

Avaliação da Cafeína em Associações Medicamentosas

Evaluation of Caffeine in Drug Associations

Débora Mendes LOPES¹, João Lúcio CARDOSO¹,
Ronilson Ferreira FREITAS^{2*}, Vanessa de Andrade ROYO^{1,2,3}

¹Faculdade de Saúde Ibituruna – FASI, Montes Claros-MG, Brasil. ²Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros – FIPMoc, Montes Claros-MG, Brasil.

³Universidade Estadual de Montes Claros – UNIMONTES, Montes Claros-MG, Brasil. E-mail: ronnypharma@bol.com.br

ABSTRACT

Caffeine is a natural methylxanthine consumed worldwide in foods and in combination therapy, but, according to the literature, some of its effects and mechanism of action are not well defined. The objective of this study was to evaluate the benefits and risks related to the association of caffeine in medicines, as well as making comparison of doses cited in the literature with those found in more commercialized medicines and foods consumed by population in diary basis. A survey of thirty-five medicines most associated with caffeine sold in a commercial pharmacy of dispensing was done. It was noted that caffeine usually is associated with three classes of medicines most frequently used by the population classified pharmacologically as analgesic, anti-inflammatory and muscle relaxants. Besides, 69% of dispensed medicines was associated with spontaneous search by patients, 91% of such medicines presented caffeine sub-therapeutic doses (as literature refers) and in 75% of cases caffeine amount was less than 50 mg, similar to dose of food consumed per person/day. Thus, it is concluded that the use of caffeine in drugs still requires scientific evidence concerning its benefits and studies to define better criteria for caffeine therapeutic use.

KEYWORDS: Caffeine; drug association; consumption; dose.

RESUMO

A cafeína é uma metilxantina de origem natural consumida mundialmente em alimentos e em associações medicamentosas, porém seus efeitos bem como o seu mecanismo de ação não são bem definidos de acordo com a literatura. O objetivo deste trabalho foi avaliar os benefícios e riscos ligados à associação da cafeína em medicamentos, bem como fazer comparação das doses citadas pela literatura com as encontradas nos medicamentos mais comercializados e nos alimentos mais consumidos no cotidiano da população. Foi feito levantamento de trinta e cinco medicamentos associados à cafeína mais vendidos em uma farmácia comercial de dispensação. Observou-se que a cafeína está associada a três classes de medicamentos mais utilizadas pela população, classificados farmacologicamente como analgésicos, anti-inflamatórios e miorrelaxantes, sendo que 69% da dispensação destes medicamentos estava associada a busca espontânea por parte dos pacientes, 91% dos medicamentos apresentavam dose sub-terapêutica conforme literatura e em 75% dos casos a dose contida era inferior a 50 mg, dose esta consumida em alimentos por pessoa/dia. Assim, conclui-se que o emprego da cafeína em medicamentos ainda necessita de comprovação científica sobre seus benefícios e de estudos que definam critérios semelhantes aos de medicamentos para o uso da cafeína.

PALAVRAS CHAVE: Cafeína; consumo; dose; associação medicamentosa;.

INTRODUÇÃO

A cafeína é uma metilxantina de origem natural encontrada em um número pequeno de espécies vegetais, entre elas a *Coffea sp* (café), *Camélia sinensis* (chá-verde ou chá-preto e bebidas de cola), *Ilex paraguariensis* (chá-mate) e *Theobroma cacao* (cacau) (1,2).

A cafeína é uma substância capaz de excitar ou restaurar as funções cerebrais e bulbares sem, contudo, ser

considerada um fármaco, sendo comumente empregada e livremente comercializada por apresentar uma baixa capacidade de indução à dependência (3, 4,5). De acordo com Altermann et al (2008), a cafeína é uma substância presente em diversas bebidas e alimentos de fácil acesso à população, tanto pelo baixo preço quanto pela oferta, em virtude disso o seu consumo é significativo (6).

Considerando que a cafeína está inserida em muitos alimentos e bebidas, é possível dizer que cerca de

80% da população geral faz ou já fez o uso dessa substância, embora quantificar seu consumo, segundo os autores, seja difícil (7).

A quantidade diária de cafeína consumida no mundo é cerca de 50 mg/pessoa/dia e é oriunda basicamente do consumo de bebidas estimulantes. Usualmente uma xícara (175 mL) de café contém 85 a 115 mg de cafeína, uma xícara de chá-da-índia aproximadamente 50 mg de cafeína e 1 mg de teofilina, uma xícara de chocolate em torno de 4 mg de cafeína e 250 mg de teobromina, nos refrigerantes de cola em 350 mL tem-se em torno de 50 mg de cafeína, sendo 50% desse valor adicionado. Esses valores médios podem variar dependendo da forma de preparo das bebidas, procedência e processamento do material vegetal (8).

Mesmo não tendo qualquer valor nutricional a cafeína resulta em diversos efeitos e dependendo da dosagem eles podem ser benéficos ou não. Quando consumida em baixas dosagens (2 mg/kg) a cafeína provoca aumento do estado de vigília, diminuição da sonolência, alívio da fadiga, aumento da respiração, aumento na liberação de catecolaminas, aumento da frequência cardíaca, aumento no metabolismo e diurese. De mesmo modo em altas dosagens (15 mg/kg), pode gerar nervosismo, insônia, tremores e desidratação (9).

A cafeína pode causar síndrome de retirada quando seu uso prolongado é interrompido abruptamente. Os sintomas iniciam 12 a 24 horas após a retirada, atingindo um máximo entre 20 e 48 horas e permanecem aproximadamente por uma semana. Os sintomas são dor de cabeça, fadiga, letargia, apatia, tontura, insônia, tensão muscular e nervosismo (10).

O consumo contínuo de altas doses de cafeína (> 600 mg/dia) pode produzir o “cafeinismo”, uma síndrome caracterizada por ansiedade, cansaço e distúrbios do sono (11,12). Alguns autores afirmam que a habituação da cafeína é possível a partir da ingestão crônica de 100 mg/dia, o equivalente a uma ou duas xícaras de café (13-15). Esta dosagem supostamente neutraliza as respostas metabólicas aos efeitos esperados da cafeína. Autores afirmam que usuários habituais após quatro dias sem ingerir cafeína, perdem a adaptação à substância.

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 (16-19). A cafeína está presente na constituição de diversas especialidades analgésicas, antipiréticas e antigripais, associada com ácido acetilsalicílico, paracetamol, codeína e com diidroergotamina no alívio ou abortamento de crises de enxaqueca (18,20).

A cafeína tem aprovação do Food and Drug Administration (FDA) na indicação analgésica, pois ficou provado que a cafeína reduz a necessidade de analgésicos em 40% (21). Também ajuda temporariamente promover o estado de alerta e vigília e melhorar o desempenho cognitivo. A dose indicada é 100-200 mg, a cada três a quatro horas, conforme necessário, para não ultrapassar 1000 mg a cada 24 horas (22).

Estima-se que nos Estados Unidos são consumidos 206 mg de cafeína por pessoa ao dia, sendo que a dosagem terapêutica varia de 100-200 mg (1-3 mg/kg). Reações adversas podem ser observadas após ingestão de 1 g de cafeína, teor que pode ser alcançado pelo consumo de, por exemplo, dez a onze xícaras de café de consistência média (15 mg/kg de peso corporal, concentrações plasmáticas superiores a 30 µg/mL). Contudo, não há indícios de efeitos tóxicos nem cancerígenos quando a cafeína é ingerida em doses normais (23). No entanto os resultados encontrados de acordo com a literatura até o momento ainda não são claros quanto ao uso, efeito e mecanismos de ação da cafeína (24,25).

Diante do significativo consumo de cafeína, tanto em alimentos quanto nas associações com medicamentos, bem como a variabilidade das doses encontradas nestas fontes de consumo, justifica-se o estudo acerca das doses, do consumo, terapêutica e efeitos adversos da cafeína, especialmente em medicamentos. Assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os benefícios e riscos ligados à associação da cafeína em medicamentos, bem como fazer comparação das doses citadas pela literatura com as encontradas nos medicamentos mais comercializados e nos alimentos mais consumidos no cotidiano da população.

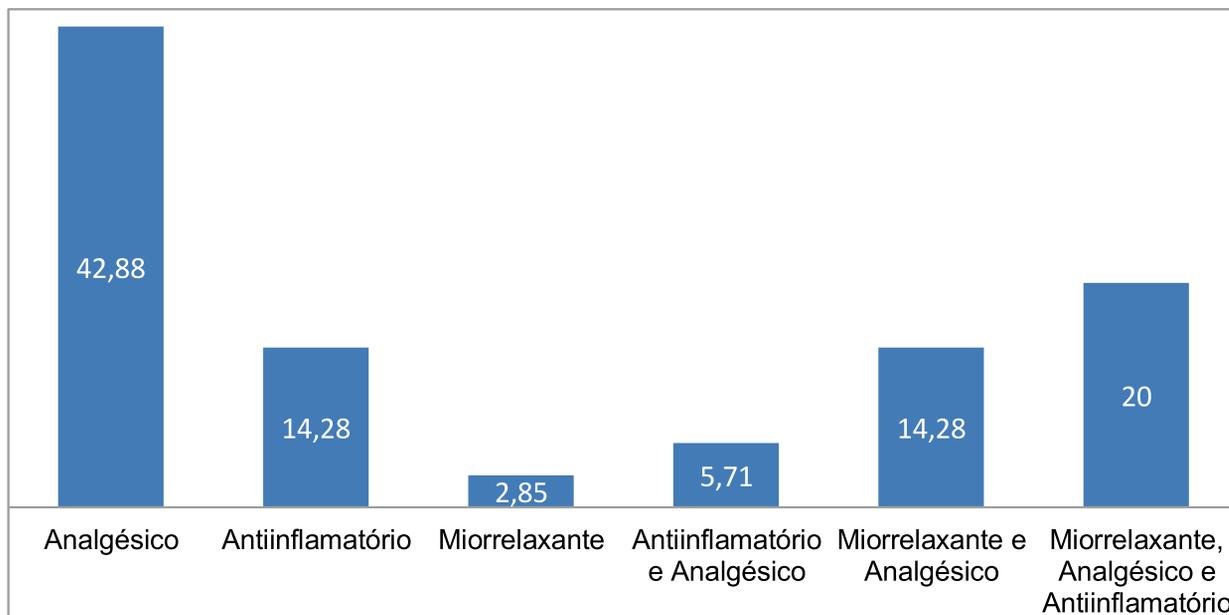
MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados trinta e cinco medicamentos em associação com cafeína dentre os mais vendidos em uma farmácia comercial de dispensação de medicamentos, de caráter particular na cidade de Montes Claros - MG, cidade localizada no norte de Minas Gerais. Posteriormente, foram avaliados quanto à dose, classe de associação, tipo de venda, e os resultados foram analisados estatisticamente e comparados com a literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cafeína está associada a diversas classes de medicamentos, sendo analgésicos, antiinflamatórios e miorelaxantes as principais (Figura 1). Sabe-se que essas classes estão dentre as mais consumidas pela população, ressaltando que, conseqüentemente, a cafeína associada passa a ser consumida significativamente.

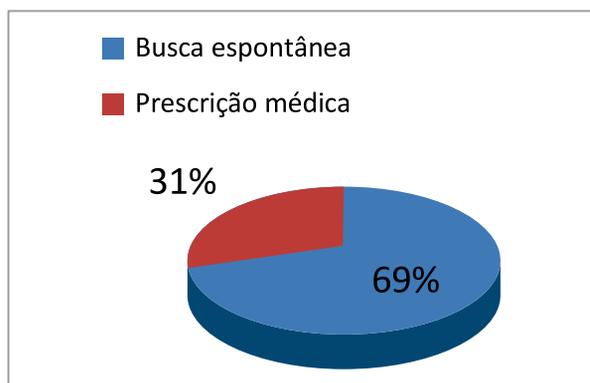
Figura 1: Distribuição em porcentagem da associação da cafeína com analgésicos, anti-inflamatórios e miorrelaxantes. Dados pesquisados em outubro de 2010.



Outro fator importante avaliado foi a forma de procura desses medicamentos pela população. Sabe-se que ainda é comum no Brasil a venda de medicamentos em farmácias sem a apresentação da prescrição médica, ou seja, por busca espontânea do indivíduo, o que caracteriza risco à saúde. Essa busca se torna ainda mais grave uma vez que o consumidor pode não estar atento ou esclarecido quanto à dose, à fórmula e à posologia medicamentosa correta. O que também é válido para a dose de cafeína associada.

A Figura 2 mostra uma maior prevalência da venda de medicamentos por busca espontânea, evidenciando o quanto a automedicação ainda está presente nos dias atuais.

Figura 2: Distribuição em porcentagem do tipo de busca pelos medicamentos realizada por usuários, em uma farmácia de Montes Claros, MG. Dados pesquisados em outubro de 2010.



Alguns autores afirmam que 600 mg de cafeína ao dia são considerados como dose elevada podendo provocar distúrbios de sono, dor de cabeça, entre outros sintomas (11,12,18). Reações adversas são observadas em doses acima de 15 mg/kg/dia, sendo a dose máxima 1000 mg/dia. Essas doses que são extrapoladas, por exemplo, com a administração da cafeína em associação com o ácido acetilsalicílico, um dos fármacos mais amplamente utilizados com fim analgésico. Assim, como a cafeína é muito consumida em alimentos, se consumida concomitantemente em associações com medicamentos, torna-se agravado o risco de consumo de doses tóxicas.

O Quadro 1 apresenta dados que mostram que a variação de dose mínima/dia e dose máxima/dia administrada conforme a posologia sugerida nas bulas dos medicamentos vendidos por busca espontânea é maior quando comparados com os medicamentos dispensados a partir de prescrição médica. Vale ressaltar que em alguns casos a dose máxima ultrapassa a dose descrita pela literatura como dose de risco.

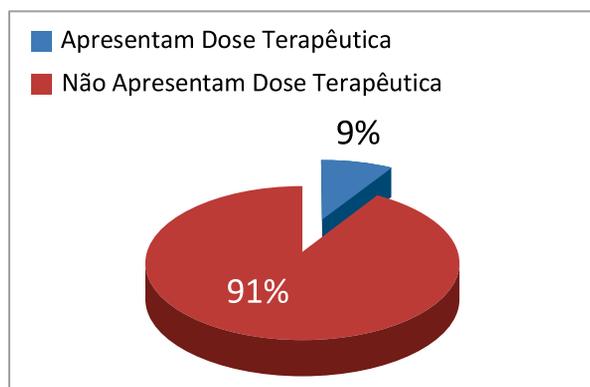
Quadro 1: Variação da dose de cafeína consumida nas associações no período de 24 horas levando em conta a posologia indicada na bula. Dados pesquisados em outubro de 2010

Variação de dose/dia de cafeína	
Busca Espontânea	60 mg a 1500 mg
Não Espontânea	60 mg a 600 mg

Em relação à dose, existe outro fator de grande importância analisado e ilustrado na Figura 3.

Conforme Laska et al. (1984), a cafeína é utilizada nos Estados Unidos e aprovada pelo FDA na indicação analgésica em doses que variam de 100 mg a 200 mg por unidade farmacotécnica (21). Dessa forma a grande maioria dos medicamentos apresenta dose de cafeína abaixo da descrita como terapêutica o que coloca em dúvida a eficácia de sua aplicabilidade.

Figura 3: Distribuição em porcentagem de medicamentos que apresentam a cafeína com dose sub-terapêutica. Dados pesquisados em outubro de 2010.



Observando o Quadro 2 nota-se que menos de 9% dos medicamentos apresentam a dose aprovada pelo FDA e em quase 75% dos medicamentos a cafeína encontra-se em dose igual ou abaixo de 50 mg/U, ou seja, a metade da dose mínima terapêutica aprovada pelo FDA que é de 100 mg/U. Além disso, estima-se que 50 mg é a dose de cafeína consumida por pessoa/dia no mundo (8). Alguns medicamentos apresentam doses muito baixas de cafeína se comparadas com as doses presentes em alimentos mundialmente consumidos, como o café, o refrigerante de cola e o chá-mate. Isso implica que o consumo da cafeína em alimentos pode ser mais elevado, e eficaz, que em muitos medicamentos. E ainda é provável que o consumo de cafeína diariamente, na dose de 100 mg/dia, pode promover a habituação e neutralização dos efeitos farmacológicos esperados (13,14,15).

No Brasil a cafeína não é reconhecida como medicamento e não é administrada isoladamente com fim terapêutico. Não existe uma resolução específica que trata do emprego da cafeína em associações medicamentosas. Em resposta ao Protocolo 2010283317 recebido em 16 de setembro de 2010, via e-mail, a ANVISA esclareceu que, de acordo com a RDC Nº. 136 de 29 de Maio de 2003, para o registro de medicamentos são aceitas nas apresentações orais até no máximo três princípios ativos na mesma formulação ou quatro se um deles for a cafeína.

Esta condição remete à idéia de que a cafeína não é considerada um fármaco ativo, cuja dose terapêutica, posologia, indicações, contra-indicações, efeitos adversos, fatores de risco, mecanismo de ação e demais informações que um fármaco devem ter definidas não estão totalmente elucidadas para a cafeína, o que torna a sua aplicabilidade por vezes irracional.

Quadro 2: Variação das doses de cafeína presentes nas associações medicamentosas por unidade farmacotécnica e a distribuição em porcentagem nesses medicamentos. Dados pesquisados em outubro de 2010

Dose de cafeína presente nos medicamentos selecionados	
25 mg/U	2,85 %
30 mg/U	54,30 %
50 mg/U	17,15 %
65 mg/U	11,43 %
75 mg/U	5,71 %
100 mg/U	5,71 %
130 mg/U	2,85 %

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. Alguns autores defendem que de acordo com a literatura, até o momento, os resultados ainda não são claros quanto ao uso, efeito e mecanismos de ação da cafeína.

O que confirma o fato de serem raras as referências atuais em relação ao emprego da cafeína em medicamentos, reforçando que ainda são necessários estudos comprobatórios e recentes para que o uso da cafeína seja eficaz, seguro e que demonstrem seu custo-benefício.

CONCLUSÃO

Os resultados desse trabalho mostraram que os 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. Dessa maneira, destaca-se a importância de pesquisas que comprovem e definam o mecanismo de ação e dose terapêutica da cafeína, assim como todo medicamento, para, posteriormente, ser utilizada em associações medicamentosas no Brasil, a fim de assegurar os benefícios que estas associações possam trazer à população.

REFERÊNCIAS

1. Simões CMO; Schenkel EP; Gossman G; Palazzo de Mello JC; Mentz LA; Petrovick PR. *Farmacognosia - da planta ao medicamento*. Santa Catarina: Ed. UFRGS e UFSC, 1999.
2. Budavari S. *The merck index: an encyclopedia of chemicals. Drugs and biological*. 13. Ed. White House Station, NJ: Merck Research Laboratories, p. 1818, 2001.
3. George AJ. Central nervous system stimulants. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. 14(1): 9-88.
4. Rang HP, Dale MM. *Farmacologia*. 2.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
5. Bezerra JP, Bastos MF, Silva LRF, Duarte PM. Influência do consumo diário de altas doses cafeína na densidade óssea alveolar de ratos: um estudo histométrico. *Rev. Saúde.* 2009. 3(3):05-09.
6. Altermann AM, Dias CS, Luiz MV, Navarro F. Influência da cafeína como recurso ergogênico no exercício físico: sua ação e efeitos colaterais. *Rev Bras Nutrição Esportiva.* 2008. 10(2):225-239.
7. Strain EC, Griffiths RR. Caffeine related disorders. In: Sadock BJ, Ssaddock VA, kaplan S. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore, Lippincott, 7th, p. 982-90, 2000.
8. Rates SMK. Metilxantinas. In: *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. Ed. Santa Catarina: Ed.UFRGS/ Ed. UFSC, 2004.
9. Conlee RK. Amphetamine, caffeine and cocaine. In: D.R. Lamb, M.H. Williams (Eds.) *Ergogenics: Enhancement of Performance in Exercise and Sport*. 1991: 285-310.
10. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev.* 1993. 45(1):43-51.
11. Maughan RJ, Burke LM. *Nutrição esportiva*. Porto Alegre: Artmed, p. 139-141, 2004.
12. Fredholm BB. On the mechanism of action of theophylline and caffeine. *Acta Med. Scand.* 1985. 217(1):149-153.
13. Wolinsky I, Hickosn JF. *Nutrição no exercício e no esporte*. São Paulo: Roca 2002: 407-408.
14. Silva MS. Os efeitos da cafeína relacionados à atividade física: uma revisão. *Rev Digital.* 2003; 9(66).
15. Mello D, Kunzler DK, Farah M. Cafeína e seu efeito ergogênico. *Rev Bras Nutrição Esportiva.* 2007. 1(2):30-37.
16. Srisuphan W, Bracken MB. Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1986. 154(1):14-20.
17. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol.* 1996. 34(1):119-129.
18. Silva AF, Silva DA. Farmacos anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaiocara, estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Acta Bioméd Bras.* 2012. 3(2).
19. Peixoto JS, Salci MA, Radovanovic CAT, Salci TP, Torres MM, Carreira L. Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanência. *Rev Gaúcha Enferm.* 2012. 33(3):156-164.
20. Diamond S. Caffeine as an analgesic adjuvant in the treatment of headache. *Headache. Headache Quarterly-Curr Treatment Res.* 1999. 10(2):119-125.
21. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA.* 1984. 251:1711-1718.
22. Christopher GD, Smith A. Efeitos da cafeína em voluntários não-retirados. *Human Psychopharmacol.* 2005. 20(1):47-53.
23. Jacobson BH, Kulling FA. Health and Ergogenic Effects of Caffeine. *Br J Sports Med.* 1989. 23(1).
24. Gandevia SC, Taylor JL. Supraspinal fatigue: the effects of caffeine on human muscle performance. *J Appl Physiology.* 2006. 100:1749-1750.
25. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? *Ciência e Saúde Coletiva.* 2010. 15(3):3403-3412.