividade nociceptiva neuronal (Muhlbauer, 2016).

3.3 CEFALEIA

A cefaleia, ou dor de cabeça, é um sintoma que pode ser preocupante, tanto para médicos quanto para a família de um paciente. Isso ocorre porque a cefaleia pode ser um sinal de várias condições médicas, algumas das quais podem ser graves (Da cruz et. al. 2017). Algumas das condições potencialmente graves que podem causar cefaleia incluem:

- Infecções do Sistema Nervoso Central (SNC): Infecções como a meningite ou encefalite podem causar dores de cabeça intensas e são consideradas emergências médicas (Torres, 2007).
- Hemorragias Intracranianas: Hemorragias no cérebro, como hemorragia subaracnóidea ou hemorragia intracerebral, podem causar cefaleia súbita e intensa (Silva, 2015).
- Tumores Cerebrais: Tumores no cérebro podem causar cefaleia persistente, especialmente se houver aumento da pressão intracraniana.
- Hidrocefalia: O acúmulo de líquido cefalorraquidiano no cérebro devido a uma obstrução pode levar a dores de cabeça e é uma condição que requer atenção médica (Diniz, 2015).

No entanto, é importante destacar que a grande maioria das dores de cabeça não está associada a condições graves. A cefaleia pode ser causada por uma variedade de fatores, como tensão, enxaqueca, sinusite, estresse, desidratação e outras causas benignas. A forma de apresentação das cefaleias é bastante variável, do mesmo modo que sua relação com as diferentes patologias, o que atribui à sua classificação utilidade clínica e fundamentação para as diretrizes no estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e abordagem terapêutica (GherPELLI, 2002).

3.3.1 Tipos de Cefaleia

As cefaleias podem ser categorizadas em cefaleias primárias, cefaleias secundárias, enxaquecas, dor de cabeça por tensão, cefaleia em salvas, crônica

diária, cervicogênica, hormonal, cefaleia sinusial, cefaleia associada à enxaqueca menstrual dentre outras. Cada tipo de cefaleia tem características distintas e pode exigir abordagens de tratamento específicos. Das quais podemos destacar:

A cefaleia do tipo tensão (CTT) é um distúrbio prevalecente na população em geral, variando em diferentes estudos. Ela pode ter um impacto substancial tanto do ponto de vista pessoal quanto econômico. A CTT era frequentemente associada a causas psicológicas, mas estudos recentes sugerem fortemente que pelo menos os subtipos mais graves da CTT têm uma base neurobiológica subjacente (Souza, et. al. 2015).

Além disso, a cefaleia do tipo tensão pode ser dividida em dois tipos principais: episódico e crônico. A CTT episódica que ocorre ocasionalmente, enquanto a CTT crônica é caracterizada por dores de cabeça frequentes e persistentes. Para ser considerada crônica, deve ocorrer em pelo menos 15 dias por mês, durante um período de três meses ou mais. Ela pode ser acompanhada por outros sintomas, como fonofobia e fotofobia, mas, geralmente não apresenta os mesmos sintomas debilitantes que a enxaqueca, como náuseas ou vômitos. A causa exata dessa condição não é completamente compreendida, mas fatores como estresse, tensão muscular crônica e ansiedade podem desempenhar um papel importante para essa condição (Galdino, et. al. 2007).

Ao se tratar da cefaleia em salvas, o termo “em salvas” se refere ao padrão característico em que a dor ocorre em episódios intensos e repetidos durante um período específico, que pode durar semanas ou meses. Durante esse período, a dor geralmente ocorre no mesmo lado da cabeça e depois pode haver um período de remissão em que os sintomas desaparecem antes de um novo ciclo começar. A dor pode ter características variadas, incluindo queimação, agulhadas e pode ser acompanhada por um componente pulsátil. O tratamento da mesma é complexo e geralmente requer uma abordagem multifacetada para aliviar as crises e prevenir sua recorrência. Isso pode incluir o uso de medicamentos específicos para interromper os ataques durante o surto agudo, bem como medicamentos preventivos para reduzir a frequência e a intensidade dos episódios (Perreira, et. al. 2006)

3.3.2 Enxaqueca

A enxaqueca ou migrânea é uma forma comum e debilitante de cefaleia primária. Ela é caracterizada por dores de cabeça pulsantes, frequentemente acompanhadas por sintomas com náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. Vários estudos

epidemiológicos têm documentado sua alta prevalência e o impacto significativo. Uma enxaqueca típica pode durar de algumas horas à vários dias. Muitos fatores podem desencadear uma crise, incluindo certos alimentos, bebidas alcoólicas, estresse, alterações hormonais (durante o ciclo menstrual). A mesma pode ser subdividida em dois tipos principais, com base na presença ou ausência de “aura” (WANNMACHER, 2004)

- Migrânea sem aura: Este é o tipo mais comum de migrânea, é caracterizado por dores de cabeça recorrentes com características específicas, como dor pulsante e intensa, geralmente em um lado da cabeça. Não há sintomas neurológicos focais transitórios (auras) que precedem a cefaleia (Pereira, 2018).
- Migrânea com aura: São apresentados sintomas neurológicos focais transitórios, conhecidos como “aura” que podem ocorrer antes ou durante uma cefaleia. As auras podem incluir distúrbios visuais, como pontos ou visão em “zigue-zague”, alterações sensoriais, como dormência ou formigamento, ou outros sintomas neurológicos temporários (Souza, et. al. 2015).

Ambos os tipos de migrânea podem ser debilitantes e impactar significativamente a qualidade de vida. O tratamento varia de acordo com a gravidade e frequência dos episódios e pode incluir medicamentos para aliviar a dor aguda e medicamentos profiláticos para reduzir a frequência e intensidade das crises (Wannmacher, 2004).

A abordagem do manejo da enxaqueca pode ser dividido em tratamento agudo e tratamento profilático (ou preventivo). O tratamento agudo é aplicado durante um ataque de enxaqueca para aliviar a dor e os sintomas associados. Envolve o uso de medicamentos específicos, como analgésicos, anti-inflamatórios ou triptanos. O objetivo é proporcionar alívio rápido da dor. No tratamento profilático, o uso dos medicamentos são para reduzir a frequência e intensidade da dor. Esses medicamentos podem incluir betabloqueadores, antiepiléticos, antidepressivos entre outros. O tratamento da enxaqueca é altamente individualizado e a escolha do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas (Wannmacher, 2004).

3.4 ASSOCIAÇÃO DA CAFEINA AO PARACETAMOL

A cafeína é um alcaloide natural encontrado em grãos de café, bem como em outras fontes, como chá e refrigerantes. A cafeína pode ser encontrada em comprimidos para resfriados e alergias, em analgésicos (15 a 64 mg/U), moderadores de apetite (50 a 200 mg/U) e estimulantes (100 a 200 mg/U). Entre fármacos

prescritos, a dosagem varia de 30 a 100 mg de cafeína por cápsula e entre fármacos não prescritos varia de 15 a 200 mg por cápsula, dependendo do tipo de produto e marca envolvida (CFF, 2013). Apresenta uma ação estimulante no Sistema Nervoso Central, que pode resultar em diversos efeitos, incluindo:

- Aumento da pressão sanguínea: a cafeína pode temporariamente elevar a pressão arterial devido à estimulação do sistema cardiovascular.
- Aumento do metabolismo: A cafeína pode aumentar a taxa metabólica, o que pode levar a uma maior queima de calorias e aumento temporário da energia.
- Produção de suco gástrico: Ela estimula a secreção de ácido gástrico no estômago, o que pode afetar a digestão e, em algumas pessoas, causar desconforto gastrointestinal (Tavares, et. al. 2012).

Esse alcaloide é frequentemente incluído em medicamentos analgésicos disponíveis no mercado brasileiro em combinação com substâncias analgésicas clássicas como o paracetamol ou anti-inflamatórios não hormonais. A combinação desses componentes pode ser encontrada em diversos produtos farmacêuticos, pois a cafeína pode potencializar os efeitos analgésicos dos medicamentos. Essas combinações são frequentemente usadas para proporcionar alívio de cefaleias (Tavares, et. al. 2012).

De acordo com alguns estudos, a associação dessa metilxantina ao paracetamol promove uma elevação da analgesia deste medicamento através de doses médias específicas. Os efeitos analgésicos promovidos pela cafeína dependem de uma dose entre 25 e 100 mg/kg/dia. Outros estudos sugerem que o aumento da eficácia do paracetamol em formulações contendo cafeína esteja relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo gastrointestinal promovido pela metilxantina (Godoy, et. al. 2012).

Estudos nas décadas de 1980 também sugeriram que a cafeína, quando presente em doses específicas, poderia aumentar a eficácia analgésica em certas situações, como na dor pós-operatória e cefaleias. Esses estudos reforçaram a ideia de que a cafeína, uma metilxantina, poderia ser útil como adjuvante na analgesia, ou seja, como um complemento aos analgésicos para melhorar o alívio da dor. A pesquisa científica continua a explorar os efeitos da cafeína e sua combinação com analgésicos em várias condições de dor. A dosagem e a forma de uso da cafeína em combinação com analgésicos podem variar dependendo do tipo de dor e da condição do paciente (Gonçalves, et. al. 2012).

De acordo com Godoy, em uma revisão de 19 estudos envolvendo 7.000 pacientes comparando uma única dose de analgésico isolado com a mesma dose associada a cafeína (100 – 130 mg), 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 (Godoy, et. al. 2012).

Os estudos toxicológicos encontrados e selecionados formaram-se algumas vertentes de que a cafeína pode ser um bom inibidor da hepatotoxicidade mediada pelo acetaminofeno, quando administrados concomitantemente, porém uma segunda avaliação afirma que a cafeína pode ser um fator acrescente de hepatotoxicidade (Moreira, 2018).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura à respeito da interação da associação da cafeína ao paracetamol. As bases de dados utilizadas para a busca dos artigos foram Google Acadêmico, SciELO, Pubmed, Science e CFF. Para busca foram definidos os termos empregados através de descritores, sendo eles: “cafeína”, “acetaminofeno”, “cefaleia”. Cumprindo critérios, foram aplicados alguns filtros como: artigos publicados entre os anos de 2005 à 2023, obtendo um total de 28 artigos, onde foram utilizados como critério de exclusão os artigos que não apresentassem criteriosamente a temática abordada, com texto disponível na íntegra, escrito na língua portuguesa e inglesa e que possuísse título ou resumo indicando relação com a temática estudada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 28 artigos, porém apenas 5 artigos entraram nos critérios de resultados e discussão conforme mostra a Tabela 1 pelo fato desses artigos possuírem resposta aos objetivos que incluíam à análise da associação da cafeína ao paracetamol para o tratamento de cefaleias, a avaliação da sua eficácia bem como a avaliação hepatotóxica.

Quadro 1: Artigos escolhidos para resultados e discussão:

Título	Objetivos	Resultados encontrados	Referência
Cafeína para o tratamento da dor	Realizar uma revisão sobre os efeitos da cafeína, os mecanismos de ação, as indicações, as contraindicações, as doses, as interações e os efeitos adversos dessa substância.	A cafeína promoveu efeito antidepressivo, ansiolítico, neuroprotetor e melhora a função cognitiva. Devido à grande variabilidade interindividual, uma mesma dose de cafeína pode provocar reações adversas em uma pessoa e apresentar boa tolerabilidade em outra. Os efeitos adversos mais frequentes são: palpitações, taquicardia, alterações	Tavares, et. al., 2012

		gástricas, tremor e insônia.	
Relação entre consumo de cafeína e enxaqueca: uma revisão da literatura	Avaliar a relação do consumo e da abstinência de cafeína com as dores de cabeça em adultos.	O estudo avaliou a ingestão de bebidas cafeinadas incluindo diferentes tipos de café, como potencial gatilho para as dores de cabeça, os possíveis efeitos da abstinência de cafeína na enxaqueca, os efeitos da cafeína isolada e combinada com medicamentos, no tratamento da enxaqueca, na cognição e no humor.	Avila, 2022
Avaliação da cafeína em associações medicamentosas	Avaliar os riscos da associação da cafeína em medicamentos, bem como fazer relação das doses citadas pela literatura com os encontrados nos medicamentos comercializados.	Resultados mostraram que quando associada, a cafeína passa a ser consumida consideravelmente por apresentar eficácia analgésica.	Lopes, et. al., 2013

Avaliação hepatotóxica da cafeína em relação ao paracetamol – uma revisão da literatura	Esclarecer e retratar as diferentes formas em que a cafeína (CAF) intervém na metabolização e na hepatotoxicidade do paracetamol.	Com o aumento da utilização dos analgésicos como paracetamol e cafeína, o estudo mostrou que ainda a uma necessidade de novos estudos ao relatar diferentes resultados sobre o paracetamol e a cafeína	Santos, et. al., 2018
Ação da cafeína no sistema nervoso central e na variabilidade da frequência cardíaca	Mostrar as propriedades da cafeína, como é a sua ação tanto no sistema nervoso central quanto na variabilidade da frequência cardíaca.	O estudo mostrou que o uso indevido ou intensificado pode favorecer o aumento de doenças cardiovasculares.	Rodrigues, et al., 2020
Avaliação clínica da eficácia da combinação-paracetamol e cafeína no tratamento da cefaleia tipo tensão	O estudo teve como objetivo mostrar uma experiência brasileira no tratamento de ataque da cefaleia tipo tensão, demonstrando eficácia e segurança no uso da combinação	Resultados apontaram para a eficácia e segurança do uso de formulação farmacológica contendo 1000mg de paracetamol e 130mg de cafeína para o tratamento de ataque de crise	Rabello, et. al.;2010

	paracetamol- cafeína.	de cefaleia tipo tensão, com segurança quanto a efeitos adversos.	
--	--------------------------	--	--

Fonte: Os Autores (2023).

Existem poucos estudos controlados, randomizados e duplos-cegos que analisaram a eficácia analgésica da cafeína. Porém, alguns estudos revelaram que devido ao efeito vasoconstritor que a cafeína apresenta decorrente do bloqueio dos receptores de adenosina, possa ser útil no alívio da cefaleias (TAVARES et al., 2012).

Foi relatado que o uso da cafeína associada ao paracetamol apresentou uma eficácia melhor do que o ibuprofeno para alívio da dor aguda, além de que, foi apresentado que a cafeína pode ser considerada em algumas situações como um gatilho para as crises de enxaqueca em um determinado grupo de pessoas, porém, para outro grupo pode proporcionar um alívio imediato durante as crises (ÁVILA;2019).

Estudos com o uso da cafeína para fins terapêuticos ainda não foram confirmados pela literatura e que a associação da mesma em medicamentos deve ser amparada por estudos comprobatórios. Os estudos a respeito das ações da cafeína são ainda imprecisos e os testes para comprovação dos seus efeitos ainda são incompletos devido à complexidade do seu mecanismo de ação (MENDES et al., 2013)

A cafeína pode ser um bom inibidor da hepatotoxicidade mediada pelo acetaminofeno, quando administrados concomitantemente. Demonstraram que a cafeína inibiu a atividade da enzima CYP1A2 ao mesmo tempo em que elevou a atividade da CYP3A. Foi identificado ainda que por ser um inibidor competitivo do CYP1A2, a cafeína demonstrou ser útil na redução da hepatotoxicidade mediada pelo paracetamol (SANTOS et al., 2018).

Esse estudo afirmou que a cafeína possui muitas qualidades, entre elas o seu uso direcionado ao melhoramento em atividades físicas, cognitivas e no tratamento ou até mesmo na prevenção de alguns problemas que tenham ligação com o sistema nervoso central e/ou frequência cardíaca. Doses altas de cafeína podem contribuir para o aparecimento de sintomas de forma aguda como ansiedade e inquietação, podendo aumentar o risco de doenças cardiovasculares (RODRIGUES et al., 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A cafeína é um estimulante do sistema nervoso central. Ela funciona como antagonista dos receptores de adenosina. Isso resulta em um aumento do estado de alerta, da energia e da capacidade de concentração. O paracetamol é um analgésico e antipirético. Sua ação, clinicamente comprovada, promove analgesia pela elevação do limiar da dor e antipirese através da ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura. Este fármaco é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e possui alta biodisponibilidade.

Os resultados dos estudos realizados até o momento, indicam que a associação da cafeína ao paracetamol em dosagens convencionais pode ser eficaz para o tratamento de cefaleias. O uso dessa associação pode potencializar o efeito analgésico e proporcionar uma melhora no quadro clínico do paciente. No entanto, é importante destacar que ainda são necessários mais estudos para avaliar a segurança e eficácia dessa associação.

REFERÊNCIAS

- ALTIMARI, L. R. et al. Efeitos ergogênicos da cafeína sobre o desempenho físico. *Revista Paulista de Educação Física*, v. 14, n. 2, p. 141-158, 2000.
- AVILA, G. H. Relação entre consumo de cafeína e enxaqueca: uma revisão da literatura. 2022.
- BENJAMIM, C. J. R. et al. Ação da cafeína no sistema nervoso central e na variabilidade da frequência cardíaca/caffeine action in the central nervous system and in heart rate variability. ID on line. *Revista de psicologia*, v. 15, n. 54, p. 405-409, 2021.
- BRAYNER, N. F. et. al. O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia. *Revista Científica da FASETE*, 2018.
- CAIRES, C, R. S. et. al. Intoxicação medicamentosa com foco nos efeitos do paracetamol. *Revista Científica Unilago*, v. 1, n. 1, 2018.
- DA CRUZ, Marina Coimbra et al. Cefaleia do tipo tensional: revisão de literatura. *Archives of Health Investigation*, v. 6, n. 2, 2017
- GALDINO, G. S. et. al. Cefaléias primárias: abordagem diagnóstica por médicos não-neurologistas. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, v. 65, p. 681-684, 2007.
- GHERPELLI, J. L. D. Tratamento das cefaléias. *Jornal de Pediatria*, v. 78, p. S3-S8, 2002.
- GONÇALVES, B. F. *et al.* Associação de cafeína ao paracetamol no tratamento da dor. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 1, n. 3, 2012.
- GUERRA, R. O. et. al. Cafeína e esporte. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 6, p. 60-62, 2000.
- MARTINS, A. L..História do café. Editora contexto, 2012.
- MARTINS, Isabel Pavão. Enxaqueca. *Acta Médica Portuguesa*, v. 22, n. 5, p. 589-98, 2009.
- MEZAROBBA, G. et. al. Toxicidade do paracetamol: o álcool como um fator de risco. *Unoesc & Ciência-ACBS*, v. 9, n. 1, p. 105-112, 2018.
- MÜHLBAUER, M. Paracetamol, um AINE particular. *Ciência Atual–Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José*, v. 7, n. 1, 2016.

PARREIRA, E. et. al. Cefaleia em salvas: Fisiopatogenia, clínica e tratamento. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v. 22, n. 4, p. 471-82, 2006.

RIBEIRO, B. V. et. al. OS RISCOS DO USO INDISCRIMINADO E IRRACIONAL DO PARACETAMOL. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 3, p. 1016-1035, 2023.

SANTOS, Carlos Michell Torres et al. Cefaleia tensional. 2008

SOUZA, N. E. et al. Cefaleia: migrânea e qualidade de vida. Revista de Saúde, v. 6, n. 2, p. 23-26, 2015.

TAVARES, C. et. al. Cafeína para o tratamento de dor. Revista Brasileira de Anestesiologia 395

Vol. 62, N o 3, Maio-Junho, 2012.

WANNMACHER, L. et. al.. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. OPAS. Uso racional de medicamentos Temas Seleccionados, Brasília, v. 1, n. 8, p. 1-7, 2004.