

# Cafeína para o Tratamento de Dor

Cristiane Tavares, TSA<sup>1</sup>, Rioko Kimiko Sakata, TSA<sup>2</sup>

**Resumo:** Tavares C, Sakata RK – Cafeína para o Tratamento de Dor.

**Justificativa e objetivos:** A cafeína é uma substância amplamente consumida com efeitos em diversos sistemas e que apresenta farmacocinética e farmacodinâmica características, causando interações com diversos medicamentos. O objetivo deste estudo é fazer uma revisão sobre os efeitos da cafeína.

**Conteúdo:** Nesta revisão, são abordados a farmacologia da cafeína, os mecanismos de ação, as indicações, as contraindicações, as doses, as interações e os efeitos adversos.

**Conclusões:** Faltam estudos controlados, randomizados e duplos-cegos para avaliar a eficácia analgésica da cafeína nas diversas síndromes dolorosas. Em pacientes com dor crônica, é necessário ter cautela em relação ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e interação medicamentosa no uso crônico de cafeína.

**Unitermos:** ANALGESIA; DOR; DROGAS, Alcaloide/cafeína.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A cafeína foi isolada em 1820, mas a estrutura correta desta metilxantina foi estabelecida na última década do século XIX. Os efeitos não foram claramente reconhecidos até 1981, quando o bloqueio de receptores adenosina foi correlacionado às propriedades estimulantes da cafeína e de seus análogos<sup>1</sup>. Provavelmente a cafeína é uma das substâncias psicoativas mais utilizadas no mundo, promovendo efeitos em inúmeras funções fisiológicas, incluindo resistência física, humor, sono e dor<sup>2</sup>. Além de ser consumida como bebida (café e outras bebidas que contêm cafeína), diversos medicamentos analgésicos, principalmente para cefaleia, contêm cafeína associada ao paracetamol ou aos anti-inflamatórios não hormonais<sup>3</sup>. O objetivo deste estudo é fazer uma revisão sobre a farmacologia da cafeína, seus mecanismos de ação e eficácia analgésica em pacientes com dor crônica. Esta revisão foi realizada utilizando o banco de dados da PUBMED e de artigos publicados em língua inglesa, a partir do ano 2000, que apresentassem *caffeine and pain* como *MeSH terms*.

Recebido do Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

1. R4, Setor de Dor, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)  
2. Doutora; Coordenadora do Setor de Dor, UNIFESP

Submetido em 14 de fevereiro de 2011.  
Aprovado para publicação em 3 de agosto de 2011.

Correspondência para:  
Dra. Rioko Kimiko Sakata  
R. Três de Maio 61-51  
Vila Clementino  
04044020 – São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

## Estrutura química

A cafeína é um alcaloide presente em mais de 60 espécies de plantas<sup>4</sup>. Sua estrutura molecular pertence a um grupo de xantinas trimetiladas que incluem seus compostos intimamente relacionados: teobromina (presente no cacau) e teofilina (presente no chá)<sup>1</sup>. Quimicamente, esses alcaloides são semelhantes a purinas, xantinas e ácido úrico, que são compostos metabolicamente importantes<sup>4</sup>.

As fontes alimentares mais comuns de cafeína são café, chá, chocolate e bebidas derivadas da cola<sup>1</sup>. A quantidade de cafeína presente nessas bebidas varia de acordo com a espécie da planta, o tipo de grão de café, cacau ou folha de chá, a localização geográfica, o clima, as práticas culturais e o tamanho da porção consumida<sup>4</sup>.

A quantidade de cafeína presente em uma xícara de café varia entre 47 e 134 mg. Outra consideração importante é a de que o café, uma das principais fontes de cafeína, contém centenas de compostos químicos que podem causar ou potencializar efeitos atribuídos erroneamente à cafeína<sup>1</sup>.

Além das fontes alimentares, não podemos deixar de citar as inúmeras medicações que contêm cafeína e que são vendidas muitas vezes sem prescrição médica<sup>4</sup>.

Clinicamente, a cafeína é utilizada como estimulante do sistema nervoso central, sendo indicada para tratar apneia em neonatos prematuros<sup>5</sup>. Neste caso, é utilizada por via venosa na forma de citrato de cafeína. Outra formulação é a de cafeína com benzoato de sódio, utilizada como estimulante ou para tratamento da cefaleia após anestesia subaracnóide. É encontrada, também, associada aos anti-inflamatórios e aos analgésicos em diversos medicamentos para tratamento de cefaleia<sup>3</sup>.

## Farmacologia

Após administração por via oral, a concentração plasmática máxima ocorre de 30 minutos a 2 horas, podendo ser prolongado com a ingestão de alimentos <sup>6</sup>. A cafeína é absorvida pelo trato intestinal de forma rápida e completa, apresentando biodisponibilidade de 100% e alta solubilidade tanto em água quanto em solventes orgânicos não polares <sup>6</sup>. Sua ligação a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, é de 10% a 35% <sup>1</sup> e o volume de distribuição é de 0,6-0,7 L.kg<sup>-1</sup>. A cafeína atravessa rapidamente as membranas celulares, assim como a barreira hematoencefálica e placentária, atingindo grandes concentrações em todo o corpo, inclusive no encéfalo <sup>7</sup>.

Até agora, já foram descritos 25 metabólitos da cafeína, ocorrendo metabolismo no fígado, por desmetilação pela CYP1A2 <sup>6</sup>. As grandes diferenças observadas na concentração plasmática da cafeína em cada indivíduo, após administração da mesma dose, estão relacionadas principalmente às variações do metabolismo. Essas variações dependem de quatro fatores: polimorfismos genéticos, indução e inibição metabólica do citocromo P450, alterações individuais (sexo e peso), e a existência de hepatopatia <sup>4</sup>. A subfamília CYP1A2 da isoenzima citocromo P450, metaboliza por desmetilação a maior parte da cafeína (95%), transformando-a em paraxantina (85%), teobromina (10%) e teofilina (5%). Parte da cafeína é metabolizada pela CYP1A2 em monoxantinas, que serão substrato da xantina-oxidase <sup>6</sup>. A N-acetiltransferase-2 metaboliza a paraxantina a AFMU. Outras enzimas participam de forma minoritária, tais como CYP2E1 e CYP3A3.

A cinética de eliminação da cafeína é do tipo Michaelis-Menten, não linear em doses altas, por saturação enzimática <sup>1</sup>. A eliminação ocorre após metabolismo da cafeína para compostos mais polares, como a paraxantina e a teofilina, que também promovem atividade biológica semelhante à cafeína <sup>7</sup>. Somente 1% a 2% da dose ingerida de cafeína é excretada sem alteração na urina <sup>1</sup>. Em adultos, a meia-vida de eliminação da cafeína é de 3 a 5 horas e os seus metabólitos são excretados na urina. Não é necessário ajuste da dose na insuficiência renal <sup>6</sup>. Nos recém-nascidos, tanto o metabolismo quanto a taxa de depuração da cafeína estão diminuídos e somente alcançam os níveis encontrados em adultos a partir dos 6 e 3 meses, respectivamente, e a meia-vida pode ser de até 100 horas. Em recém-nascidos o metabolismo da teofilina forma cafeína <sup>5</sup>. Nos tabagistas a meia-vida é duas vezes maior que nos não tabagistas <sup>6</sup>. Em indivíduos que não consomem café, a meia-vida da cafeína é duas vezes maior, o que explica a maior incidência de intoxicação nesses pacientes <sup>4</sup>. A cafeína é secretada no leite materno, saliva, bile e sêmen <sup>6</sup>.

## Locais e mecanismos de ação

O efeito biológico da cafeína parece ser resultado da ação em diversos alvos moleculares <sup>8-10</sup>:

1. Receptores de adenosina
2. Fosfodiesterases
3. Canais de cálcio
4. Receptores GABA<sub>A</sub>
5. Outros

A cafeína é estimulante do sistema nervoso central, aumentando o 3,5-AMP-cíclico pela inibição da fosfodiesterase <sup>11</sup>. Com isso, aumenta a sensibilidade do centro respiratório bulbar ao dióxido de carbono, estimula o impulso respiratório central e aumenta a contração da musculatura esquelética, melhorando a contratilidade diafragmática <sup>9</sup>. A prevenção da apneia pode ocorrer por meio da inibição competitiva da adenosina <sup>5</sup>.

## Receptores de adenosina

Em 1969, foram descritos os efeitos estimulantes da adenosina na geração do AMPc em fatias encefálicas e o bloqueio desse efeito pela cafeína <sup>6,12</sup>. Poucos anos antes tinha sido descrito o bloqueio dos efeitos depressores da adenosina no coração pela cafeína <sup>2</sup>.

Em 1978, Burnstock formulou a existência de duas classes de receptores purinérgicos, nomeados receptores P1 (adenosina) e P2 (ATP). As metilxantinas bloqueiam os receptores P1 e não têm nenhum efeito em receptores P2. Estudos posteriores, no início da década de 80, mostraram que os receptores P1 poderiam ser divididos em receptores A1-adenosina (inibitórios da adenilciclase) e A2-adenosina (estimulantes da adenilciclase). Os receptores A2, por sua vez, poderiam ser divididos em receptores A2a (onde os agonistas têm alta afinidade) e A2b (onde os agonistas têm baixa afinidade) <sup>8,13</sup>.

Em 1992, foi descoberto o A3, um novo receptor de adenosina, em que os agonistas apresentam baixa afinidade <sup>10</sup>. Este receptor, assim como o A1, não é somente inibitório para adenilciclase, mas também estimula a fosfolipase-C, desencadeando o sinal de cálcio através da gênese de IP3 <sup>11</sup>.

A existência de vários subtipos de receptores de adenosina, todos sensíveis ao bloqueio pelas xantinas, gerou o desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos <sup>1</sup>.

A adenosina age nos diversos sistemas fisiológicos e os efeitos, geralmente, são opostos aos da cafeína. Assim, a maioria dos efeitos farmacológicos da cafeína parece depender da ação antagonista da adenosina nos receptores das superfícies celulares <sup>8,10</sup>.

A cafeína é antagonista não seletivo dos receptores de adenosina A1 e A2a, com uma constante de inibição (Ki) de 44 e 40 μmol.L<sup>-1</sup>, respectivamente. Essas concentrações correspondem bem às concentrações plasmáticas encontradas após o consumo de quantidades médias de cafeína na dieta <sup>10</sup>.

A cafeína age inibindo os receptores de adenosina A1, A2a e A2b e tem baixa afinidade pelos receptores A3 <sup>12</sup>. O efeito antinociceptivo ocorre pela inibição dos receptores A2a e A2b. Já o bloqueio dos receptores A1, que ocorre com baixas doses de cafeína, acarreta em inibição da antinocicep-

ção de medicamentos, como a amitriptilina<sup>13</sup>. Esse efeito nos receptores A1 pode levar à diminuição do efeito analgésico da acupuntura e da estimulação elétrica transcutânea em pacientes que fazem uso crônico e agudo de cafeína<sup>12</sup>.

### **Fosfodiesterases nucleotídeo-cíclicas**

Existem 3 metilxantinas naturais: cafeína, teofilina e teobromina. Elas são inibidoras competitivas fracas da fosfodiesterase<sup>1</sup>.

A cafeína inibe a fosfodiesterase, com aumento do efeito e da duração de ação do AMPc intracelular<sup>4</sup>. Ocorre, assim, uma potencialização dos efeitos das catecolaminas. As metilxantinas também aumentam a liberação de catecolaminas<sup>14</sup>. A constante de inibição para este efeito (inibição da fosfodiesterase) é 480  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ <sup>10</sup>.

### **Liberação de cálcio**

A cafeína ativa os canais de cálcio sensíveis a rianodina encontrados nos retículos endoplasmáticos e sarcoplasmáticos, levando à liberação de cálcio intracelular. Concentrações milimolares de cafeína, necessárias para ativar os canais<sup>11</sup>, também deflagram outros efeitos na homeostase do cálcio, tais como inibição de canais sensíveis a IP3<sup>1</sup>.

Até o momento, a cafeína parece ser a xantina mais potente e mais seletiva para os canais de cálcio sensíveis a rianodina<sup>15</sup>.

Esse efeito, bem como o de inibição da fosfodiesterase, não parece ocorrer *in vivo* em condições habituais, já que uma concentração bem maior do que a concentração terapêutica de cafeína (100 a 1.000  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ) é requerida para esses efeitos, os quais adquirem importância em uma situação de intoxicação<sup>10</sup>.

### **Receptores GABA<sub>A</sub>**

A cafeína interage com receptores GABA<sub>A</sub><sup>1</sup>. A cafeína e a teofilina agem como antagonistas ou agonistas reversos nos locais de ação dos benzodiazepínicos<sup>11</sup>, ou seja, agem bloqueando os receptores GABA<sub>A</sub><sup>12</sup>.

Entretanto, as concentrações de cafeína necessárias para promoverem esse efeito são centenas de vezes maiores que as concentrações de cafeína atingidas com uma dieta habitual<sup>12</sup>.

### **Outros locais de ação**

Existem outros potenciais locais de ação da cafeína, mas concentrações milimolares dessa substância são geralmente requeridas. São vários canais iônicos, com liberação de neurotransmissores e ação em várias enzimas<sup>9</sup>. O efeito nas enzimas e canais iônicos geralmente é inibitório. Entretanto,

a estimulação da Na/K-ATPase pela cafeína e teofilina ocorre em concentrações milimolares<sup>6,8</sup>. Também foi relatada ativação da entrada de cálcio e de canais de potássio e cálcio pela cafeína. A cafeína também parece sensibilizar a Mg-ATPase aos efeitos estimulantes do cálcio nas miofibrilas cardíacas<sup>1</sup>.

### **Efeitos**

#### **Renais**

Os efeitos diuréticos e natriuréticos da cafeína e da teofilina são bem conhecidos e ambos têm sido utilizados para tratar edema associado à insuficiência cardíaca congestiva. O efeito diurético ocorre por antagonizar os receptores de adenosina A1 e A2a<sup>8</sup>.

#### **Respiratórios**

Os efeitos antitussígenos da teobromina são bem conhecidos. A cafeína é amplamente utilizada para tratar apneia que ocorre em recém-nascidos prematuros, com um mínimo de efeitos adversos<sup>5</sup>.

Os efeitos estimulantes respiratórios das xantinas ocorrem devido ao antagonismo de receptores de adenosina em centros respiratórios. A cafeína aumenta a sensibilidade do centro respiratório ao gás carbônico<sup>6</sup>. Entretanto, na periferia, a cafeína tem efeito inibitório sobre a respiração, através do bloqueio de receptores de adenosina-A2 no corpo carotídeo<sup>8</sup>.

A cafeína parece melhorar a função pulmonar em asmáticos, provavelmente por aumentar o efeito dos broncodilatadores<sup>1</sup>.

#### **Outros efeitos**

A cafeína promove efeito antidepressivo, ansiolítico, neuroprotetor e melhora a função cognitiva<sup>2</sup>. O bloqueio de receptores A2a pode ser de valor na prevenção de cirrose hepática.

Em pessoas que não consomem café, a meia-vida da cafeína é duas vezes maior, o que explica a maior incidência de intoxicação nesse grupo<sup>4</sup>.

### **Indicações**

O citrato de cafeína é utilizado exclusivamente para tratamento da apneia em neonatos prematuros<sup>5</sup>.

A cafeína é usada para tratamento de depressão respiratória em adultos, por via intramuscular ou venosa<sup>1</sup>.

As xantinas e seus análogos heterocíclicos têm sido desenvolvidos para tratamento da doença de Alzheimer<sup>16</sup>. O consumo de bebidas que contêm cafeína parece proteger

dessa doença<sup>17</sup>. Estudos mostram que em neurônios corticais, a liberação de cálcio intracelular é significativamente maior nos ratos que receberam cafeína<sup>18,19</sup>.

Existe extensa literatura sobre os possíveis efeitos anticancerígenos da cafeína e de outras xantinas<sup>1,2</sup>. Foi reportado efeito antimetastático da cafeína em um modelo de tumor de mamas em ratos<sup>20</sup>.

Antagonistas de receptores de adenosina A2b têm sido sugeridos para tratamento de diabetes melito do tipo-2, mas as tentativas de correlacionar o consumo de cafeína ao risco dessa doença foram inconsistentes<sup>11</sup>. Entretanto, houve relatos de que ingestão de cafeína causa redução na captação de glicose estimulada pela insulina<sup>21</sup>.

Os antagonistas de receptores de adenosina A2a parecem ter um papel no tratamento da doença de Parkinson<sup>17</sup>, e o consumo de bebidas que contêm cafeína parece estar associado a um risco menor de desenvolvê-la<sup>18</sup>.

### Cafeína para tratamento da dor

A cafeína tem uma longa história como adjuvante analgésico<sup>6</sup>. Outros antagonistas de receptores de adenosina têm efeitos antinociceptivos, sendo que os receptores A2b parecem ser o alvo<sup>22</sup>.

Em uma revisão, os autores mostram estudos pré-clínicos de ação antinociceptiva intrínseca da cafeína<sup>4</sup>. A dose antinociceptiva variou entre 25 e 100 mg.kg<sup>-1</sup><sup>12</sup>.

A antinocicepção parece ocorrer pelo bloqueio de receptores de adenosina A2a e A2b, principalmente<sup>22</sup>. Outros mecanismos não relacionados ao bloqueio da adenosina, como alterações na atividade e síntese de enzimas ciclo-oxigenases em certos locais, também estão implicadas no efeito analgésico adjuvante da cafeína<sup>12</sup>.

### Estudos controlados

São poucos os estudos controlados, randomizados e duplos-cegos que analisam a eficácia analgésica da cafeína<sup>6</sup>.

Em um estudo houve melhora da função cognitiva de pacientes oncológicos tratados com morfina cronicamente e que receberam uma dose de morfina e 200 mg de cafeína, em bolo por via venosa. Foi observada diminuição na intensidade da dor no grupo de pacientes que recebeu cafeína junto com a morfina, mas sem diferença estatística em relação ao grupo que recebeu morfina com placebo<sup>23</sup>.

Em uma metanálise, os autores sugerem que a cafeína, devido ao seu efeito vasoconstritor decorrente do bloqueio dos receptores de adenosina, possa ser útil no alívio da cefaleia<sup>12</sup>. Em um estudo duplo-cego, controlado e prospectivo de pacientes com crise aguda de enxaqueca sem aura, com uso de 100 mg de cafeína associados a 100 mg de diclofenaco de sódio, por via oral, o efeito analgésico foi superior ao de diclofenaco isolado ou ao do placebo na primeira hora após a sua administração, sem efeitos adversos significativos<sup>24</sup>.

Em um estudo clínico de 301 pacientes com cefaleia tensional, divididos em quatro grupos: os pacientes do primeiro grupo receberam 400 mg de ibuprofeno associados a 200 mg de cafeína; os do 2º grupo, 400 mg de ibuprofeno; os do 3º grupo, 200 mg de cafeína; e os do 4º grupo, placebo. Os pacientes do 1º grupo obtiveram melhora da cefaleia mais rápida e mais significativa. Os que receberam cafeína isolada obtiveram melhora semelhante aos que receberam ibuprofeno isolado, e ambos com diferença significativa em relação aos que receberam placebo. Além disso, os pacientes que receberam cafeína obtiveram alívio mais rápido da dor aos que receberam ibuprofeno isolado. Entretanto, os que receberam cafeína relataram mais efeitos adversos, principalmente nervosismo, náusea e tontura<sup>25</sup>.

A interrupção abrupta em pacientes que fazem uso crônico de cafeína (como ocorre no jejum perioperatório, por exemplo) pode causar uma síndrome de abstinência com início de 12 a 24 horas, pico de 24 a 48 horas e duração de até 1 semana, em que os principais sintomas são cefaleia e fadiga, e que apresentam melhora com a administração de cafeína por via venosa ou oral<sup>12</sup>.

Por outro lado, o consumo habitual de cafeína pode estar associado ao desenvolvimento de enxaqueca e cefaleia crônica diária, principalmente em crianças<sup>12</sup>.

Em relação ao efeito analgésico adjuvante da cafeína em outras situações, os resultados são pouco consistentes, mas, como já foi comentado, existem poucos estudos controlados, prospectivos e randomizados<sup>6,12</sup>.

Em dor pós-operatória, parece que a associação de cafeína aumenta pouco o efeito analgésico do paracetamol e não o do ibuprofeno<sup>12</sup>. Em outro estudo a cafeína aumentou e prolongou o efeito analgésico do paracetamol<sup>26</sup>. Os autores realizaram um estudo sobre farmacocinética e observaram que a cafeína acelera a absorção do paracetamol. Esse fenômeno pode ser explicado pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa gastrointestinal. Além disso, tanto a cafeína quanto o paracetamol são substratos do citocromo P450, sendo que a cafeína é um fraco inibidor desta enzima.

Já em outro estudo, em um modelo de dor isquêmica, os autores não obtiveram nenhum efeito analgésico com 10 mg.kg<sup>-1</sup> de cafeína por via venosa. Neste estudo foram avaliados 17 voluntários saudáveis, nos quais foi aplicado cafeína ou placebo, e insuflado torniquete no braço não dominante e solicitado para o indivíduo levantar um peso de 3 kg diversas vezes, até queixar-se de dor insuportável ou até completar 45 minutos<sup>27</sup>.

Em relação à cefaleia após anestesia subaracnoidea, não há nenhum estudo duplo-cego, randomizado e controlado que tenha provado a efetividade da cafeína<sup>28</sup>. Apesar disso, é amplamente utilizada para este fim, em doses que variam entre 300 e 500 mg<sup>12</sup>.

### Vias de administração

A cafeína pode ser administrada por via oral sem levar em consideração a ingestão de alimentação.

A apresentação injetável de citrato de cafeína pode ser administrada por via oral <sup>6</sup>. Por via parenteral, a dose de ataque do citrato de cafeína pode ser infundida no mínimo por 30 minutos. A dose de manutenção deve ser administrada no mínimo em 10 minutos. Pode ser administrada sem diluição ou diluída em soro glicosado na concentração de 10 mg.mL<sup>-1</sup> <sup>4</sup>. A cafeína com benzoato de sódio pode ser administrada por via intramuscular sem diluição, pela via venosa lentamente, ou diluído em soro fisiológico <sup>6</sup>.

## Cautela

A cafeína deve ser utilizada com cautela em pacientes com úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, comprometimento da função renal ou hepática ou doença cardiovascular. Deve ser evitado seu uso em pacientes com arritmias cardíacas sintomáticas, agitação, ansiedade ou tremores <sup>4</sup>.

A dose de cafeína contida nos medicamentos varia de 30 a 100 mg. Nestes casos, atentar para o uso concomitante de bebidas ou alimentos que contenham cafeína <sup>7</sup>.

A cafeína com benzoato de sódio não deve ser trocado pela formulação de citrato de cafeína <sup>6</sup>.

Evitar o uso de benzoato de sódio em neonatos, pois foi associado à síndrome da asfixia. Neonatos que recebem citrato de cafeína devem ser atentamente monitorados, pois há risco de enterocolite necrotizante <sup>5</sup>.

O fator de risco na gravidez é nível C. A cafeína atravessa a placenta, e as concentrações plasmáticas no feto são similares aos da mãe. Há relatos de efeitos teratogênicos com a aplicação de grandes doses em bolo em animais. O consumo moderado de cafeína não está associado a malformações congênitas, aborto espontâneo, prematuridade ou baixo peso ao nascer. Gestantes que não fumam nem bebem álcool podem consumir até 5 mg.kg.d<sup>-1</sup> segundo algumas fontes, sendo que outras limitam este consumo a 150 mg.d<sup>-1</sup>. A meia-vida da cafeína é prolongada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez <sup>22,29</sup>.

Alguns estudos com animais demonstraram que possíveis efeitos da cafeína utilizada durante a gravidez são alterações esqueléticas, retardo no crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer <sup>6</sup>. Consumo de grande quantidade de cafeína parece estar associado a abortamento e malformações congênitas em humanos <sup>22</sup>.

A cafeína está presente no leite materno <sup>6</sup>.

## Contraindicações

É contraindicada quando há hipersensibilidade à cafeína ou a qualquer componente da formulação <sup>22</sup>.

## Interações farmacológicas

A concentração de cafeína pode diminuir com a indução do seu metabolismo. Entre os indutores, estão o uso de tabaco, a carne carbonizada, alguns vegetais, baixo índice de massa corporal, sexo masculino e o próprio consumo habitual

de café, bem como o uso de rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital e omeprazol. O tabaco induz o metabolismo da cafeína e, em consequência, diminui suas concentrações plasmáticas <sup>6</sup>. Os tabagistas que consomem café e param de fumar podem apresentar sintomas de intoxicação por cafeína, pois esta tem sua concentração dobrada na ausência do tabaco.

As concentrações de cafeína podem aumentar com a inibição do seu metabolismo. Isto ocorre no final da gravidez, em pacientes do sexo feminino com hepatopatia e obesidade, na ingestão de alguns alimentos e álcool, e com a utilização de alguns medicamentos como antimicóticos (fluconazol, cetocozazol), antiarrítmicos (diltiazem, verapamil), antidepressivos (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina), antipsicóticos (clozapina, olanzapina), metilxantinas (teofilina), anticoncepcionais orais, cimetidina, quinolonas e alopurinol <sup>4,6</sup>.

Alguns fármacos causam aumento do efeito e da toxicidade da cafeína. São eles: quinolonas (especialmente ciprofloxacino e ofloxacino) e inibidores da CYP1A2, como cetocozazol, e fluvoxamina <sup>2</sup>.

A cafeína pode diminuir os efeitos sedativos e ansiolíticos dos benzodiazepínicos e barbitúricos <sup>2</sup>. Aumenta a absorção e a biodisponibilidade do paracetamol, ácido acetilsalicílico e ergotamina. Diminui a depuração da teofilina e inibe de forma competitiva o metabolismo da clozapina, podendo aumentar suas concentrações plasmáticas e a probabilidade de aparecimento de efeitos adversos <sup>4</sup>.

A cafeína produz efeito analgésico aditivo quando administrada simultaneamente, em especial, a anti-inflamatórios não hormonais. Em combinação com a paroxetina, pode causar síndrome serotoninérgica. Além disso, potencializa os efeitos estimulantes da nicotina podendo também intensificar os efeitos teratogênicos do álcool, nicotina e vasoconstritores <sup>4,6</sup>.

Doses baixas de cafeína parecem inibir, em alguns modelos experimentais <sup>12</sup>, o efeito antinociceptivo de vários agentes, tais como amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina e paracetamol. Isso parece estar relacionado ao bloqueio de receptores de adenosina do tipo A1, que apresentam efeito antinociceptivo <sup>13</sup>. Este efeito parece ser importante também na analgesia relacionada à acupuntura e ao TENS, que poderia, teoricamente, ser inibida pelo consumo de cafeína <sup>12</sup>.

## Reações adversas agudas

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 palpitação, taquicardia, alterações gástricas, tremor, nervosismo e insônia <sup>7</sup>.

Doses grandes podem provocar ansiedade intensa, medo e crises de angústia <sup>6,7</sup>. São descritos casos de psicose aguda induzida por cafeína em pacientes sem psicopatologia e de piora dos sintomas psicóticos em pacientes esquizofrênicos <sup>16</sup>. Tanto o café quanto o chá podem formar compostos insolúveis com medicações psiquiátricas, diminuindo sua eficácia quando administrados conjuntamente <sup>4</sup>.

Pode provocar anafilaxia e ser alérgeno causador de urticária de origem desconhecida em consumidores de bebidas derivadas da cola <sup>6</sup>.

Efeitos cardiovasculares (angina, arritmia, dor torácica, palpitação, rubor e vasodilatação), gastrintestinais (gastrite, redução do tônus do esfíncter esofágico), neuromusculares e esqueléticas (fasciculações), oculares (aumento da pressão intraocular com dose > 180 mg de cafeína e miose), renais (aumento da diurese), e no sistema nervoso central (agitação, alucinações, cefaleia, delírio, inquietação, insônia, irritabilidade, tontura e psicose) <sup>8</sup> também são possíveis.

### Efeitos indesejáveis da exposição crônica

Não existe uma clara evidência de que o consumo exagerado de cafeína cause algum risco significativo para a saúde em indivíduos saudáveis.

A ingestão de cafeína não está relacionada diretamente ao risco de hipertensão. Apesar de alterar o metabolismo lipídico e a função endotelial, existem relatos contraditórios sobre se ocorre ou não aumento do risco de doença coronariana <sup>1,2</sup>.

A cafeína diminui a densidade óssea, pois pode potencializar a ação dos glicocorticoides. Não previne nem limita o aumento de peso em pacientes com sobrepeso <sup>2</sup>.

Não foi demonstrado que produza nefropatia por si mesma ou que aumente a incidência de nefropatia por analgésicos. A cafeína aumenta a excreção urinária de cálcio e é um dos múltiplos fatores implicados na incontinência urinária feminina. A cafeína aumenta a excreção urinária de sódio e tem efeito diurético, que diminui de intensidade em usuários crônicos <sup>6</sup>.

A cafeína estimula a secreção ácida gástrica e a atividade do cólon. Não está clara a associação entre uso de cafeína com o desenvolvimento de úlceras gástricas ou duodenais. Entretanto, o consumo exagerado de cafeína exacerba o refluxo gastroesofágico, mas não se sabe se este efeito é causado pela cafeína ou por outras substâncias constituintes do café, diferentes da cafeína <sup>2,6</sup>.

O consumo de cafeína está associado ao atraso da concepção, aumento da taxa de abortos espontâneos e redução do crescimento fetal <sup>6</sup>.

Não há informação suficiente sobre os efeitos adversos a longo prazo do uso de cafeína em neonatos pré-termo. Na população infantil e adolescente, pode causar cefaleia crônica diária e migrânea sem aura, que desaparece ao diminuir ou cessar a ingestão de café <sup>22</sup>.

Em alguns indivíduos, a cafeína causa sono patológico porque produz sedação paradoxal, um fenômeno idiossincrásico que também foi descrito com anfetaminas. A abstinência da cafeína causa hipersônia <sup>6</sup>.

A cafeína pode ocasionar ansiedade, crises de angústia, abstinência, dependência e alterações do sono <sup>2,6</sup>.

A cafeína pode alterar as funções de controle do ciclo celular, e vários mecanismos de reparação do DNA, podendo aumentar o antagonismo à exposição de potenciais mutagênicos e carcinógenos. Ainda que os resultados sejam contra-

ditórios, tem sido sugerida uma correlação entre câncer de pâncreas e consumo de cafeína. A mutação do gene K-ras, marcador do câncer de pâncreas exócrino, aumenta de forma dose dependente do consumo de café <sup>20</sup>.

Por outro lado, vários estudos relacionaram o consumo crônico de café com a redução do risco de câncer colorretal, mas nenhum estudo prospectivo confirmou este resultado. Além disso, a cafeína apresenta efeitos supressores sobre as células tumorais em metástases experimentais <sup>1,20</sup>.

### Intoxicação

As intoxicações mais frequentes ocorrem em pessoas que não consomem café, mas também em usuários que aumentam sua dose habitual ou em consumidores habituais de altas doses de cafeína. Os sintomas mais frequentes são taquicardia, inquietação, nervosismo, tremor e insônia <sup>7</sup>.

A intoxicação por cafeína, mesmo em grande quantidade, pode não aparecer devido ao desenvolvimento de tolerância <sup>4</sup>.

Outras manifestações são: coma com edema pulmonar, arritmias (desde taquicardia sinusal até fibrilação atrial ou ventricular), infarto do miocárdio e rhabdomiólise <sup>1,4</sup>.

A dose letal aguda estimada em adultos é de 5 a 10 g por via endovenosa ou oral. São descritos casos letais de intoxicação por cafeína <sup>30</sup> e há um relato de caso de um paciente que sobreviveu a 24 g de cafeína <sup>31</sup>.

A toxicidade crônica da cafeína pode manifestar-se como miopatia, hipocalemia, fraqueza muscular, náuseas, vômitos, diarreia e redução de peso <sup>30</sup>.

### A cafeína como droga de abuso

A classificação da cafeína como droga de abuso é objeto de polêmica. Se for levada em consideração a definição de dependência do DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edição, texto de revisão), devem ser cumpridos sete critérios para classificar o paciente como dependente de cafeína. A maioria dos consumidores de cafeína cumpre pelo menos três critérios, que são usar a cafeína em quantidades maiores ou em período maior do que o inicialmente pretendido, desenvolvimento de tolerância e sintomas de abstinência <sup>2,7</sup>.

Consumidores moderados são os que consomem entre 128 e 595 mg.dia<sup>-1</sup>. Os grandes consumidores utilizam entre 1.020 a 1.035 mg.dia<sup>-1</sup> <sup>7</sup>.

A tolerância é definida como a necessidade de consumir uma dose cada vez maior de determinada substância para se obter o mesmo efeito que se obtinha com a dose inicial. A tolerância à cafeína é um fenômeno de instalação rápida, de baixa magnitude e cruzado com o de outras metilxantinas, mas com mecanismo distinto do de outras drogas, como anfetamina e metilfenidato <sup>7</sup>.

O fenômeno de tolerância poderia ser justificado pelo acúmulo não linear da cafeína e seus principais metabólitos em modelos de dose múltipla <sup>6</sup>.

Em humanos, foi demonstrada tolerância em poucos dias aos efeitos sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca, a diurese, os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina e a atividade da renina, bem como nas alterações do sono <sup>7</sup>.

### Efeitos comportamentais

O consumo de café e de bebidas que contêm café por milhares de pessoas no mundo está ligado às propriedades estimulantes da cafeína. A cafeína aumenta a sensação de alerta, combate à fadiga e geralmente proporciona uma sensação de bem-estar <sup>2</sup>.

O vício não parece ocorrer, embora ocorram sintomas de abstinência <sup>7</sup>. Em altas doses e em certos indivíduos, podem ocorrer efeitos desconfortáveis, como a ansiedade.

Os alvos moleculares responsáveis pelos efeitos comportamentais da cafeína foram extensivamente investigados, primariamente nos roedores. Deve-se, principalmente, ao bloqueio dos receptores de adenosina, mas o papel relativo de cada subtipo ainda está em investigação. O sistema dopaminérgico parece estar envolvido <sup>16</sup>.

É importante destacar que os efeitos agudos e crônicos da cafeína podem ser bastante diferentes.

A maioria dos efeitos centrais da cafeína em concentrações encontradas nas bebidas é devido ao bloqueio dos receptores de adenosina <sup>8</sup>.

Os efeitos ansiolíticos de uma xantina com anel estendido e que contém um componente arilpiperazina parece ser devido à atividade agonista em receptores serotoninérgicos <sup>4</sup>.

### Aspectos genéticos

Foi demonstrada a existência de um fator genético comum para o policonsumidor, de uso ou abuso do café, junto com álcool ou tabaco. Existe polimorfismo para o gene CYP1A2 de metabolizadores lentos de cafeína que têm maior risco de infarto do miocárdio <sup>6</sup>.

### Síndrome de abstinência

O início dos sintomas de abstinência varia de 12 a 24 horas após a interrupção do consumo da cafeína, com intensidade máxima de 24 a 48 horas e duração de 2 a 9 dias. A cefaleia é o sintoma mais frequente <sup>7</sup>. Também ocorre cansaço, fadiga, diminuição do estado de alerta a curto e longo prazo. Em menor grau, pode ocorrer humor depressivo, dificuldade para concentração, irritabilidade e desmotivação para o trabalho. As manifestações mais graves da síndrome de abstinência são taquicardia, tremores de mãos, diminuição da pressão arterial, da atividade motora e da excreção de adrenalina na urina <sup>3</sup>.

### CONCLUSÃO

A cafeína é uma substância amplamente consumida, tanto pela dieta quanto em medicações que muitas vezes são vendidas sem prescrição médica. Apresenta muitas interações com diversos medicamentos e efeitos em todos os sistemas, apresentando diferenças no uso agudo em relação ao uso crônico. Pode causar dependência e síndrome de abstinência.

Em relação ao tratamento da dor, são poucos os estudos controlados, prospectivos e randomizados, mas parecem apontar para uma eficácia analgésica no tratamento de cefaleia tensional e migrânea sem aura, além de aumentar e prolongar o efeito analgésico do paracetamol por interação farmacodinâmica. Seu uso em pacientes com dor crônica é limitado pela incidência dos efeitos colaterais, da abstinência e risco de dependência, embora possa ser útil para melhorar a *performance* cognitiva em pacientes oncológicos em uso de morfina. Em relação à cefaleia após anestesia subaracnóidea, não existem estudos consistentes que comprovem sua eficácia.

### REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Daly JW – Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*, 2007;64:2153-2169.
- Fredholm BB, Battig K, Holmen J et al. – Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999;51:83-133.
- 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;46:444-453.
- Sawynok J – Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;200:311-329.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. – Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006;354:2112-2121.
- Sawynok J, Yaksh TL – Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 1993;45:43-85.
- Juliano LM, Griffiths RR – A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology*, 2004;176:1-29.
- Ribeiro JA, Sebastião AM – Caffeine and adenosine. *J Alzh Dis*, 2010;20:S3-S15.
- Davis JK, Green JM – Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med*, 2009;39(10):813-832.
- Carrillo JA, Benitez J – Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 2000;39(2):127-153.
- Shi D, Padgett WL, Daly JW – Caffeine analogs: effects on ryanodine-sensitive calcium-release channels and GABA<sub>A</sub> receptors. *Cell Mol Neurobiol*, 2003;23:331-347.
- Sawynok J – Caffeine and pain. *Pain*, 2010; doi:10.1016 (in press).
- 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):181-184.
- Castro A, Jerez MJ, Gil C et al. – Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: advances in the development of specific phosphodiesterase inhibitors. *Med Res Rev*, 2005;25:229-224.

15. Cheng LZ, Lü N, Zhang YQ et al. – Ryanodine receptors contribute to the induction of nociceptive input-evoked long-term potentiation in the rat spinal cord slice. *Mol Pain*, 2010;20:1-6.
16. Cauli O, Morelli M – Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol*, 2005;16:63-77.
17. Xu K, Bastia E, Schwarschild M – Therapeutic potential of adenosine A2a receptor antagonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 2005;22:471-482.
18. Maia L, De Mendonça A – Does caffeine intake protect from Alzheimer disease? *Eur J Neurol*, 2002;9:377-382.
19. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K et al. – Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience*, 2006;142:941-952.
20. Yang H, Rouse J, Lukes L et al. – Caffeine suppresses metastasis in a transgenic mouse model: a prototype molecule for prophylaxis of metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2004;21:719-735.
21. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM et al. – Caffeine ingestion increases the insulin response to a oral-glucose- tolerance test in obese men before and after weight loss- *Am J Clin Nutr*, 2004;80:22-28.
22. Zhang W Y – A benefit- risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Safety*, 2001;24:1127-1142.
23. Mercadante S, Serretta R, Casuccio A – Effects of Caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage*, 2001;21(5):369-372.
24. Peroutka S, Lyon JA, Swarbrick J et al. – Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. *Headache*, 2004;44:136-141.
25. Diamond S, Balm TK, Freitag FG – Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68(3):312-319.
26. Renner B, Clarke G, Grattan T et al. – Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 2007;47:715-726.
27. Ewans RW, Armon C, Frohman EM et al. – Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches. *Neurology*, 2000;55:909-914.
28. 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.
29. Palmer H, Graham G, Williams K et al. – A risk-benefit assessment of paracetamol (acetaminophen) combined with caffeine. *Pain Med*, 2010;11(6):951-965.
30. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D et al. – Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68(5):457-467.
31. Morelli M, Simola N – Methylxantines and drug dependence: a focus on interactions with substances of abuse. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;200:483-507.

---

**Resumen:** Tavares C, Sakata RK – Cafeína para el Tratamiento del Dolor.

**Justificativa y objetivos:** La cafeína es una sustancia extensamente consumida que posee efectos en diversos sistemas y que presenta una farmacocinética y una farmacodinámica características, causando interacciones con diversos medicamentos. El objetivo de este estudio es hacer una revisión sobre los efectos de la cafeína.

**Contenido:** En esta revisión, abordamos la farmacología de la cafeína, los mecanismos de acción, las indicaciones, las contraindicaciones, las dosis, las interacciones y los efectos adversos.

**Conclusiones:** Faltan estudios controlados, randomizados y doble ciego para evaluar la eficacia analgésica de la cafeína en los diversos síndromes dolorosos. En los pacientes con dolor crónico, se hace necesario un cuidado especial con relación al desarrollo de la tolerancia, abstinencia y de la interacción medicamentosa en el uso crónico de la cafeína.

**Descriptor:** ANALGESIA; DROGAS, Alcaloide/cafeína; FÁRMACOS.