
Cafeína e dor: uma faca de muitos gumes**David Wilson Ferreira *****Serguey Malaquias de Almeida ****

O café é originário da Etiópia e participa da dieta humana há pelo menos 1.200 anos. A partir do continente africano, seu consumo logo se difundiu para o oriente médio e Turquia e, com o passar dos séculos, para a Europa e demais regiões do planeta. A palavra café deriva do vocábulo árabe *qahwa*, que significa vinho.

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é o alcaloide natural responsável pelas propriedades neuroestimulantes do café. Esse alcaloide é encontrado em mais de 60 plantas e, além do próprio café, está presente em uma grande variedade de bebidas e alimentos consumidos por pessoas de todas as idades, tais como chocolates, refrigerantes, energéticos e chás. Nos EUA, mais de 87% da população consome em média 193 mg/dia de cafeína. Tal consumo varia conforme o grupo etário, com estimativa de 1,0 mg/kg/dia na infância e 3,0 mg/kg/dia na população adulta. Em alguns países europeus, como Noruega, Suécia e Finlândia, o consumo médio por pessoa ultrapassa 400mg/dia. Pode-se afirmar que a cafeína é a substância psicoativa mais consumida no mundo.

Devido a seus efeitos psicoativos, a cafeína é considerada por algumas religiões (por exemplo, mórmons, adventistas, hindus) um forte estimulante dos sentidos, juntamente com o álcool, a nicotina e outras drogas.

A principal fonte de cafeína, o café, também contém traços de teofilina, mas não teobromina. A ingestão crônica ou aguda de cafeína pode afetar os receptores de adenosina de diferentes maneiras.

Após a ingestão crônica de cafeína, a cessação do consumo leva a uma síndrome de abstinência em que a dor de cabeça e a fadiga são proeminentes; os sintomas tem início entre 12 e 24 horas, pico entre 24 e 48 horas, com duração de cerca de uma semana. Além disso, o cafeinismo (intoxicação pelo uso prolongado ou excessivo de substâncias que contêm cafeína) combina dependência de cafeína com uma vasta gama de desagradáveis condições físicas e mentais, incluindo nervosismo, irritabilidade, ansiedade, tremores, espasmos musculares, hiperreflexia, insônia, dores de cabeça, alcalose respiratória e palpitações cardíacas. Além disso, a cafeína aumenta a produção de suco gástrico, sendo que o uso elevado duradouro pode causar úlcera péptica, esofagite erosiva e doença do refluxo gastroesofágico.

A estrutura da cafeína foi elucidada no fim do século 19 por Hermann Fischer, possuindo semelhança estrutural com a adenosina.

Quando ingerida, a cafeína é completa e rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com pico de concentração plasmática entre 30 e 45 minutos e meia vida de 2,5 a 4,5 horas. A cafeína possui volume de distribuição semelhante à água e, assim, difunde-se amplamente pelos órgãos e tecidos do corpo, incluindo os do sistema nervoso central. O metabolismo hepático da cafeína envolve o citocromo P450 (CYP1A2), levando aos metabólitos ativos (dimetilxantinas): paraxantina, teobromina e teofilina. Além da alta afinidade frente aos receptores A1 e A2A, os receptores de adenosina clonados também incluem o receptor A3 de alta afinidade, e o receptor A2B de baixa afinidade. A cafeína atua como antagonista competitivo dos receptores de adenosina A1, A2A e A2B, com atividade biológica no sistema nervoso central, cardiovascular, urinário e muscular.

Além do antagonismo dos receptores de adenosina, as xantinas, incluindo cafeína, têm outras ações biológicas, tais como a inibição das fosfodiesterases (até 40% de inibição das fosfodiesterases - este efeito é observado em concentrações bem abaixo daquelas que causam efeitos tóxicos); promoção da liberação de cálcio dos estoques intracelulares; e bloqueio dos receptores GABA-A. Todavia, no caso da cafeína, os efeitos

observados em doses muito baixas, obtidos durante o consumo normal, são principalmente devido ao antagonismo dos receptores de adenosina.

Durante algum tempo, a cafeína foi adicionada às formulações contendo ácido acetilsalicílico, acetaminofeno e outros antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e originalmente essa associação teve o intento de compensar os potenciais efeitos sedativos dos analgésicos, mas agora a cafeína é considerada um analgésico adjuvante.

Atualmente há uma extensa literatura pré-clínica sobre a atividade antinociceptiva da cafeína. Embora os efeitos da cafeína dependam da natureza do teste, dose e espécies testadas, vários estudos relatam antinociceção em doses de 25-100mg/kg. O efeito antinociceptivo é atribuído ao bloqueio dos receptores de adenosina A2A e A2B, contribuindo também para a analgesia adjuvante. Mecanismos adicionais não-adenosínicos, tais como mudanças na síntese e atividade da enzima ciclooxigenase (COX) em determinados locais também estão implicados na analgesia adjuvante.

Na última década, um número crescente de estudos pré-clínicos relata que doses de cafeína menores do que aquelas que exibem efeitos analgésicos adjuvantes inibem a antinociceção resultante de vários agentes. Estes resultados são interpretados de modo a refletir o envolvimento dos receptores de adenosina A1, pois agonistas dos receptores A1 produzem antinociceção em testes nociceptivo (inflamatório e neuropático) e antagonistas seletivos dos receptores A1 mimetizam o efeito bloqueador da cafeína. Baixas doses de cafeína inibem os efeitos antinociceptivos da amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina e oxcarbazepina, todos os quais são atualmente utilizados como analgésicos no tratamento da dor neuropática em humanos.

Similarmente, a cafeína pode interferir no efeito de outras modalidades de terapias não farmacológicas. A acupuntura é utilizada amplamente no tratamento da dor crônica, uma vez que a base mecânica da acupuntura experimental, particularmente a eletroacupuntura, envolve vários mediadores endógenos (por exemplo, endorfinas, monoaminas, peptídeos, hormônios). A acupuntura na medicina tradicional chinesa (acupuntura manual) envolve a inserção e rotação de agulhas e pode envolver outros mediadores e mecanismos periféricos. Análises teciduais da consequência da inserção e manipulação da agulha revelam envolvimento das fibras de colágeno e fibroblastos, assim como mudanças na cinética de tensão dentro do tecido conectivo. Recentemente, demonstrou-se que a inserção e a manipulação da agulha levam ao aumento dos níveis teciduais de ATP, ADP, AMP e adenosina. A adenosina medeia a analgesia por acupuntura via ativação dos receptores A1, pois a inibição do metabolismo da adenosina (usando deoxicoformicina para inibir a adenosina deaminase) aumenta a magnitude e duração da analgesia, e a analgesia é eliminada pela deleção do gene do receptor A1. Ainda, a cafeína pode bloquear os receptores de adenosina A1 em doses moderadas, podendo inibir a analgesia por acupuntura.

No entanto, a implicação da adenosina periférica na analgesia por acupuntura necessita de algumas novas perspectivas na avaliação da eficácia dessa modalidade em ensaios clínicos. Logo, estudos futuros deverão determinar se a ingestão crônica de cafeína altera a eficácia da acupuntura.

Em um pequeno ensaio de dor experimental em humanos (n = 17 indivíduos), a cafeína (200 mg), inibiu a eficácia da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) quando administrada antes da estimulação. Todavia, a potencial influência da ingestão de cafeína crônica sobre analgesia por TENS também merece atenção.

Correlacionando o uso de cafeína e analgesia, a mesma possui efeito analgésico agudo bem documentado. Ela é muito utilizada em associações com analgésicos comuns no tratamento da dor aguda, da enxaqueca, cefaleia tensional e cefaleia pós-punção dural. Adicionalmente, a cafeína faz com que os analgésicos sejam 40% mais eficazes em aliviar dores de cabeça. Ela é também usada em associação com o vasoconstritor ergotamina

no tratamento da enxaqueca e cefaleia em salvas (a mais dolorosa de todas as dores de cabeça), bem como para superar a sonolência causada por anti-histamínicos.

Encontra-se bem estabelecido que os receptores A2A são potentes vasodilatadores e, assim, a influência da cafeína na enxaqueca provavelmente ocorre através do antagonismo dos receptores A2A. Porém, outros mecanismos também podem coexistir. Antagonistas dos receptores do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP-R) são úteis no tratamento da enxaqueca, e como os efeitos do CGRP sobre a transmissão sináptica são fortemente aumentados pela ativação dos receptores A2A, é especulado que o bloqueio dos receptores A2A e consequente atenuação da ativação dos CGRP-R pode também contribuir para a capacidade da cafeína em aliviar esta dor. É provável que a associação da cafeína com os antagonistas dos receptores do CGRP seja útil para tratar a enxaqueca e substancialmente aumentará a eficácia destas drogas no tratamento da dor de cabeça/migrânea.

A despeito das inegáveis propriedades analgésicas agudas da cafeína, a sua ingestão habitual, em doses superiores a 200mg/dia deve ser evitada nos pacientes com síndromes dolorosas crônicas.

Ainda que o FDA (*Food and Drug Administration*) considere seguro o consumo diário de até 300mg/dia de cafeína, essa quantidade já é suficiente para gerar sintomas como ansiedade, irritabilidade, insônia, prejuízo no aprendizado e dependência física. A classificação internacional das cefaleias (ICHD II) descreve um tipo específico de cefaleia por privação de cafeína, que se desenvolve nas 24 horas após a interrupção do consumo mínimo de 200mg/dia por mais de duas semanas. Também se somam os trabalhos que correlacionam o consumo crônico de cafeína com enxaqueca e cefaleia crônica diária.

Uma notícia recente, com relação à invenção de um professor de engenharia biomédica, David Edwards, gerou polêmica e dividiu opiniões sobre o produto *AeroShot*; nome de um bastão vendido no mercado americano que contém cafeína para ser sugada pela boca. Do tamanho de um batom, o produto começou a ser vendido em janeiro em Massachusetts e Nova York, pelo preço de US\$ 2,99 (cerca de R\$ 5,00). Na França, também já está disponível. O senador democrata Charles Schumer, de Nova York, já se posicionou contra a cafeína. Ele teme que o *AeroShot* seja adotado por jovens com menos de 18 anos como se fosse uma droga sintética vendida em clubes noturnos. Os cem miligramas em pó equivalem a um copo grande de café líquido e são enriquecidos com vitamina B. O *AeroShot* não passou por uma revisão do FDA porque até então era vendido como suplemento alimentar. O FDA afirmou que investigará se o consumo do *AeroShot* é seguro e se o fabricante poderá anunciá-lo como sendo um suplemento alimentar.

Por fim, dada a utilização generalizada da cafeína bem como as demais situações descritas acima, que tornam a relação cafeína e dor uma faca de muitos gumes, torna-se necessário expandir a atenção para os efeitos da cafeína bem além de seu papel como um analgésico adjuvante.

Referência e fontes

- Daly, J. W. *Caffeine analogs: biomedical impact*. Cell Mol Life Sci, 2007; 64, 2153-2169;
- Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmen, J., Nehlig, A., Avartau, E.E. *Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use*. Pharmacol Rev, 1999; 51: 83-133;
- Homan, D. J., Mobarhan, S. *Coffee: good, bad, or just fun? A critical review of coffee's effects on liver enzymes*. Nutrition Reviews, 2006; 64(1): 43-46;
- Persad, L. A. B. *Energy drinks and the neurophysiological impact of caffeine*. Frontiers in Neuroscience, 2011; 5(116): 1-8;

-
- Ribeiro, J. A., Sebastião, A. M. *Caffeine and adenosine*. J Alzheimers Dis. 2010;20 Suppl 1:S3-15;
 - Sawynok, J. *Caffeine and pain*. Pain, 2011; 152: 726-729;
 - Shapiro, R. E. Caffeine and headaches. Neurological Sciences, 2007; 28: S179-S183;
 - Zylka, M. J. *Needling adenosine receptors for pain relief*. Nature Neuroscience, 2010; 13(7): 783-784.
 - Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibriosaude/1045745-professor-inventa-cafeina-para-ser-sugada-produto-e-vendido-nos-eua.shtml>
 - Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibriosaude/1052866-fda-investigara-cafeina-em-bastao-vendida-nos-eua-como-novidade.shtml>

* Farmacêutico Generalista, Mestrando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

** Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.