



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CAFEÍNA COMO ADJUVANTE DE ANALGÉSICOS NÃO
SUJEITOS A RECEITA MÉDICA: REVISÃO DA EFICÁCIA E
SEGURANÇA EM ADULTOS**

Trabalho submetido por
Inês Dias Guedes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CAFEÍNA COMO ADJUVANTE DE ANALGÉSICOS NÃO
SUJEITOS A RECEITA MÉDICA: REVISÃO DA EFICÁCIA E
SEGURANÇA EM ADULTOS**

Trabalho submetido por
Inês Dias Guedes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Mara Pereira Guerreiro

novembro de 2016

*Aos meus pais, pelo grande exemplo que são para mim!
Sem vós nada disto teria sido concretizável.*

**“A paixão é o segredo do vencedor”
(Isabel Allende)**

Agradecimentos

Agradeço ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e, em especial a todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelas excelentes condições, método de ensino e transmissão de conhecimentos, imprescindíveis na nossa formação enquanto futuros Profissionais de Saúde.

O meu sincero agradecimento à Prof.^a Doutora Mara Pereira Guerreiro, minha orientadora, pelo conhecimento transmitido, apoio, incentivo, dedicação e interesse demonstrado desde o primeiro encontro; pelas importantes sugestões, disponibilidade e acompanhamento.

A toda a equipa da Farmácia Freitas, onde tive o prazer de estagiar, um especial obrigado pela forma como me receberam e integraram na equipa, ao disponibilizarem o seu tempo para partilhar comigo os seus conhecimentos e experiências profissionais, que nunca esquecerei.

Às minhas amigas Ana Rafaela Coelho e Ana Teresa Batista pela amizade, apoio, paciência, companheirismo, sem elas este percurso não teria sido tão fácil.

À minha grande amiga e companheira de curso desde o primeiro dia, Patrícia Figueira. Obrigada pela amizade, carinho, apoio e companheirismo. Foste a melhor companheira que alguém poderia desejar e acredito que na faculdade se constroem amizades para a vida.

À Bá, avó do coração, amiga, conselheira; um agradecimento especial por todo o carinho, amor e preocupação ao longo de todos estes anos. Ao meu avô Fernando, pelo exemplo de força e vitalidade, que me faz querer ser igual.

Ao Alexandre, namorado, melhor amigo, melhor companheiro, as palavras serão sempre poucas para agradecer o apoio, força, amor, carinho e dedicação, ao longo destes cinco anos. Espero que este seja apenas o começo, de uma longa história.

Um agradecimento muito especial aos meus pais, por todo o amor, apoio e incentivo, que nunca conseguirei agradecer. Esforçam-se, lutam, sacrificam-se e empenham-se, diariamente para que possamos ter uma vida e um futuro melhor. São os meus ídolos, um exemplo a seguir, os únicos em quem posso confiar e que estarão sempre aqui para todas as adversidades e alegrias que a vida nos reserva. OBRIGADA!

Resumo

A automedicação é uma prática prevalente a nível nacional e internacional, em diversas faixas etárias. A automedicação responsável, envolvendo o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), tem sido encorajada por apresentar benefícios para os vários intervenientes, como sejam a promoção de um papel ativo das pessoas na gestão da sua saúde e menores encargos para o sistema de saúde. Contudo, não é isenta de riscos, como reações adversas medicamentosas (RAM).

O grupo farmacoterapêutico mais vendido fora das farmácias e frequentemente utilizado em automedicação é os analgésicos/antipiréticos, aos quais deve ser dada particular atenção.

Desta forma, o objetivo da monografia é rever a eficácia e segurança da associação de cafeína com analgésicos não sujeitos a receita médica, em Portugal.

No presente trabalho foram estudadas três associações de analgésicos com cafeína: paracetamol e cafeína; ácido acetilsalicílico e cafeína; ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína. A fase de pesquisa e seleção da evidência foi estruturada segundo as recomendações de Kable *et al.* (2012). Recorreu-se a bases de dados eletrónicas, como o Pubmed, e os critérios de inclusão foram definidos partindo do acrónimo PICO.

Foram incluídos 19 estudos, descritos em 11 artigos, existindo mais evidência experimental publicada para a associação paracetamol e cafeína. No global, as associações de cafeína com analgésicos foram mais eficazes no alívio da dor. Apenas em dois dos estudos incluídos, Laska *et al.* (Estudo 3) e Winter *et al.*, não se verificou a existência de uma superioridade numérica da associação analgésico com cafeína versus analgésico.

À luz dos dados recentes sobre eficácia de várias doses de cafeína como adjuvante analgésico (Derry, Derry, & Moore, 2014), a cafeína apenas mostrou ser eficaz entre 70 mg e 200 mg. Deste modo, devem ser privilegiados medicamentos que aportem 100 ou mais miligramas de cafeína por toma, para que sejam eficazes.

Palavras-chave: MNSRM; Cafeína; Analgésicos; Associações em dose fixa

Abstract

Self-medication is a usual practice at national and international level, going through different age groups. Responsible self-medication, involving the use of non-prescription medicinal products (NPMP), has been encouraged since it presents benefits to the various parties, such as the promotion of an active role of people in managing their health as well as lower costs for the National Health System. However, risks may be present, such as adverse drug reactions.

A the most sold pharmacotherapeutic group outside pharmacies and often used in self-medication is the analgesics/antipyretics, to which particular attention should be given.

Therefore, the purpose of the present monograph is to review the effectiveness and levels of safety of the combination of caffeine and painkillers not subject to medical prescription in Portugal.

Three associations of different painkillers and caffeine were studied in this work: paracetamol and caffeine; acetylsalicylic acid and caffeine; acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine. The research phase and selection of the evidence was structured according to the recommendations of Kable *et al.* (2012). Electronic databases such as Pubmed were used and the inclusion criteria were defined based on the PICO acronym.

19 studies were included, described in 11 articles, with more experimental evidence published for paracetamol and caffeine combination. Overall, the analgesic combinations with caffeine were more effective in relieving pain. Only in two of the included studies, Laska *et al.* (Study 3), and Winter *et al.*, the existence of a numerical superiority of analgesic combination with caffeine versus analgesic was not found.

According to recent data on the efficacy of various doses of caffeine as an analgesic adjuvant (Derry *et al.*, 2014), caffeine has proven to be effective only between 70 mg and 200 mg. Thus, we must privilege drugs with more than 100 milligrams or more of caffeine per dose to be effective.

Keywords: NPMP; Caffeine; Analgesics; Fixed-dose association

Índice Geral

Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de abreviaturas.....	11
1.Introdução	13
1.1. Enquadramento	13
1.1.1. Automedicação	13
1.1.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	21
1.1.3. Analgésicos não sujeitos a receita médica e associação com cafeína	25
1.2. Objetivo.....	31
2.Desenvolvimento	33
2.1. Métodos.....	33
2.1.1. Associação paracetamol e cafeína.....	34
2.1.2. Associação ácido acetilsalicílico (AAS) e cafeína.....	36
2.1.3. Associação ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol e cafeína	38
2.2. Resultados.....	40
2.2.1. Associação paracetamol e cafeína.....	40
2.2.2. Associação ácido acetilsalicílico (AAS) e cafeína.....	50
2.2.3. Associação ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol e cafeína	52
3.Conclusão	55
3.1. Resumo dos principais resultados	55
3.2. Considerações Metodológicas	57
3.3. Discussão e interpretação dos resultados.....	59
3.4. Implicações para a prática	62
4. Bibliografia.....	65
5. Anexos	

Índice de Figuras

Figura 1: Evolução do valor total do mercado dos MNSRM (em PVP) entre 2007 e 2015	22
Figura 2: Evolução do volume total de embalagens vendidas de MNSRM entre 2007 e 2015	23

Índice de Tabelas

Tabela 1: Associações em dose fixa de analgésicos não sujeitos a receita médica consideradas.....	30
Tabela 2: Associação paracetamol e cafeína: critérios de elegibilidade para a pesquisa	34
Tabela 3: Resultados da pesquisa bibliográfica paracetamol e cafeína	35
Tabela 4: Associação AAS e cafeína: critérios de elegibilidade para a pesquisa....	36
Tabela 5: Resultados da pesquisa bibliográfica AAS e cafeína.....	37
Tabela 6: Associação AAS, paracetamol e cafeína: critérios de elegibilidade para a pesquisa	38
Tabela 7: Resultados da pesquisa bibliográfica AAS, paracetamol e cafeína	39
Tabela 8: Associação paracetamol e cafeína: estudos incluídos por Derry et al (2014)	45
Tabela 9: Associação paracetamol e cafeína: estudos incluídos por Palmer et al (2010)	49
Tabela 10: Associação AAS e cafeína: estudos incluídos por Derry et al (2014)....	51
Tabela 11: Associação AAS, paracetamol e cafeína: estudos incluídos por Derry et al (2014)	53

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

CTT – Cefaleia do tipo tensional

DCI – Denominação Comum Internacional

EU – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

IC – Intervalo de confiança

INFARMED I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MNSRM-DEF – Medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NNT – Número Necessário Tratar

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONG – Organização Não Governamental

PEG – Evolução global do doente

PI – Intensidade da dor

PR – Alívio da dor

PVP – Preço de Venda ao Público

RAM – Reação adversa medicamentosa

RR – Risco relativo

RCM – Resumo das características do medicamento

RR – Risco relativo

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

SPID – Diferença da intensidade da dor máxima

TOTPAR – Alívio total da dor

VAS – Escala analógica visual

1.Introdução

1.1. Enquadramento

1.1.1. Automedicação

A automedicação pode ser definida de várias formas (Cruz, Caramona, & Guerreiro, 2015). Em Portugal é regulamentada pelo Despacho n.º 17 690/2007, de 23 de julho, que define automedicação como “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. Este despacho atualiza também a lista de situações passíveis de automedicação, tendo como base o trabalho desenvolvido pelo grupo de consenso sobre automedicação.

O mesmo enfoque na utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica para a automedicação é colocado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), ao preconizar que a automedicação responsável é a “prática pela qual os indivíduos tratam os seus próprios sintomas e problemas de saúde menores com medicamentos aprovados e disponíveis sem a prescrição médica e que são seguros e efetivos quando usados conforme as indicações” (OMS, 2000).

A prevalência da automedicação foi alvo da atenção de várias revisões sistemáticas. A revisão de Gualano *et al.* (2014) teve como objetivo determinar a prevalência e os efeitos adversos da automedicação nos adolescentes (faixa etária 13-18 anos). Foram incluídos quinze artigos, o que corresponde a 143213 participantes. A maioria dos estudos foram desenvolvidos na América do Sul, em países como o Brasil; somente cinco foram realizados na Europa (Alemanha, Suécia, Reino Unido, Grécia e França). Todos os estudos eram descritivos, com recolha de dados através de questionário. A prevalência da automedicação nos adolescentes variou entre 4% e 92%, sendo a prevalência média de 50%. Os MNSRM a que os adolescentes mais recorreram foram os analgésicos e antipiréticos (27,8%-70,2%), seguindo-se os antitússicos (12,3%-54%), os produtos

dermatológicos (14,2%-37%) e os suplementos alimentares (4,4%-22%). Face à grande variação na prevalência da automedicação foi efetuada uma análise de subgrupo de acordo com três fatores: tamanho da amostra, país em que o estudo foi realizado e qualidade do estudo, de acordo com a pontuação obtida nos critérios STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*). Em relação ao tamanho da amostra não parece haver diferença quando se consideram estudos com menos ou mais de 1000 participantes (0,64; IC 95% = 0,50-0,76 vs.0,61; IC95% = 0,28-0,89 respetivamente). Relativamente aos países onde os estudos foram desenvolvidos a prevalência da automedicação nos países da OCDE¹, América do Sul e Médio Oriente, reportada em proporção, foi respetivamente 0,60 (IC 95% 0,32-0,84), 0,53 (IC 95% 0,48-0,57) e 0,78 (IC 95% 0,54-0,95); assim, os adolescentes do médio oriente são os que mais se automedicam. Nos estudos de elevada qualidade a prevalência da automedicação foi menor, quando comparada com a prevalência descrita em estudos de menor qualidade 0,32 (IC 95% 0,14-0,54) e 0,56 (IC 95% 0,27-0,83). O trabalho de Westerlund *et al.* foi o único que analisou os efeitos adversos associados à automedicação; estes foram observados em aproximadamente 31,1% das raparigas e 19,6% dos rapazes (Gualano *et al.*, 2014).

Uma outra revisão sistemática Shehnaz *et al.* (2014) encontrou valores sensivelmente semelhantes para a prevalência da automedicação no mesmo grupo etário entre 2% e 92%. Esta revisão incluiu 163 estudos, publicados entre 2000 e 2013, que foram realizados em diferentes países, correspondendo a 3663647 participantes. Os MNSRM mais usados na automedicação foram os analgésicos e antipiréticos e os sintomas que mais levaram os adolescentes a automedicarem-se foram dor de cabeça, alergias e febre. As raparigas são as que mais recorrem à automedicação, tendência que tende a aumentar com a idade. Outros fatores que também podem influenciar a prevalência elevada da automedicação na adolescência podem estar relacionados com a escolaridade materna, fatores parentais, hábitos familiares e condição socioeconómica. Este estudo também demonstrou que, a maioria das vezes os adolescentes não tinham conhecimento dos possíveis efeitos adversos da medicação que estavam a tomar (Shehnaz, Agarwal, & Khan, 2014).

¹ OCDE – “Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico é uma organização internacional representada por 34 países, que se regem pelos mesmos princípios da democracia representativa e da economia de livre mercado.”

Estas duas revisões sistemáticas mostram que a automedicação é comum nos adolescentes, o que pode ter influência nos padrões de automedicação na idade adulta. Por exemplo, um estudo longitudinal dinamarquês avaliou a utilização de medicamentos para as cefaleias numa coorte aleatória aos 15, 19 e 27 anos (Andersen, Holstein, Due, & Hansen, 2009). O risco de usar medicamentos para esta situação aos 27 anos era substancialmente maior se estes já fossem usados aos 15 e aos 19 anos (Andersen *et al.*, 2009).

Por outro lado, a revisão sistemática de Jerez-Roig *et al.* (2014) teve como objetivo determinar a prevalência da automedicação nos idosos (≥ 60 anos). Com base em 28 estudos esta variou entre 4% e 87%, sendo 37,7% a prevalência média. Os MNSRM mais usados pelos idosos foram os analgésicos e antipiréticos e os anti-inflamatórios não esteroides. Fatores como o sexo, a idade, presença de doenças crónicas, o nível de escolaridade e a condição socioeconómica, não demonstraram uma influência positiva na prevalência da automedicação neste grupo etário (Jerez-Roig *et al.*, 2014).

Tal como nas revisões sistemáticas sobre prevalência da automedicação nos adolescentes Gaulano *et al.* (2014) e Shehnaz *et al.* (2014) vários fatores podem explicar a grande variação observada nos valores de prevalência. Incluem-se nestes fatores a definição de automedicação e os critérios de elegibilidade definidos em cada estudo. Por exemplo, alguns dos estudos excluíram produtos de uso tópico, contraceptivos orais, suplementos alimentares, medicamentos à base de plantas e homeopáticos, enquanto outros incluíram qualquer grupo de medicamentos (Jerez-Roig *et al.*, 2014). Acresce que o “recall period” considerado pelos estudos, ou seja, o período a que se reporta a prática da automedicação, consubstanciado em perguntas como “Durante a/o última/o semana/mês/ano automedicou-se?” também variou consideravelmente. Por exemplo, no estudo de Shehnaz *et al.* foram considerados três “recall period” de uma semana a um mês, de duas semanas a onze meses e de um ano.

No que concerne a Portugal, Cruz *et al.* (2015) identificaram vários estudos a nível urbano, rural e local, para determinar a prevalência da automedicação. Um dos estudos citados consistiu numa entrevista a 4135 utentes de onze e quinze farmácias comunitárias, em Lisboa e no Porto respetivamente. Verificou-se que a prevalência da automedicação

em Portugal era de 26,2%, e mais comum nos indivíduos entre os 10 e os 49 anos. Perante um problema de saúde ligeiro a moderado, 46% dos participantes afirmou na entrevista que consultava um médico e 28% que consultava um farmacêutico. Na hora de adquirir medicamentos, 50% dos participantes relatou que adquiria os medicamentos por recomendação do farmacêutico, 30% por iniciativa própria 18% por conselho de familiares ou amigos e somente 1% por sugestão de um enfermeiro (Cruz *et al.*, 2015).

Outro estudo citado foi o de Melo *et al* desenvolvido em meio rural, que envolveu 35 farmácias e a participação de 2879 indivíduos, revelou que a prevalência da automedicação era de 21,5%, valor inferior ao do estudo anterior, como seria de esperar já que estamos perante uma população rural, onde o nível de escolaridade é menor e a população mais idosa. Mais uma vez, os participantes adquiriram os medicamentos por sugestão do farmacêutico (47,2%) (Cruz *et al.*, 2015).

O estudo de Peixoto, também citado por Cruz *et al* (2015), foi realizado numa farmácia no conselho de Barcelos, através da aplicação de questionários a 73 utentes, os resultados revelaram uma prevalência de automedicação de 86,3%, em que os 47,8% dos utentes referiu que adquiriram os medicamentos usados na automedicação por aconselhamento de um farmacêutico. No conselho de Bragança, foi realizado outro estudo de Martins *et al* em que a prevalência da automedicação foi superior (91,3%). Neste estudo estiveram envolvidos 400 utentes que adquiriram medicamentos no conselho de Bragança, em sete farmácias e dois locais de venda de MNSRM e mais uma vez foi relatado pelos participantes que a maioria dos medicamentos que tomam é por recomendação do farmacêutico (Cruz *et al.*, 2015).

A prevalência da automedicação foi bastante variável nos quatro estudos. Os estudos de Peixoto e Martins *et al* apresentaram uma taxa de prevalência de automedicação muito superior, comparativamente com os outros dois estudos analisados, o que se pode dever-se às considerações metodológicas definidas. A liberalização do mercado dos MNSRM e a venda destes medicamentos fora das farmácias, em 2005 poderá ser outro dos fatores que está na origem do aumento da taxa de prevalência da automedicação, nestes dois estudos, visto que foram publicados depois de 2006 (Cruz *et al.*, 2015).

Considera-se que esta prática contribui para a consciencialização dos autocuidados em saúde, sendo expectável uma redução na sobrecarga e tempo de espera no Serviço Nacional de Saúde (SNS), e por conseguinte, uma diminuição dos custos financeiros e dos recursos humanos necessários (Gonçalves, Marcelo, Vilão, Aranda, & Martins, 2016).

A este respeito importa referir a revisão sistemática de Paudyal *et al.* (2013), que teve como objetivo analisar o impacto dos “pharmacy-based minor ailment schemes (PMASs)” no Reino Unido. Estes consistem no acesso gratuito a MNSRM, através das farmácias comunitárias, para pessoas isentas do seu pagamento em consultas de medicina geral e familiar, em casos de condições clínicas de gravidade reduzida, que não necessitam da avaliação, diagnóstico e acompanhamento, por parte de um médico. Pretende-se assim que os utentes com sintomas de doenças de menor gravidade se dirijam primeiro às farmácias, sendo posteriormente encaminhados para uma consulta médica, se tal for considerado necessário. Nesta revisão foram incluídos 31 estudos, pesquisados em bases de dados eletrónicas e na literatura cinzenta², entre 2001 e 2011, que avaliaram os efeitos PMASs ao nível da saúde dos utentes e do funcionamento do sistema de saúde. Neste estudo não houve restrição na língua nem no *design* dos estudos incluídos. Os resultados revelaram que a proporção de doentes que resolveu o seu problema, após dirigir-se à farmácia variou entre 68% e 94,4%. Apenas 2,4% a 23,4% dos utentes teve necessidade de recorrer a uma consulta médica. Num dos estudos incluídos foi estimada uma poupança de aproximadamente 124 milhões de euros para o serviço de saúde do Reino Unido, depois desta medida ter sido implementada; e em cinco estudos foi relatada a diminuição do número de prescrições de medicamentos para doenças de menor gravidade, em cerca de 25%, principalmente nos produtos para pediculose. A maioria dos estudos que investigaram a satisfação dos utentes com este serviço reportaram níveis de satisfação superiores a 90%, com o atendimento prestado (Paudyal *et al.*, 2013).

Mais recentemente Fielding *et al.* (2015) estudaram a prevalência de consultas em unidades de cuidados de saúde primários e serviço de urgência hospitalar escoceses: para condições clínicas de gravidade menor, que poderiam ser realizadas em farmácia

² A literatura cinzenta é toda a documentação produzida pelo Estado e Ministérios de cada país, agências governamentais, organizações privadas, organizações não-governamentais (ONGs) e outra informação proveniente de debates, congressos, entre outros.

comunitária. Os dados foram recolhidos em duas unidades de cuidados de saúde primários e um serviço de urgência próximo destas unidades, referentes a consultas que ocorreram no período de uma semana e que preenchiam critérios de elegibilidade. As consultas foram primeiramente avaliadas por um de dois painéis uni-disciplinares e posteriormente por um painel multidisciplinar. O painel uni-disciplinar nas unidades de cuidados de saúde era constituído por oito médicos de clínica geral, com elevada experiência e no serviço de urgência hospitalar por cinco médicos das urgências, com pelo menos cinco anos de experiência nesta área. O painel multidisciplinar era constituído por 28 membros, entre eles enfermeiros, médicos, farmacêuticos e leigos. Todas as consultas que foram avaliadas pelos painéis uni-disciplinares e revelaram uma condição clínica de gravidade menor, que seria resolvida recorrendo à farmácia comunitária, foram posteriormente avaliadas por seis membros do painel multidisciplinar, de modo a determinar de que condição clínica se tratava. Foram avaliadas 1175 consultas de clínica geral e 1014 consultas no serviço de urgência. Destas 1175 consultas de clínica geral, apenas 353 cumpriram os critérios de inclusão e das 1014 consultas no serviço de urgência, apenas 219 cumpriram os critérios de inclusão. Nas consultas de clínica geral 22,3% tiveram como diagnóstico uma condição clínica de gravidade menor e 13,2% das consultas poderiam ter sido evitadas e a condição clínica facilmente resolvível numa farmácia comunitária. Nas consultas no serviço de urgência 6% tiveram como diagnóstico uma condição clínica de gravidade menor e 5,3% destas situações clínicas eram resolvíveis através do aconselhamento numa farmácia comunitária (Fielding *et al.*, 2015).

Vários estudos têm sido realizados para investigar a ocorrência de resultados clínicos negativos, associados a MNSRM. Por exemplo o estudo de Asseray *et al.* (2013) tinha como objetivo determinar a frequência e gravidade das reações adversas medicamentosas (RAM) que surgem associadas à automedicação, através de um estudo transversal prospetivo e observacional. O estudo foi realizado ao longo de oito semanas (1 de março de 2010 a 20 de abril de 2010) em onze serviços de urgência de hospitais franceses. Os participantes com dificuldades cognitivas, distúrbios neuropsiquiátricos, dificuldades de comunicação, tentativas de suicídio ou com uma doença instável, sem terem um familiar próximo que pudesse responder ao questionário foram excluídos do estudo (Asseray *et al.*, 2013).

Dos 4661 pacientes que se apresentaram no serviço de urgência, apenas 3027 foram admitidos no estudo. Dos participantes incluídos 63,7% realizaram automedicação durante as duas semanas anteriores. O grupo farmacoterapêutico mais utilizado na automedicação foram os analgésicos (75%) e 50,5% dos medicamentos dispensados nas farmácias para a automedicação eram MNSRM (Asseray *et al.*, 2013).

Os sintomas/patologias mais frequentes que conduziram à automedicação foram trauma, dor abdominal, fraqueza e doenças cardiovasculares. No entanto, apenas 9,8% dos participantes apresentaram uma reação adversa devido à automedicação, tendo sido os analgésicos os mais associados a estas reações adversas. Apesar da gravidade e da frequência das RAM em automedicação ser baixa, quando comparada com as outras RAM, é essencial avaliar os resultados de forma prudente, tendo em conta o benefício/risco associado (Asseray *et al.*, 2013)

Schmiedl *et al.* (2014) realizaram um estudo multicêntrico observacional, que teve como objetivo analisar os casos de internamento hospitalar resultantes de reações adversas a medicamentos, utilizados em automedicação. Foram analisados casos de internamento devido à automedicação de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. Apenas foram incluídos interações resultantes de erros na medicação, tendo sido excluídas reações cutâneas severas, tentativas de suicídio, pacientes a realizar quimioterapia e pacientes com menos de 17 anos (Schmiedl *et al.*, 2014).

No estudo de Schmiedl *et al.* (2014) para além dos MNSRM foram englobados na definição de automedicação os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), já que a maioria dos utentes têm em casa alguns destes medicamentos, que sobraram de prescrições anteriores. Dos 6887 utentes internados por RAM, apenas 266 deveram-se aos medicamentos utilizados em automedicação, o que significa que a ocorrência de reações adversas devido à automedicação conduziu a 3,9% das hospitalizações. Em 143 utentes (53,8%) as RAM foram provocadas essencialmente pela toma de MNSRM. Os restantes casos (46,2%) foram causados pela toma de MSRM, em contexto de automedicação. Os MNSRM que mais causaram RAM foram os analgésicos, como o ácido acetilsalicílico, diclofenac e ibuprofeno (Schmiedl *et al.*, 2014).

Uma das ideias comum aos dois estudos revelou que devem ser implementadas medidas de prevenção às RAM, nomeadamente nos idosos ou doentes crónicos e em especial com os medicamentos anticoagulantes, antiplaquetários e com os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Asseray *et al.*, 2013; Schmiedl *et al.*, 2014).

A revisão de Cooper, 2013 descreve o conhecimento que atualmente existe sobre o abuso dos MNSRM, desde a identificação dos diferentes tipo de medicamentos, que podem estar implicados, escala de abuso de MNSRM, características dos individuos dependentes, malefícios do abuso de MNSRM e quais as soluções encontradas para prevenir/controlar a dependência existente nestes medicamentos. Para isso foi feita uma pesquisa abrangente, na literatura internacional entre 1990 e 2011 e incluídas 25 publicações, como estudos empíricos, revisões de artigos, relatos de casos, entre outros (Cooper, 2013).

Após a revisão da literatura, Cooper, 2013 concluiu que os medicamentos de abuso pertenciam a cinco grupos distintos: analgésicos à base de codeína, laxantes, anti-histamínicos sedativos, descongestionantes e antitússicos, em especial o dextrometorfano. Os danos consequentes do abuso podiam ser avaliados de acordo com três escalas. A primeira escala dizia respeito aos danos diretos, farmacológicos ou psicológicos, associados ao abuso. A segunda escala relacionava-se com os efeitos adversos, que advêm da composição dos medicamentos e que em alguns casos levaram a situações de *overdose* ou emergência hospitalar. E a terceira escala avaliava a progressão para o abuso de outras substâncias, custos económicos e efeitos na vida pessoal e social do paciente (Cooper, 2013).

Desta forma, o risco de dependência ou uso excessivo de medicamentos relaciona-se muitas das vezes, com a perceção que os utentes têm de que os MNSRM são mais seguros do que os MSRM, o que remete para a necessidade urgente de preparação dos profissionais de saúde face a esta questão, para que possam intervir junto dos utentes automedicados, de forma a evitar efeitos adversos ou problemas de dependência com alguns medicamentos (Cooper, 2013).

Em suma, a automedicação implica que o utente assuma um papel ativo e responsável na gestão da sua saúde, ao prevenir, diagnosticar e tratar os seus sintomas/patologias, sem

recorrer ao aconselhamento de um profissional de saúde e tendo sempre por base o uso racional do medicamento (Bennadi, 2014).

1.1.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, na sua atual redação, designado por Estatuto do Medicamento define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Estatuto do Medicamento, 2006).

O Estatuto do Medicamento (2006) classifica os medicamentos de uso humano, quanto à dispensa ao público em Medicamento Sujeito Receita Médica (MSRM) e Medicamento Não Sujeito Receita Médica (MNSRM).

No seu artigo 114.º, capítulo VII, este diploma especifica que os MSRM são aqueles que preenchem uma das seguintes condições:

- “constituem um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- constituem um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando utilizados com frequência, em quantidades consideráveis para fins diferentes daqueles a que se destinam;
- contêm substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- destinam-se a ser administrados por via parentérica (injetável).”

Os MNSRM são aqueles que não preenchem as condições referidas para os MSRM (Estatuto do Medicamento, 2006). Na sua grande maioria são considerados medicamentos de risco diminuto, para a saúde, que se destinam ao tratamento das situações clínicas que

se incluem na lista de situações passíveis de automedicação, incluídas no Despacho n.º 17690/2007 (Pereira Guerreiro & Figueiredo, 2013).

Em 2005, a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º134/2005, de 16 de agosto, veio liberalizar o mercado dos MNSRM em Portugal, com a autorização de venda destes medicamentos fora das farmácias, em locais previamente registados para o efeito, assim como o estabelecimento de um regime de preços livres. A implementação desta medida implicou o fim da exclusividade da atividade de dispensa de MNSRM nas farmácias comunitárias (Casanova, 2011).

A análise das vendas anuais de MNSRM, disponíveis no *site* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED I.P.) desde o ano de 2007 até 2015 mostra uma tendência de crescimento deste mercado, especialmente em valor.

Em valor (preço de venda ao público – PVP) este mercado cresceu de cerca de 180 milhões de euros, em 2007, para mais de 242 milhões de euros, em 2015, correspondendo a um aumento de aproximadamente 34% (Figura 1).

Desde a liberalização do mercado de MNSRM estima-se que o valor médio de crescimento anual MNSRM seja de 3,5%. Os anos de 2010 e 2014 são exceções, pois foram anos de decréscimo no valor de mercado dos MNSRM, como ilustra a Figura 1, elaborada a partir das vendas anuais de MNSRM, disponibilizadas pelo, INFARMED I.P. (2007-2015).

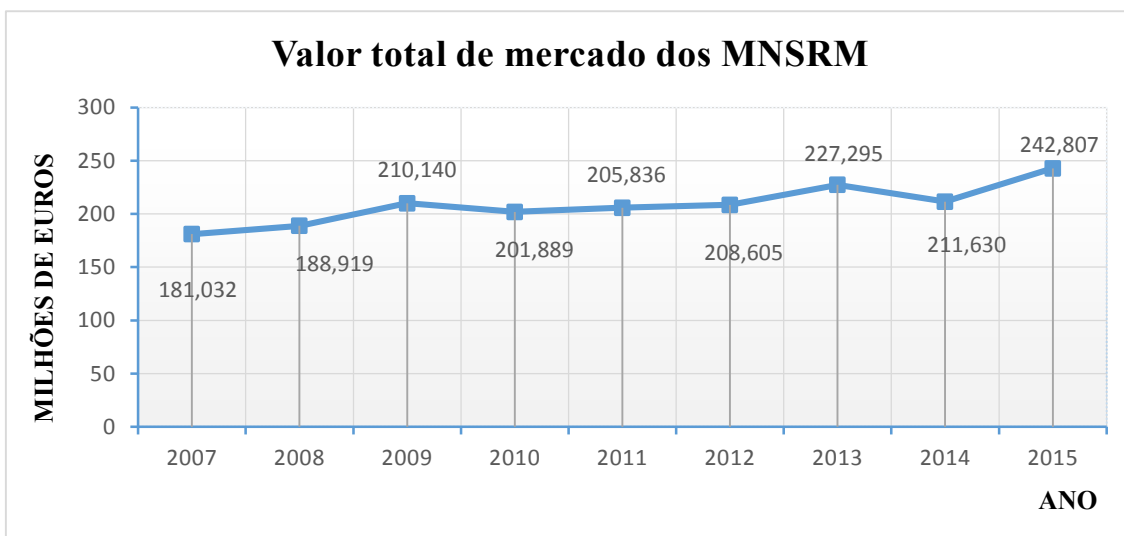


Figura 1: Evolução do valor total do mercado dos MNSRM (em PVP) entre 2007 e 2015

Em relação ao volume total de embalagens, em 2007 foram vendidas cerca de 37 milhões de embalagens de MNSRM, enquanto em 2015 este número não chegou aos 37 milhões, correspondendo a um decréscimo de cerca de 1,8% (INFARMED I.P., 2007-2015).

Conforme ilustrado pela Figura 2, elaborada a partir dos mesmos dados, o mercado de embalagens vendidas de MNSRM registou entre os anos de 2007 e 2009 um aumento de 7%, caindo 3% em 2010. Entre 2011 e 2013 registou-se a maior subida, voltando a diminuir aproximadamente 11% entre 2013 e 2015.

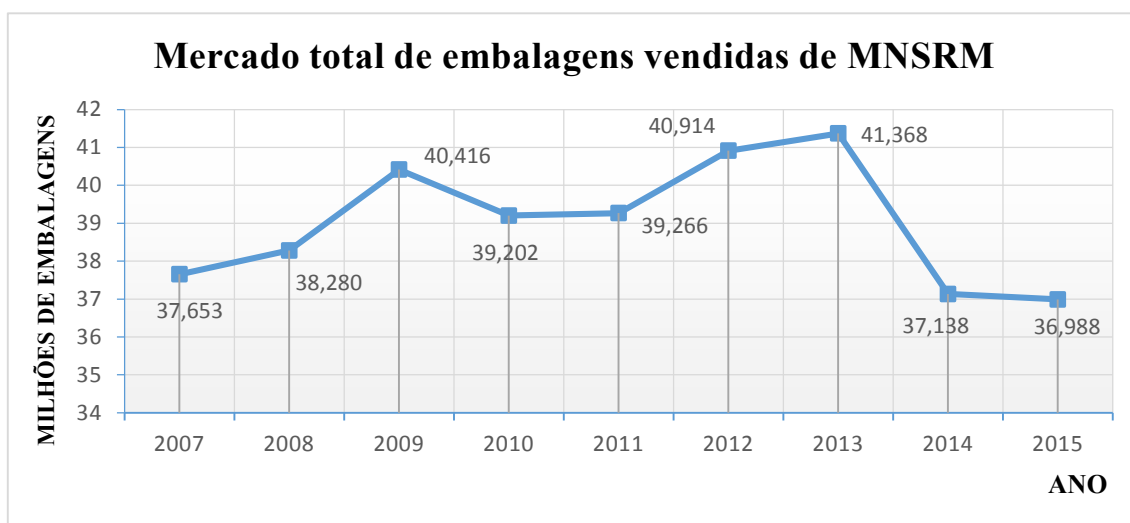


Figura 2: Evolução do volume total de embalagens vendidas de MNSRM entre 2007 e 2015

No primeiro semestre de 2016 verificou-se uma taxa de variação positiva homóloga de 6,2% no valor do mercado de MNSRM e de 2,1% no volume de embalagens vendidas (INFARMED I.P., 2016).

Desde 2007 os analgésicos e antipiréticos são o grupo farmacoterapêutico com maior nível de vendas fora das farmácias, representando em 2015, 11% do valor de mercado e mais de um milhão e oitocentas mil embalagens vendidas. Em 2015, a substância ativa mais vendida em termos de valor foi o diclofenac e em termos de volume foi o paracetamol (INFARMED I.P., 2007-2015).

Recentemente, foi introduzida uma subcategoria de MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), com a publicação do Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. Esta nova classificação é atribuída mediante protocolos de dispensa, definidos

pelo INFARMED I.P. e permitiu reclassificar alguns medicamentos sujeitos a receita médica, atendendo ao perfil de segurança e indicações terapêuticas do medicamento. Isto significa que, após a apreciação das suas características e ações terapêuticas a que se destinam, verificou-se que a sua dispensa, sem a obrigatoriedade de uma receita médica seria uma mais-valia para os utentes, desde que com a supervisão de um profissional qualificado, como o farmacêutico (Martins, Gonçalves, Marcelo, Vilão, & Aranda, 2016)

De acordo, com a Deliberação N.º25/CD/2015, quinze DCI (incluindo associações), adquiriram este estatuto, como apresentado no Anexo I.

Um estudo de Gilbert *et al.* (2006) selecionou 114 medicamentos e comparou a sua classificação quanto à dispensa em seis países: Nova Zelândia, Estados Unidos da América (EUA), Austrália, Canadá, Reino Unido e França. Verificou-se que nos países em que existe a classificação “pharmacy only”, equivalente à classificação de MNSRM-DEF, há uma maior tendência para disponibilizar medicamentos sem prescrição, do que em países onde esta classificação não existe, como é o caso dos EUA. Desta forma, é provável que a introdução desta nova classificação quanto à dispensa se venha a traduzir no aumento do número de medicamentos dispensados, no nosso país, sem prescrição (Gilbert, Rao, & Quintrell, 2006).

Dos vinte e oito países que fazem parte da União Europeia (UE) apenas onze países restringem a dispensa de MNSRM nas farmácias; nos restantes países é permitida a dispensa MNSRM fora das farmácias, como sucede em Portugal (Gonçalves, Marcelo, Vilão, Aranda, *et al.*, 2016). No entanto, só em dois destes países (Bulgária e Roménia) é permitida a dispensa fora das farmácias de todos os MNSRM comercializados, não existindo a categoria de MNSRM-DEF (Gonçalves, Marcelo, Vilão, Aranda, *et al.*, 2016).

O estudo de Martins *et al.* (2016) analisou os MNSRM-DEF autorizados em seis países europeus (Reino-Unido, Dinamarca, Suécia, Noruega, Itália, República Checa). Os autores obtiveram uma lista com 271 Denominações Comuns Internacionais (DCI), de medicamentos pertencentes à categoria de MNSRM-DEF em pelo menos um destes seis países. Verificou-se que cerca de 19% das DCI incluídas não possuíam uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, 42% dos medicamentos encontravam-se

classificados em território nacional como MNSRM, 35% como MSRM e apenas 4% tinham a classificação de MNSRM-DEF (Martins *et al.*, 2016).

Os resultados do estudo de Martins *et al.* (2016) demonstram que existe uma grande heterogeneidade na classificação das DCI como MNSRM-DEF, o que se deve em grande parte à classificação destes medicamentos ser da responsabilidade das entidades nacionais, não existindo um procedimento regulamentar comum a todos os países da EU (Martins *et al.*, 2016).

Na segunda etapa deste estudo, e com base em critérios de inclusão/exclusão, concluiu-se que apenas 58 DCI reuniam condições de segurança e eficácia, para poderem ser integradas na categoria MNSRM-DEF em Portugal. Após a segunda triagem, verificou-se que as classes terapêuticas que incluíam um maior número de DCI selecionadas foram o sistema gastrointestinal e o sistema respiratório (17%), seguindo-se os antifúngicos de uso tópico (16%) e os analgésicos (7%). Por outro lado, das DCI selecionadas a pertencer à classe MNSRM-DEF em Portugal, 81% destas DCI já pertenciam a esta classe no Reino-Unido, 53% na Suécia, 48% na Noruega, 41% na Itália e 33% na Dinamarca. No entanto, em 57% dos casos as DCI selecionadas são utilizadas no tratamento de doenças agudas, 10% em doenças semicrónicas e 33% em doenças crónicas, uma percentagem bastante considerável (Gonçalves, Marcelo, Vilão, da Silva, & Martins, 2016).

1.1.3. Analgésicos não sujeitos a receita médica e associação com cafeína

Conforme já referido o grupo farmacoterapêutico mais vendido fora das farmácias são os analgésicos/antipiréticos, sendo em volume o paracetamol a substância ativa mais vendida. Acresce que estudos nacionais sobre prevalência da automedicação indicam que os analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios são dos grupos farmacoterapêuticos mais frequentemente utilizados em automedicação (Cruz *et al.*, 2015).

A automedicação responsável requer que seja comprovada a segurança, qualidade e eficácia dos MNSRM, assim como garantir que os medicamentos utilizados são os indicados para as situações passíveis de automedicação. Os grupos dos

analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides emergem assim como medicamentos aos quais deve ser dada particular atenção. Adicionalmente merece atenção a problemática das associações em dose fixa, ou seja, a combinação de duas ou mais substâncias ativas num único medicamento (Sirois & Ferreri, 2013).

Estas associações estão disponíveis enquanto MNSRM para o tratamento de inúmeros sintomas e patologias e alegadamente apresentam vantagens como facilitar a administração por parte do utente, reduzir erros de dosagem e reduzir o custo (Sirois & Ferreri, 2013).

No entanto, estas associações também têm riscos, em particular a duplicação da terapêutica, quando os consumidores destes medicamentos desconhecerem a sua composição (Sirois & Ferreri, 2013).

Com base numa pesquisa realizada 8 de agosto de 2016 na INFOMED (<https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>), a base de dados dos medicamentos de uso humano, gerida e atualizada diariamente pelo INFARMED I.P, de acesso aberto e disponível em linha, conclui-se que em Portugal estão atualmente comercializadas onze associações analgésicas não sujeitas a receita médica:

- Paracetamol + Cafeína
- Ácido acetilsalicílico + Cafeína
- Ácido acetilsalicílico + Ácido Ascórbico
- Ácido acetilsalicílico + Ácido Ascórbico + Cafeína
- Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Ácido Ascórbico
- Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína
- Clorofenamina + Paracetamol
- Paracetamol + Fenilefrina
- Paracetamol + Fenilefrina + Guaifenesina
- Paracetamol + Mepiramina + Cafeína
- Paracetamol + Bromofeniramina + Cafeína + Ácido Ascórbico

No presente trabalho serão estudadas as três associações de cafeína com analgésicos, apresentadas na Tabela 1.

Associação	Nome comercial	Forma Farmacêutica	Dosagem comercializada	Posologia Recomendada em Adultos	Indicações Terapêuticas	Data de aprovação do RCM
Paracetamol + Cafeína	Medicamento A	Comprimido	500 mg + 20 mg	2 a 5 comprimidos por dia; Não se recomenda um tratamento superior a 3 dias, sem consultar o médico	Tratamento sintomático dos estados febris e dolorosos devidos a gripe, constipações, nevralgias, reumatismo e dores menstruais	05/04/2011
	Medicamento B	Comprimido		2 a 5 comprimidos por dia; Não se recomenda um tratamento superior a 3 dias, sem consultar o médico	Tratamento sintomático dos estados febris e dolorosos devidos a gripe, constipações, nevralgias, reumatismo e dores menstruais	16/05/2014
	Medicamento C	Pó para solução oral		1 saqueta todas as 6 a 8 horas, segundo as necessidades; As administrações devem ser espaçadas, pelo menos 4 horas, e não podem ultrapassar 2 saquetas de uma só vez e 6 saquetas em 24 horas; Duração do tratamento máximo 10 dias	Tratamento sintomático afeções dolorosas tais como: cefaleias ligeiras a moderadas, odontalgias, dores musculares ligeiras a moderadas, dores pós-traumáticas, dismenorreia e febre de duração inferior a 3 dias	23/06/2009

(Continuação)

Associação	Nome comercial	Forma Farmacêutica	Dosagem comercializada	Posologia Recomendada em Adultos	Indicações Terapêuticas	Data de aprovação do RCM
Paracetamol + Cafeína	Medicamento D	Comprimido	500 mg + 65 mg	1 a 2 comprimidos de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas; Dose máxima diária: 6 comprimidos	Tratamento de dores ligeiras a moderadas: sintomatologia associada a estados gripais e constipações; cefaleia, incluindo enxaqueca com diagnóstico médico prévio; odontalgias e dores decorrentes de intervenções dentárias; dismenorrea; odinofagia; dores musculares; dores pós-traumáticas; alívio da febre (com duração inferior a 3 dias)	15/12/2014
	Medicamento E	Comprimido revestido por película	500 mg + 20 mg	1 a 2 comprimidos de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas; Dose máxima diária: 4000mg/520mg	Tratamento das dores ligeiras a moderadas: cefaleia; dor de garganta; sintomatologia associada a estados gripais e constipações; dores musculares traumáticas; dor de dentes e dores decorrentes de intervenções dentárias; dismenorrea e alívio da febre	18/12/2009

(Continuação)

Associação	Nome comercial	Forma Farmacêutica	Dosagem comercializada	Posologia Recomendada em Adultos	Indicações aprovadas	Data de aprovação do RCM
Ácido acetilsalicílico + Cafeína	Medicamento F	Comprimido	500 mg + 30 mg	1 a 2 comprimidos de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas; Dose máxima diária: 8 comprimidos	Alívio sintomático de gripes, estados febris, resfriados e constipações, incluindo situações febris resultantes de constipações; Alívio das dores ligeiras a moderadas: cefaleias, enxaquecas, odontalgias, dores de garganta, dismenorreia, dores musculares e reumáticas	11/05/2016
Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína	Medicamento G	Comprimido revestido por película	250 mg + 250 mg + 65 mg	1 a 2 comprimidos de 4 em 4 horas ou de 6 em 6 horas; Dose máxima diária: 6 comprimidos; Duração do tratamento máximo 3 dias	Tratamento agudo de cefaleias e crises de enxaquecas com ou sem aura	28/01/2010

Tabela 1: Associações em dose fixa de analgésicos não sujeitos a receita médica consideradas

A cafeína é uma metilxantina, com efeito estimulante no Sistema Nervoso Central (SNC), que aumenta a capacidade de vigilância e reduz a fadiga, durante curtos períodos de tempo (Benowitz, 1990). O consumo diário de cafeína deve ser inferior a 500 miligramas, pois em doses elevadas provoca insónia, ansiedade, tremor ou até convulsões, sendo prejudicial à saúde. A cafeína é comumente usada como adjuvante em associações com analgésicos. Um adjuvante é uma substância que é adicionada a um medicamento, de modo a aumentar a sua eficácia, mas que é pouco ou nada eficaz quando administrado isoladamente (Benowitz, 1990; Derry et al., 2014).

O mecanismo de ação pelo qual a cafeína pode contribuir para melhorar a eficácia dos analgésicos, ainda não é totalmente conhecido. Alguns dos mecanismos postulados são aumento da absorção do analgésico por diminuição do pH gástrico e aumenta o fluxo sanguíneo no estômago, o atraso no metabolismo do analgésico, por redução do fluxo sanguíneo hepático. Para além disso, a cafeína é um antagonista competitivo dos recetores da adenosina A1 e A2. A adenosina é uma hormona e os seus recetores encontram-se em todo o corpo: cérebro, sistema cardiovascular, respiratório, renal, gastrointestinal e no tecido adiposo. Esta hormona atua no controlo da frequência cardíaca, na pressão sanguínea e na temperatura corporal, e leva à sensação de cansaço e sono. Ao atuar como antagonista dos recetores da adenosina, a cafeína bloqueia a ação desta hormona, causando efeitos contrários, como a estimulação neural e a vasoconstrição, o que explica muitas das suas ações terapêuticas (Benowitz, 1990; Derry *et al.*, 2014).

A cafeína também diminui o fluxo sanguíneo a nível cerebral, levando à libertação sistémica de adrenalina, noradrenalina e renina, aumentando a vasoconstrição, o que explica a sua ação terapêutica, quando usada no tratamento de cefaleias e enxaquecas (Benowitz, 1990).

1.2. Objetivo

Este trabalho tem como objetivo resumir a evidência sobre eficácia e segurança da associação de cafeína com analgésicos, classificados como não sujeitos a receita médica, em Portugal e discutir a mais-valia das associações disponíveis.

2.Desenvolvimento

2.1. Métodos

A revisão foi estruturada segundo as recomendações de Kable *et al* (2012), nomeadamente:

- Definir as bases de dados a utilizar para a pesquisa;
- Especificar os limites aplicados à pesquisa, como por exemplo ano de publicação, língua, estudos em humanos ou em animais, entre outros;
- Criar uma lista de critérios de inclusão e exclusão, de modo a incluir os estudos pertinentes e excluir os “falsos positivos”;
- Fazer uma lista do vocabulário de pesquisa, que deve ser testado várias vezes, de modo a localizar a literatura de interesse. Para melhorar a pesquisa também se pode recorrer aos operadores booleanos como o AND, OR, NOT, truncar as palavras ou usar uma combinação de termos MeSH³;
- Construir uma primeira tabela de resultados de pesquisa, onde se incluem as várias bases de dados usadas na pesquisa, data em que a pesquisa foi feita, termos de pesquisa usados e número de artigos encontrados;
- Avaliar os artigos encontrados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, estabelecidos;
- Construir uma segunda tabela ou um texto de resumo dos artigos relevantes, onde se inclui o título do artigo, autor, ano de publicação, desenho do estudo, dimensão da amostra, comentários principais e conclusões.

Esta abordagem permite realizar a pesquisa de forma rigorosa e replicável, bem como comparar semelhanças e diferenças entre os resultados obtidos, analisar questões emergentes e definir pontos fortes e fracos de cada estudo, obtendo uma revisão sistematizada da literatura existente sobre o tema em análise (Kable, Pich, & Maslin-Prothero, 2012).

³ MeSH (Medical Subject Headings) - vocabulário controlado para indexação dos artigos na base de dados Medline. Permite recuperar de forma consistente informação: que pode aparecer com diferentes terminologias para descrever o mesmo conceito.

A pesquisa foi realizada pela autora nas bases de dados eletrônicas Medline (via Pubmed), B-on e ClinicalKey e complementada com pesquisa manual nas bibliografias dos artigos obtidos.

Para definir critérios de inclusão e exclusão para cada uma das associações, que se apresentam seguidamente, partiu-se do acrônimo PICO, em que P-População ou Problema; I-Intervenção; C-Controllo ou Comparação e O-*Outcomes*, isto é resultados. Esta estratégia é frequentemente usada no desenvolvimento de uma pesquisa bibliográfica estruturada, pois permite elencar facilmente a informação relevante para a pesquisa em causa, excluindo informação desnecessária (Santos, Pimenta, & Nobre, 2007).

Foram depois adicionados outros critérios de elegibilidade, como o desenho de estudo.

2.1.1. Associação paracetamol e cafeína

Os critérios de elegibilidade para esta associação encontram-se descritos na Tabela 2, enquanto a Tabela 3 apresenta os resultados da pesquisa bibliográfica.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Estudos em adultos com dor aguda	Estudos realizados em animais
Estudos que comparem a administração de paracetamol e cafeína em associação fixa (intervenção) com dose idêntica de paracetamol isoladamente (comparador)	Estudos em adultos com dor crónica e dor oncológica
Revisões sistemáticas e ensaios aleatorizados e controlados, publicados posteriormente à data de pesquisa das revisões	Estudos observacionais, comentários, resumos de conferências e relatos de casos
Estudos que reportem medidas de resultado de eficácia (alívio da dor) ou de segurança (eventos adversos)	
Artigos escritos em inglês, espanhol ou português	

Tabela 2: Associação paracetamol e cafeína: critérios de elegibilidade para a pesquisa

Data pesquisa (2016)	Base de dados	Termos de Pesquisa	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos incluídos
17-09	Pubmed	systematic[sb] AND (paracetamol and caffeine)	17	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012) - Palmer <i>et al</i> (2010) - Zhang <i>et al</i> (1996)
17-09	Pubmed	systematic[sb] AND (acetaminophen and caffeine)	14	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012) - Palmer <i>et al</i> (2010) - Zhang <i>et al</i> (1996)
22-09	Pubmed	(paracetamol[Title/Abstract]) OR acetaminophen[Title/Abstract]) AND caffeine[Title/Abstract]Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/08/31	114	-
19-10	Pubmed	"Acetaminophen"[Mesh] AND "Caffeine"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	15	-

Tabela 3: Resultados da pesquisa bibliográfica paracetamol e cafeína

2.1.2. Associação ácido acetilsalicílico (AAS) e cafeína

Os critérios de elegibilidade encontram-se descritos na Tabela 4; a Tabela 5 apresenta os resultados da pesquisa para esta associação.

CrITÉrios de Inclusão	CrITÉrios de Exclusão
Estudos em adultos com dor aguda	Estudos realizados em animais
Estudos que comparem a administração de ácido acetilsalicílico e cafeína em associação fixa (intervenção) com dose idêntica de ácido acetilsalicílico isoladamente (comparador)	Estudos em adultos com dor crónica e dor oncológica
Revisões sistemáticas e ensaios aleatorizados e controlados, publicados posteriormente à data de pesquisa das revisões	Estudos observacionais, comentários, resumos de conferências e relatos de casos
Estudos que reportem medidas de resultado de eficácia (alívio da dor) ou de segurança (eventos adversos)	
Artigos escritos em inglês, espanhol ou português	

Tabela 4: Associação AAS e cafeína: critérios de elegibilidade para a pesquisa

Data pesquisa (2016)	Base de dados	Termos de Pesquisa	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos incluídos
20-09	Pubmed	systematic[sb] AND ((acetylsalicylic acid or aspirin) and caffeine)	15	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012)
20-09	Pubmed	systematic[sb] AND (acetylsalicylic acid and caffeine)	15	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012)
20-09	Pubmed	systematic[sb] AND (aspirin and caffeine)	14	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012)
23-09	Pubmed	(acetylsalicylic acid[Title/Abstract]) OR aspirin[Title/Abstract]) AND caffeine[Title/Abstract] Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/08/31	23	-
19-10	Pubmed	"Aspirin"[Mesh] AND "Caffeine"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	27	-

Tabela 5: Resultados da pesquisa bibliográfica AAS e cafeína

2.1.3. Associação ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol e cafeína

Os critérios de elegibilidade encontram-se descritos na Tabela 6, enquanto a Tabela 7 apresenta os resultados da pesquisa bibliográfica.

Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão
Estudos em adultos com dor aguda	Estudos realizados em animais
Estudos que comparem a administração de ácido acetilsalicílico com paracetamol e cafeína em associação fixa (intervenção) com dose idêntica de ácido acetilsalicílico e paracetamol isoladamente (comparador)	Estudos em adultos com dor crónica e dor oncológica
Revisões sistemáticas e ensaios aleatorizados e controlados, publicados posteriormente à data de pesquisa das revisões	Estudos observacionais, comentários, resumos de conferências e relatos de casos
Estudos que reportem medidas de resultado de eficácia (alívio da dor) ou de segurança (eventos adversos)	
Artigos escritos em inglês, espanhol ou português	

Tabela 6: Associação AAS, paracetamol e cafeína: critérios de elegibilidade para a pesquisa

Data pesquisa (2016)	Base de dados	Termos de Pesquisa	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos incluídos
18-09	Pubmed	systematic[sb] AND (acetylsalicylic acid and paracetamol and caffeine)	12	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012) - Diener <i>et al</i> (2014)
23-09	Pubmed	systematic[sb] AND ((acetylsalicylic acid or aspirin) and (paracetamol or acetaminophen) and caffeine)	12	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012) - Diener <i>et al</i> (2014)
23-09	Pubmed	systematic[sb] AND (aspirin and acetaminophen and caffeine)	9	- Derry <i>et al</i> (2014) - Derry <i>et al</i> (2012) - Diener <i>et al</i> (2014)
23-09	Pubmed	acetylsalicylic acid[Title/Abstract] OR aspirin[Title/Abstract] AND paracetamol [Title/Abstract] OR acetaminophen[Title/Abstract] AND caffeine[Title/Abstract]	78	-
19-10	Pubmed	("Aspirin"[Mesh] AND "Acetaminophen"[Mesh]) AND "Caffeine"[Mesh] AND (Review[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	10	-

Tabela 7: Resultados da pesquisa bibliográfica AAS, paracetamol e cafeína

2.2. Resultados

2.2.1. Associação paracetamol e cafeína

Preencheram os critérios de inclusão quatro revisões sistemáticas (Derry, Derry, & Moore, 2012; Derry *et al.*, 2014; Palmer, Graham, Williams, & Day, 2010; Zhang & Li Wan Po, 1996). Apresenta-se seguidamente uma síntese das duas revisões mais recentes, que são complementares, uma vez que a de Palmer *et al.* (2010) explana mais amplamente a evidência sobre o risco.

A revisão de (Zhang & Li Wan Po, 1996) não será analisada, por incluir apenas 3 artigos “head-to-head” – Laska 1983, Wojcicki 1977 e Winter 1983 – que foram posteriormente considerados por Derry *et al.* (2014).

A revisão sistemática de Derry e colaboradores (Derry *et al.*, 2014) avaliou a eficácia da toma de uma dose fixa de um analgésico com cafeína comparativamente com a toma da mesma dose de analgésico isoladamente, em casos de dor aguda em adultos. Foram também avaliados eventos adversos graves. Esta revisão constitui uma atualização de um trabalho prévio (Derry *et al.*, 2012), pelo que apenas a revisão mais recente será abordada.

Os métodos desta revisão seguiram os procedimentos habituais das revisões *Cochrane*, no que respeita à pesquisa de estudos, critérios de seleção, extração de dados e análise (Derry *et al.*, 2014). Para além da pesquisa em bases de dados eletrónicas de estudos publicados, como Medline e Embase (até Agosto de 2014), foram pesquisadas bases de registo de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov e *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP)), bibliografias dos artigos incluídos e contactadas empresas que teriam ensaios clínicos relevantes a decorrer. Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Participantes: indivíduos adultos (> 16 anos) com qualquer tipo de dor aguda. Para além disto, só foram incluídos os estudos que reportam medidas de resultado de eficácia, através de relatos dos participantes. Estudos de dor experimental em voluntários saudáveis não foram considerados, pois não se correlacionam com a dor clínica.

- Intervenção: dose única de um analgésico oral mais cafeína para tratar dor aguda. Não houve restrição ao tipo de analgésico utilizado, embora nesta secção se foque apenas a associação em análise (paracetamol e cafeína).
- Comparador: analgésico idêntico à associação de dose fixa, com a mesma dose menos a cafeína.
- Medidas de resultado: número de participantes com pelo menos 50% de alívio da dor após quatro a seis horas da toma; evolução global do doente (PEG), em que os participantes classificam o seu tratamento como excelente, muito bom, bom, razoável e fraco.
- Desenho do estudo: ensaios aleatorizados, com dupla ocultação, com pelo menos dez participantes em cada grupo, em que fosse comparada a associação analgésico mais cafeína com o analgésico, na mesma dose.

Como usual em revisões sistemáticas a seleção dos estudos obedeceu a critérios de qualidade, nomeadamente com recurso à escala de qualidade de Oxford (Jadad *et al.*, 1996) e avaliação do risco de viés.

Nos estudos incluídos a avaliação do efeito analgésico foi feita com base em escalas de intensidade da dor (PI; quatro pontos: nenhum, leve, moderada a grave), escalas de alívio da dor (PR; cinco pontos: nenhum, leve, moderado, bom e completo) ou escala analógica visual (VAS) para a intensidade ou alívio da dor. Estas medidas foram convertidas numa medida de alívio total da dor (TOTPAR – *total pain relief*) num período de quatro a seis horas após a toma ou num somatório da diferença da intensidade da dor neste período (SPID – *summed pain intensity difference*).

Para estimar o efeito do tratamento os autores calcularam o risco relativo e o número necessário tratar (NNT), bem como a superioridade numérica associada à adição da cafeína.

Nesta revisão sistemática foram incluídos vinte estudos, mas apenas em oito estudos, correspondente a quatro artigos⁴ e a um total de 2186 participantes, é avaliado o efeito da associação paracetamol com cafeína, comparativamente com o paracetamol.

Estes estudos encontram-se descritos na Tabela 8. Note-se que Derry *et al* incluíram na revisão sistemática os estudos de Ward 1991 e Migliardi 1994 mas não os consideraram para meta-análise, por reputarem impossível extrair medidas de resultados comparáveis.

No que concerne aos estudos da Tabela 8, as doses de paracetamol variaram entre 500 mg e 2000 mg, enquanto as de cafeína variaram entre 50 mg e 260 mg.

No grupo em que foi testada a associação paracetamol com cafeína participaram 1084 doentes, versus 1102 no grupo onde se testou apenas o paracetamol.

No global, a proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor no grupo que recebeu paracetamol e cafeína foi 62% (667/1084, amplitude 43 a 93%) versus 54% (598/1102; amplitude 39 a 80%) no grupo que recebeu apenas paracetamol. Foi calculado um risco relativo (RR) para a adição de cafeína de 1,1 (1,06 a 1,2) e o NNT estimado foi 14 (8,8 a 32).

No que diz respeito a possíveis efeitos adversos, nos estudos referidos não foram reportados eventos adversos graves.

⁴ Em alguns artigos é avaliada a eficácia da associação paracetamol e cafeína relativamente ao paracetamol isoladamente em diferentes tipos de dor, que são considerados pelos autores da revisão como estudos diferentes.

Estudo	Tipo de dor	Tratamento	Resultados	Participantes com resultados	Superioridade numérica	Efeitos adversos graves	Escala de Qualidade de Oxford
Ali 2007	Dismenorreia ⁱ	(1) P ^j 1000 mg + C ^k 140 mg, n=310 (2) P 1000 mg, n = 310	TOTPAR ^{4h} ₁ (1) 6.58 (2) 6.07	≥ 50% máx. PR ^m (1) 134/310 (2) 121/310	Sim	Nenhum	Total = 5/5
Laska 1983 Estudo 1	Dores associadas ao parto	(1) P 500 mg + C 65 mg, n=56 (2) P 500 mg, n = 54 (3) P 1000 mg + C 130 mg, n = 57 (4) P 1000 mg, n = 50 (5) P 1500 mg + C 195 mg, n = 56 (6) P 1500 mg, n = 60	TOTPAR ^{4h} (1) 8.2 (2) 7.1 (3) 10.3 (4) 8.2 (5) 10.4 (6) 9.1	≥ 50% máx. PR: (1) 32/56 (2) 26/54 (3) 42/57 (4) 28/50 (5) 42/56 (6) 38/60	Sim (500 mg) Sim (1000 mg) Sim (1500 mg) Nota: erosão > 10%	Nenhum	Total = 4/5

(continuação)

ⁱ Dismenorreia – Dor abdominal e/ou pélvica intensa que surge antes ou durante o período menstrual.^j P - Paracetamol^k C - Cafeína^l TOTPAR^{4h} – Alívio total da dor num período de 4 horas, após a toma da primeira dose da terapêutica em estudo.^m PR – Alívio da dor.

Estudo	Tipo de dor	Tratamento	Resultados	Participantes com resultados	Superioridade numérica	Efeitos adversos graves	Escala de Qualidade de Oxford
Laska 1983 Estudo 2	Dores associadas ao parto	(1) P 500 mg + C 65 mg, n = 62 (2) P 500 mg, n = 68 (3) P 1000 mg + C 130 mg, n = 62 (4) P 1000 mg, n = 68 (5) P 1500 mg + C 195 mg, n = 64 (6) P 1500 mg, n = 66	TOTPAR ^{4h} (1) 8.8 (2) 8.4 (3) 9.0 (4) 8.8 (5) 9.9 (6) 9.3	≥ 50% máx PR: (1) 38/62 (2) 40/68 (3) 39/62 (4) 42/68 (5) 45/64 (6) 43/66	Sim (500 mg) Sim (1000 mg) Sim (1500 mg) Nota: erosão > 10%	Nenhum	Total: 4/5
Laska 1983 Estudo 3	Episiotomia ^d ou Dor pós-cirúrgica	(1) P 500 mg + C 65 mg, n = 80 (2) P 500 mg, n = 81 (3) P 1000 mg + C 130 mg, n = 78 (4) P 1000 mg, n = 81 (5) P 1500 mg + C 195 mg, n = 80 (6) P 1500 mg, n = 81	TOTPAR ^{4h} (1) 9.1 (2) 8.4 (3) 9.1 (4) 9.1 (5) 9.9 (6) 9.7	≥ 50% máx PR (1) 51/80 (2) 47/81 (3) 50/78 (4) 52/81 (5) 57/80 (6) 56/81	Sim (500 mg) Não (1000 mg) Sim (1500 mg) Nota: erosão > 10%	Nenhum	Total = 4/5

(continuação)

^d Episiotomia – Pequena incisão feita na área muscular situada entre a vagina e o ânus (períneo), com o objetivo de alargar o canal vaginal.

Estudo	Tipo de dor	Tratamento	Resultados	Participantes com resultados	Superioridade numérica	Efeitos adversos graves	Escala de Qualidade de Oxford
Laska 1983 Estudo 4	Odontalgia	(1) P 1000 mg + C 130 mg, n = 45 (2) P 1000 mg, n = 46 (3) P 2000 mg + C 260 mg, n = 40 (4) P 2000 mg, n = 42	TOTPAR ^{4h} (1) 12.6 (2) 11.0 (3) 11.6 (4) 10.8	≥ 50% máx. PR (1) 42/45 (2) 37/46 (3) 34/40 (4) 33/42	Sim (1000 mg) Sim (2000 mg)	Nenhum	Total = 4/5
Winter 1983	Odontalgia	(1) P 1000 mg + C 130 mg, n = 40 (2) P 1000 mg, n = 41	TOTPAR ^{4h} (1) 7.1 (2) 7.4	≥ 50% máx. PR (1) 19/40 (2) 20/41	Não	Nenhum	Total = 4/5
Wójcicki 1977 Estudo 1	Dor de cabeça idiopática ^e	(1) P 1000 mg + C 100 mg, n = 36 (2) P 1000 mg, n = 36	Sem dor ao fim de 4 horas	Sem dor: (1) 26/36 (2) 13/36	Sim (Dor de cabeça)	Nenhum	Total = 3/5
Wójcicki 1977 Estudo 2	Dor pós- cirúrgica	(1) P 1000 mg + C 100 mg, n = 18 (2) P 1000 mg, n = 18	Sem dor ao fim de 4 horas	(1) 12/18 (2) 3/19	Sim (Pós- cirúrgico)	Nenhum	Total = 3/5

Tabela 8: Associação paracetamol e cafeína: estudos incluídos por Derry *et al* (2014)

^e Dor de cabeça idiopática – Hipertensão intracraniana, transtorno neurológico caracterizado por um aumento da pressão intracraniana em que o sintoma mais comum é a dor de cabeça

O objetivo da revisão sistemática de Palmer e colaboradores (Palmer *et al.*, 2010) foi determinar a relação risco-benefício da associação de paracetamol com cafeína, no tratamento de curto prazo da dor aguda. Foram incluídos oito estudos, reportados em quatro artigos, envolvendo 5762 participantes, em que foi comparada a eficácia da associação paracetamol e cafeína com a mesma dose de paracetamol (benefício).

Na revisão de Palmer *et al.* (2010) também foi feita uma análise dos riscos da toma da associação de paracetamol e cafeína. Segundo o estudo de Cameron *et al.* (2007) a adição da cafeína ao paracetamol aumentou o metabolismo oxidativo do paracetamol, levando à formação de metabolitos tóxicos. Desta forma, este estudo procura avaliar o impacto da cafeína sobre o metabolismo oxidativo e hepatotoxicidade do paracetamol (Palmer *et al.*, 2010).

A pesquisa foi realizada nas bases de dados Medline e Embase, entre 1966 e 2009.

Os critérios de inclusão definidos foram os seguintes:

- Participantes: não especificado;
- Intervenção e comparador: associação do paracetamol com a cafeína (1000 mg + 130 mg), com a utilização apenas do paracetamol (1000 mg) no tratamento de situações de dor aguda;
- Medidas de resultado: intensidade da dor, alívio da dor 4 h após a toma da terapêutica ou ambos, através de uma escala verbal ou escala analógica visual;
- Desenho de estudo: estudos randomizados, controlados, com dupla-ocultação.

Para avaliar o risco da associação, a pesquisa foi realizada nas bases de dados Medline, Embase, PREMEDLINE, Google, Cochrane, e Toxnet.

As medidas de resultado reportadas foram convertidas por Palmer e colaboradores “na proporção de participantes que em cada grupo obteve pelo menos 50% do alívio total da dor (TOTPARmax) e, posteriormente, no número de doentes que obtiveram pelo menos 50% da TOTPARmax.

Foram incluídos na revisão sistemática sete artigos, tendo estes autores incluído um artigo adicional em relação a Derry *et al* (Booy 1972, artigo em holandês). Destes sete, apenas quatro artigos foram incluídos na meta-análise, correspondendo a oito estudos: Ali, 2007; Laska, 1983- Estudo 1; Laska, 1983- Estudo 2; Laska, 1983- Estudo 3; Laska, 1983- Estudo 4; Migliardi, 1994 – Estudo 1, Migliardi, 1994 – Estudo 2 e Winter, 1983. Nos quatro estudos de Laska *et al.*, apenas foram extraídos e analisados os dados respeitantes à comparação da associação paracetamol (1000 mg) e cafeína (130 mg) com paracetamol (1000 mg).

Os resultados dos estudos de Ali, 2007; Laska, 1983 e Winter, 1983 já foram apresentados na Tabela 8, pelo que serão apresentados apenas os resultados do estudo 1 e 2 de Migliardi 1994 (Tabela 9). Nestes dois estudos, foram relatados efeitos adversos no grupo que tomou a associação de paracetamol com cafeína, nomeadamente vertigens e aumento do nervosismo.

No global Palmer e colaboradores concluíram que 65% dos participantes que utilizaram a associação paracetamol com cafeína obtiveram pelo menos 50% de alívio máximo da dor, versus em 57% no subgrupo do paracetamol. O NNT foi de 14, isto significa que em cada grupo de catorze participantes tratados com a associação paracetamol com cafeína verificou-se um alívio da dor em 50%. Foi calculado um risco relativo para a adição de cafeína de 1,12 (IC 95%; 1,05- 1,19).

Os quatro artigos incluídos na meta-análise apresentaram curvas do efeito ao longo do tempo; no geral, a toma do paracetamol com a cafeína resultou num maior e mais precoce efeito analgésico, comparativamente com o paracetamol.

Depois de analisados os estudos incluídos, não foi encontrada nenhuma evidência de que a cafeína associada ao paracetamol induz o metabolismo oxidativo e hepatotoxicidade do paracetamol. No entanto, em doses subterapêuticas este facto poderá verificar-se (Palmer *et al.*, 2010).

Alguns estudos também demonstraram que a cafeína pode aumentar ou diminuir a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol, dependendo da espécie animal estudada e do nível de indução da enzima hepática, pois várias enzimas do citocromo P450, como a

CYP2E1 e a CYP2A6 intervêm no metabolismo oxidativo do paracetamol, a nível hepático (Palmer *et al.*, 2010).

Em relação a possíveis efeitos adversos, os estudos analisados não reportaram efeitos adversos clinicamente significativos. Todavia, no estudo de Migliardi *et al* no grupo que tomou a associação de paracetamol e cafeína houve uma maior incidência de efeitos adversos comparativamente com o grupo que apenas tomou paracetamol (21% vs. 13%). Os efeitos adversos relatados foram nervosismo (7% vs. 1%) e vertigens (5% vs. 2%), respetivamente no grupo que tomou a combinação de paracetamol com cafeína e no grupo que apenas tomou o paracetamol.

Estudo	Tipo de dor	Tratamento	Resultados	Participantes com resultados	Efeitos adversos graves	Escala de Qualidade de Oxford
Migliardi <i>et al.</i> , 1994 Estudo 1	Dor de cabeça	(1) Paracetamol 1000 mg + Cafeína 130 mg, n = 336 (2) Paracetamol 1000 mg, n = 332	TOTPAR 0-4 h Sem dor ao fim de 4 horas ^f	Sem dor: (1) 240/336 (2) 209/332	Nervosismo Vertigens	Total = 4/5
Migliardi <i>et al.</i> , 1994 Estudo 2	Dor de cabeça	(1) Paracetamol 1000 mg + Cafeína 130 mg, n = 339 (2) Paracetamol 1000 mg, n = 337	TOTPAR 0-4 h Sem dor ao fim de 4 horas	Sem dor: (1) 245/339 (2) 216/337	Nervosismo Vertigens	Total = 4/5

Tabela 9: Associação paracetamol e cafeína: estudos incluídos por Palmer *et al* (2010)

^f TOTPAR 0-4h - Alívio total da dor num período de 4 horas, após a toma da primeira dose da terapêutica em estudo.

2.2.2. Associação ácido acetilsalicílico (AAS) e cafeína

A revisão sistemática (Derry *et al.*, 2014) já foi explicada na seção anterior. Para além do paracetamol foram incluídos outros analgésicos de interesse para o presente trabalho, como o ácido acetilsalicílico.

Dos vinte estudos incluídos, correspondendo a 15 artigos, apenas dois artigos, Forbes 1990 e Schachtel 1991 dizem respeito à avaliação da eficácia da associação de ácido acetilsalicílico com cafeína comparativamente com o ácido acetilsalicílico isoladamente (Tabela 10).

No estudo de Forbes *et al* a proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor (50% máx. PR) no subgrupo que tomou a associação foi de 26%, 17/66, versus 25% no grupo que tomou ácido acetilsalicílico (17/68).

Estudo	Patologia	Tratamento	Resultados	Participantes com resultados	Superioridade numérica	Efeitos adversos graves	Escala de Qualidade de Oxford
Forbes 1990	Extração do terceiro molar	(1) AAS 650 mg + Cafeína 65 mg, n = 66 (2) AAS 650 mg, n = 68	TOTPAR ^{0-6h g} (1) 6.8 (2) 6.57	≥ 50% máx. PR ^h (1) 17/66 (2) 17/68	Sim Nota: erosão > 10%	Não	Total = 4/5
Schachtel 1991	Amigdalite	(1) AAS 800 mg + Cafeína 64 mg, n = 70 (2) AAS 800 mg, n = 68	TOTPAR ^{0-2h i} (1) 6.3 (2) 4.7	Sem resultados utilizáveis	Sim	Não	Total = 4/5

Tabela 10: Associação AAS e cafeína: estudos incluídos por Derry *et al* (2014)

^g TOTPAR^{0-6h} - Alívio total da dor num período de 6 horas, após a toma da primeira dose da terapêutica em estudo.

^h ≥ 50% máx. PR – Alívio da dor em pelo menos 50%, após a toma da terapêutica em estudo.

ⁱ TOTPAR^{0-2h} - Alívio total da dor num período de 2 horas, após a toma da primeira dose da terapêutica em estudo.

2.2.3. Associação ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol e cafeína

Preencheram os critérios de inclusão quatro revisões sistemáticas (Anneken, Evers, & Husstedt, 2010; Bach *et al.*, 1998; Derry *et al.*, 2012, 2014; Diener, Gold, & Hagen, 2014). Apresenta-se seguidamente uma síntese das duas revisões mais recentes.

Nesta secção reportam-se os resultados de (Derry *et al.*, 2014) referentes à associação ácido acetilsalicílico, paracetamol e cafeína. Tal como já referido esta revisão constitui uma atualização de um trabalho prévio (Derry *et al.*, 2012), pelo que apenas a revisão mais recente será abordada.

Nesta revisão foi incluído somente um artigo (Diener *et al.*, 2005), com 980 participantes (Tabela 11).

No grupo de tratamento com a associação tripla, a proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor foi de 89%, o que significa que em 482 participantes, 429 sentiram pelo menos 50% de alívio da dor, após a toma da associação tripla.

No grupo de tratamento com a associação dupla, a proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor foi de 77%, o que significa que num total de 498 participantes que integraram este grupo, 383 sentiram pelo menos 50% de alívio da dor, após a toma da associação dupla. Os principais resultados obtidos com a realização deste estudo encontram-se apresentados na Tabela 11.

ID estudo	Diener 2005
Tipo de dor	Dor de cabeça do tipo tensional
Tratamento	(1) AAS 500 mg + Paracetamol 400 mg + Cafeína 100 mg, n = 482 (2) AAS 500 mg + Paracetamol 400 mg, n = 498
Resultados	Muito bom e Bom
Participantes com resultados	Muito bom - (1) 121/482 (2) 107/498 Muito bom ou bom - (1) 353/482 (2) 328/498
Superioridade numérica	Sim
Efeitos adversos	(1) 1/482 (2) 0/498

Tabela 11: Associação AAS, paracetamol e cafeína: estudos incluídos por Derry *et al* (2014)

3. Conclusão

3.1. Resumo dos principais resultados

A presente monografia tinha como objetivo resumir a evidência sobre eficácia e segurança da associação de cafeína com analgésicos, não sujeitos a receita médica, comercializados em Portugal.

A evidência apresentada é proveniente de essencialmente duas revisões sistemáticas Derry *et al.* (2014) e Palmer *et al.* (2010) não foram localizados estudos originais, publicados após agosto de 2014, e que obedecessem aos critérios de inclusão especificados.

Verificou-se que existe mais evidência experimental publicada para a associação paracetamol e cafeína (8 estudos nas revisões de Derry *et al.* e Palmer *et al.*), do que para as associações de AAS e cafeína, e AAS, paracetamol e cafeína (dois estudos e um estudo respetivamente). A maioria destes estudos são relativamente antigos, isto é publicados antes do ano de 2000, mas com uma boa qualidade metodológica e utilizam como medida de resultado de eficácia escalas padrão de medição da dor. Nos estudos que Derry *et al.* indicam que aguardam avaliação inclui-se o ensaio NCT02183688, um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, paralelo, cujos comparadores para a associação de AAS em baixa dose, paracetamol em baixa dose e cafeína incluem estes dois analgésicos, em dose idêntica, sem o adjuvante. A eventual publicação deste estudo aportará evidência adicional.

No estudo de Derry e colaboradores (2014) as doses de paracetamol variaram entre 500 mg e 2000 mg, enquanto as de cafeína variaram entre 50 mg e 260 mg. A proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor no grupo que recebeu paracetamol e cafeína foi 62% e no grupo que recebeu apenas o paracetamol 54%. E o NNT estimado foi 14 (8,8 a 32).

No estudo de Palmer e colaboradores (2010) concluíram que 65% dos participantes que utilizaram a associação paracetamol com cafeína obtiveram pelo menos 50% de alívio máximo da dor, versus em 57% no subgrupo do paracetamol. E o NNT foi de 14. No geral, a toma do paracetamol com a cafeína resultou num maior e mais precoce efeito analgésico, comparativamente com o paracetamol.

No estudo de Forbes *et al*, incluído na revisão de Derry *et al* (2014) a proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor foi de 26%, no subgrupo que tomou a associação de AAS e cafeína e no grupo que tomou ácido acetilsalicílico foi de 25%.

No estudo de Diener *et al* (2005), incluído na revisão de Derry e colaboradores (2014) a proporção de participantes com pelo menos 50% de alívio máximo da dor foi de 89%, no subgrupo que tomou a associação de AAS, paracetamol e cafeína e no grupo que tomou AAS e paracetamol foi 77%.

No global, as associações de analgésicos com cafeína foram mais eficazes no alívio da dor.

Apenas, em dois dos estudos incluídos, estudo Laska *et al*. (1983) – Estudo 3 e Winter (1983) não se verificou a existência de uma superioridade numérica da associação analgésico com cafeína vs. analgésico.

No que concerne à dose de cafeína utilizada nas várias associações, embora doses inferiores a 70 mg de cafeína tenham demonstrado superioridade numérica em todos os estudos apresentados, a representação gráfica da meta-análise (“forest plot”) para estes ensaios indica que o risco relativo encontrado não foi significativo (ou seja, a linha horizontal, correspondente ao intervalo de confiança atravessa a linha vertical, correspondente a um risco relativo de 1). A este respeito a meta-análise de Palmer *et al* não é útil, pois foram apenas incluídos estudos que testaram a associação paracetamol e cafeína na dose de 1000 mg mais 130 mg.

Um dos pontos fortes da presente monografia é a sua originalidade, pois até à data não se conhece nenhuma revisão sobre o papel da cafeína como adjuvante em analgésicos não

sujeitos a receita médica no contexto nacional. Todavia, este trabalho também apresenta várias limitações, nomeadamente relacionadas com o facto da pesquisa ter sido realizada apenas pela autora, podendo ter sido descartados ou omitidos artigos importantes. Deve ainda assim ser sublinhado que uma revisão de revisões sobre eficácia relativa dos analgésicos não sujeitos a receita médica, no tratamento da dor aguda pós-operatória, publicada em 2015 incluiu associação com outros analgésicos ou adjuvantes (como a cafeína), não tendo identificado estudos adicionais (Moore, Derry, Aldington, & Wiffen, 2015).

3.2. Considerações Metodológicas

Como já foi referido anteriormente, este trabalho baseou-se essencialmente em duas revisões sistemáticas. Uma das vantagens desta abordagem é dispensar a avaliação da qualidade da investigação primária, uma vez que esta já foi realizada. Outra das vantagens é a obtenção de resultados meta-analíticos, ultrapassando limitações inerentes a amostras de pequena dimensão, que podem não ser suficientes para evidenciar diferenças estatisticamente significativas na eficácia analgésica. Por exemplo, Derry *et al.* (2014) referem que individualmente muitas comparações demonstraram superioridade numérica, mas não significância estatística.

Existem recomendações metodológicas para a revisão de revisões. Por exemplo, Smith *et al.* (2011) explicam que a finalidade de uma revisão de revisões é identificar, avaliar a qualidade, resumir os resultados e discutir pontos fortes/limitações, de todas as revisões sistemáticas existentes na literatura sobre determinado tema, tendo sempre por base um plano metodológico estruturado e organizado. Adicionalmente elencam as várias etapas a que um trabalho desta natureza deve obedecer (Smith, Devane, Begley, & Clarke, 2011). No presente trabalho optou-se por dar menos ênfase à comparação das duas revisões sistemáticas, em prol de um maior ênfase nos estudos originais com pertinência para a realidade nacional, de forma a contextualizar os dados.

Tanto a revisão de Derry *et al.* (2014) como a de Palmer *et al.* (2010) incluíram apenas ensaios aleatorizados com dupla ocultação, isto é, nem os participantes nem os investigadores sabem qual o tratamento que cada participante está a receber. Este critério de inclusão confere validade acrescida aos resultados obtidos. A revisão sistemática de Hróbjartsson e colaboradores, sobre viés por falta de ocultação em ensaios clínicos com resultados reportados pelos doentes mostra nestas circunstâncias a diferença do efeito entre os dois grupos é mais marcada, ou seja, o efeito da intervenção é sobrevalorizado (Hróbjartsson, Emanuelsson, Thomsen, Hilden, & Brorson, 2014).

Uma das principais limitações da revisão de Derry *et al.* diz respeito à existência de inúmeros estudos não publicados e cujos dados não foram utilizados, suscitando dúvidas sobre a influência do viés de publicação. Por exemplo, estes autores referem que uma revisão sistemática prévia (Laska *et al.*, 1984), não identificada pela presente pesquisa, apenas quatro dos trinta estudos incluídos se encontravam publicados (Derry *et al.*, 2014). Considerando a globalidade dos estudos incluídos (n=4262), estes autores estimaram que a adição de cafeína confere um alívio da dor 5% a 10% superior em relação à toma do analgésico isoladamente, obtendo-se um NNT de cerca de 14 (Derry *et al.*, 2014). Os autores calcularam que a diferença entre grupos se manteria estatisticamente significativa, embora clinicamente menos relevante, se fossem adicionados 10000 participantes com o pressuposto de que não existia diferença entre grupos (analgésico e cafeína versus analgésico isoladamente). Este número de participantes corresponde aproximadamente aos ensaios não publicados que estes autores tinham conhecimento. Uma vez que existe evidência (Laska *et al.*, 1984) que em alguns destes estudos foi observado um efeito positivo da cafeína, é improvável que o viés de publicação altere a direção ou magnitude do resultado desta revisão (Derry *et al.*, 2014).

Uma das razões para excluir artigos no presente trabalho foi a existência de um comparador inapropriado. Por exemplo, a meta-análise de Diener *et al.* (2014) avaliou a eficácia da associação ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol e cafeína comparativamente ao paracetamol ou placebo no tratamento da cefaleia do tipo tensional (CTT) (Diener *et al.*, 2014). Com base em quatro ensaios aleatorizados e controlados, envolvendo 1900 participantes com CTT episódica, os autores concluíram que a associação tripla foi significativamente mais eficaz no tratamento da CTT, do que o

paracetamol ou o placebo, considerando a proporção de episódios sem dor 2 horas após a administração. Note-se, contudo, que a superioridade da associação AAS, paracetamol e cafeína em relação a estes comparadores nada permite inferir sobre o efeito da cafeína como adjuvante. A revisão de (Wenzel, Sarvis, & Krause, 2003), que avalia a eficácia de alguns MNSRM e associações comparativamente com o placebo no tratamento de episódios de enxaqueca, também não foi incluída neste trabalho, pois o comparador não obedece ao critério de inclusão definido (mesmas substâncias ativas e na mesma dose que na associação fixa com cafeína, utilizada(s) isoladamente).

Conforme descrito nos critérios de exclusão também não foram consideradas no presente trabalho revisões não sistemáticas. É o caso do estudo de Anneken *et al.* (2010), que incidiu sobre a segurança e eficácia da associação de AAS, paracetamol e cafeína para o tratamento da cefaleia idiopática (Anneken *et al.*, 2010). Não foram usados critérios explícitos de seleção e a qualidade dos artigos não foi avaliada, procedimentos obrigatórios numa revisão sistemática. Acresce que alguns dos estudos incluídos nesta revisão e com interesse para esta monografia diziam respeito a comparadores inapropriados (por exemplo, AAS 500 mg, paracetamol 500 mg, e cafeína 130 mg versus placebo ou AAS 250 mg, paracetamol 200 mg e cafeína 150 mg versus AAS 250 mg e paracetamol 250 mg) (Anneken *et al.*, 2010).

3.3. Discussão e interpretação dos resultados

Derry *et al.* (2014) procederam a uma análise de subgrupo com base na dose de cafeína utilizada (<70 mg, entre 70 e 150 mg e >150 mg), incluindo ensaios com outros analgésicos não considerados neste trabalho, como o ibuprofeno. No global foram utilizadas doses entre 50 e 260 mg; foi demonstrado um efeito estatisticamente significativo para doses de 100 mg ou mais de cafeína, independente do tipo de dor e do tipo de analgésico. A proporção absoluta de participantes que adicionalmente obtiveram pelo menos 50% de alívio da dor foi 6% para doses de 65 mg de cafeína, 8% para doses de cafeína entre 70 e 150 mg e 11% para doses de cafeína superiores a 150 mg. Considerando as doses de 65 a 200 mg não se observou um aumento do efeito adjuvante com o aumento da dose; tão pouco se verificou aumento da resposta quando a cafeína foi

utilizada em doses acima de 200 mg. Os autores desta meta-análise concluíram que não existe uma relação dose-resposta clara; em termos de intervalo de doses, para menos de 70 mg de cafeína o efeito analgésico incremental obtido não tem significado estatístico. Os autores não oferecem uma explicação que permita interpretar inequivocamente este achado, alvitrando que pode estar relacionado com questões metodológicas (dados limitados em combinação com uma pequena magnitude do efeito ou “effect size”, intervalo de dose estudado) ou com o mecanismo pelo qual a cafeína atua como adjuvante (Derry *et al.*, 2014).

O aporte de cafeína na dieta varia consideravelmente, mas estima-se que a maioria dos indivíduos tenha um consumo moderado (entre 100 e 400 mg por dia). Os efeitos indesejáveis da cafeína são bem conhecidos, sendo o nervosismo e tonturas apontados como comuns (Zhang, 2001). Na revisão de Derry *et al.* (2014) não foram identificados efeitos adversos graves diretamente relacionados com a associação cafeína e analgésico. Tal não é surpreendente, atendendo a que os estudos em que é administrada uma dose única de analgésico para o tratamento da dor aguda não têm geralmente potência estatística para avaliar a segurança e tolerabilidade e não fornecem dados sobre administrações repetidas.

No estudo de Palmer *et al.* (2010) não foi encontrada nenhuma evidência de que a cafeína associada ao paracetamol induz o metabolismo oxidativo e hepatotoxicidade do paracetamol (Palmer *et al.*, 2010).

Nas revisões de Bach *et al.* (1998) e Zhang (2001) foi avaliada a segurança de alguns analgésicos quando associados à cafeína. No entanto não foi encontrada nenhuma evidência de que as associações de analgésicos com cafeína estão associados à nefrotoxicidade (Bach *et al.*, 1998; Zhang, 2001).

Uma outra preocupação de segurança relativa à cafeína como adjuvante em analgésicos é a possibilidade de causar cefaleias em utilizações prolongadas.

Schramm *et al.* (2015) investigaram se o uso prolongado da associação de ácido acetilsalicílico com cafeína aumentava a frequência de episódios de enxaqueca e cefaleia do tipo tensional (CTT), comparativamente com o ácido acetilsalicílico em monoterapia.

Trata-se de um estudo observacional longitudinal, realizado em três cidades alemãs entre 2003 e 2007 através de um inquérito, incluindo 509 participantes selecionados aleatoriamente (Schramm *et al.*, 2015).

A maioria dos participantes eram mulheres (56%) com idades compreendidas entre os 30 e os 54 anos e em média com 3 a 8 episódios de dor de cabeça por mês. Nos episódios de cefaleias a terapêutica dos participantes foi restrita ao AAS, à associação de AAS com cafeína ou nenhum analgésico. Entre o início e o fim do estudo a maioria dos participantes (n=230) usou o AAS, 219 participantes não usaram qualquer tipo de analgésico e apenas 60 participantes utilizaram a associação de AAS com cafeína. Não se verificou um aumento na frequência de cefaleias nos participantes que tomaram a associação comparativamente ao AAS em monoterapia. Talvez a maior limitação do estudo seja o facto de não ter sido controlado o consumo de cafeína na dieta dos participantes, o que pode enviesar os resultados, especialmente no grupo que apenas tomou o ácido acetilsalicílico. Nas suas conclusões estes autores referem que não está comprovado que o uso regular de analgésicos simples, triptanos, associações de analgésicos com cafeína aumente o risco de desenvolver cefaleia crónica (Schramm *et al.*, 2015).

Gaul *et al.* (2016) avaliaram a eficácia analgésica e tolerabilidade da associação de AAS, paracetamol e cafeína no tratamento de episódios de enxaqueca e CTT, através de um estudo observacional em 164 farmácias alemãs, realizado entre outubro de 2013 e março de 2014. Todos os utentes que se dirigiram a uma destas farmácias, neste período de tempo para adquirir uma das duas associações: 250 mg de AAS + 200 mg paracetamol + 50 mg de cafeína ou a associação de 250 mg AAS + 250 mg paracetamol + 50 mg cafeína, foram convidados a preencher um questionário (Gaul, Gräter, & Weiser, 2016).

O estudo contou com 1302 participações, mas somente 1298 participantes preencheram corretamente o questionário e puderam integrar o estudo. Após a análise dos questionários, 1284 participantes descreveram que no último mês tiveram em média cinco dias ($5,4 \pm 5,5$), com algum tipo de dor. A intensidade da dor registada, antes da ingestão da medicação em estudo foi em média ($5,6 \pm 1,7$), numa escala de 0 a 10, para participantes com CTT e ($6,8 \pm 1,6$), para participantes com enxaqueca (Gaul *et al.*, 2016).

Relativamente às características da dor de cabeça e possíveis sintomas associados, 26,5% dos participantes com CTT caracterizaram a sua dor como pulsátil, assim como a mesma percentagem de participantes com enxaqueca referiram uma sensação de aperto e peso na cabeça. Por outro lado, 91,2% dos participantes com enxaqueca afirmaram que a intensidade da sua dor aumentou quando realizaram algum esforço físico, o mesmo sucedeu com 53% dos participantes com CTT. Sintomas como náuseas, fotofobia e fonofobia estiveram presentes em episódios de enxaqueca de 95,6% dos participantes e em episódios de CTT de apenas 10,4% dos participantes. Desta forma, pode afirmar-se que esta foi a característica que mais distinguiu um episódio de enxaqueca de um episódio de CTT. Em relação à eficácia da medicação usada, a proporção de participantes com CTT e enxaqueca, com alívio da dor 30 minutos após a toma da associação AAS, paracetamol e cafeína foi de 74% e 55%, nos participantes que tomaram AAS e paracetamol. É importante referir que os participantes que tomaram estas associações pela primeira vez (29%) sentiram um alívio mais rápido da dor (15 minutos), do que os participantes que já tinham tomado esta medicação anteriormente. No entanto, 30 minutos após a toma da medicação, já não havia qualquer diferença entre os grupos. A avaliação qualitativa da eficácia destas associações foi “muito boa” no tratamento de pacientes com CTT e “boa” no tratamento de pacientes com enxaqueca. No entanto, 90% dos participantes que tomaram a associação pela primeira vez consideraram que a sua eficácia foi “boa” enquanto os participantes que já tinham tomado anteriormente acharam que a eficácia foi “muito boa”, sendo a tolerabilidade semelhante (Gaul *et al.*, 2016).

3.4. Implicações para a prática

Existe também evidência da eficácia da associação de cafeína com outros analgésicos, como o ibuprofeno e o diclofenac (Derry *et al.*, 2014). Mais recentemente, a associação de ibuprofeno 200 mg e cafeína 100 mg obteve um dos mais favoráveis NNT para alívio de pelo menos 50% da dor, contra placebo, bem como uma das mais elevadas taxas de sucesso (Moore *et al.* 2015). Esta é portanto uma lacuna no mercado dos MNSRM que importa colmatar, aumentando o arsenal terapêutico à disposição dos farmacêuticos e consumidores.

Em Portugal, três dos sete MNSRM comercializados com associações de cafeína (medicamentos D, E e G) apresentam na sua formulação 65 mg desta substância. Para estes medicamentos as posologias aprovadas incluem a recomendação da toma de um a dois comprimidos, com intervalos variáveis. Caso seja tomado apenas um comprimido a dose de cafeína é inferior à mínima recomendada, para que se verifique eficácia da cafeína como adjuvante em analgésicos (100 mg). Em medicamentos que contêm apenas 20 mg ou 30 mg de cafeína não é possível atingir doses eficazes, como adjuvante analgésico respeitando a posologia aprovada. Deste modo, um aspeto que carece de reflexão é a evidência subjacente à aprovação de medicamentos com doses de cafeína que aparentemente não têm qualquer benefício. Face ao elevado número de ensaios não publicados pode-se especular que terão sido fornecidos estudos não publicados aquando do pedido de autorização de introdução de mercado destes medicamentos.

À luz dos dados recentes sobre eficácia de várias doses de cafeína como adjuvante analgésico (Derry *et al.*, 2014) devem ser privilegiados medicamentos que aportem 100 ou mais mg de cafeína por toma.

4. Bibliografia

- Andersen, A., Holstein, B. E., Due, P., & Hansen, E. H. (2009). Medicine use for headache in adolescence predicts medicine use for headache in young adulthood. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(7), 619–623. <http://doi.org/10.1002/pds>
- Anneken, K., Evers, S., & Husstedt, I. W. (2010). Efficacy of fixed combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine in the treatment of idiopathic headache: A review. *European Journal of Neurology*, 17(4), 534–e25. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02922.x>
- Asseray, N., Ballereau, F., Trombert-Paviot, B., Bouget, J., Foucher, N., Renaud, B., ... Queneau, P. (2013). Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: A cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Safety*, 36(12), 1159–1168. <http://doi.org/10.1007/s40264-013-0114-y>
- Bach, P. H., Berndt, W. O., Delzell, E., Dubach, U., Finn, W. F., Fox, J. M., ... Williams, G. (1998). A safety assessment of fixed combinations of acetaminophen and acetylsalicylic acid, coformulated with caffeine. *Renal Failure*, 20(6), 749–762. <http://doi.org/10.3109/08860229809045173>
- Bennadi, D. (2014). Self-medication: A current challenge. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5(1), 19–23. <http://doi.org/10.4103/0976-0105.128253>
- Benowitz, N. L. (1990). Clinical Pharmacology of Caffeine. *Annual Review of Medicine*, 41(1), 277–288. <http://doi.org/10.1146/annurev.me.41.020190.001425>
- Casanova, M. A. R. (2011). Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica - Requisitos regulamentares e análise da evolução do Mercado, 1–71.
- Cooper, R. J. (2013). Over-the-counter medicine abuse - a review of the literature. *Journal of Substance Use*, 18(2), 82–107. <http://doi.org/10.3109/14659891.2011.615002>
- Cruz, P. S., Caramona, M., & Guerreiro, M. P. (2015). Uma reflexão sobre a automedicação e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica em Portugal. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 7(2), 83–90.
- Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto (2005).
- Deliberação n.º 25/CD/2015 de 18 de Fevereiro (2015). Lisboa: INFARMED

- Derry, C. J., Derry, S., & Moore, R. A. (2012). Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults (Review). *The Cochrane Library*. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009281.pub3>
- Derry, C. J., Derry, S., & Moore, R. A. (2014). Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults (Review). *The Cochrane Library*. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009281.pub3>
- Despacho n.º 17690/2007* de 23 de Julho (2007).
- Diener, H., Gold, M., & Hagen, M. (2014). Use of a fixed combination of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine compared with acetaminophen alone in episodic tension-type headache: meta-analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover studies. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 1–10. <http://doi.org/10.1186/1129-2377-15-76>
- Estatuto do medicamento*, decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de agosto (2006).
- Fielding, S., Porteous, T., Ferguson, J., Maskrey, V., Blyth, A., Paudyal, V., ... Watson, M. C. (2015). Estimating the burden of minor ailment consultations in general practices and emergency departments through retrospective review of routine data in North East Scotland. *Family Practice*, 32(2), 165–172. <http://doi.org/10.1093/fampra/cmz003>
- Gaul, C., Gräter, H., & Weiser, T. (2016). Results from a pharmacy-based patient survey on the use of a fixed combination analgesic containing acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine by self-diagnosing and self-treating patients. *SpringerPlus*, 5(1), 1–8. <http://doi.org/10.1186/s40064-016-2369-0>
- Gilbert, A., Rao, D., & Quintrell, N. (2006). A review of pharmaceutical scheduling processes in six countries and the effect on consumer access to medicines. *International Journal of Pharmacy Practice*, 14(2), 95–104. <http://doi.org/10.1211/ijpp.14.2.0003>
- Gonçalves, E., Marcelo, A., Vilão, S., Aranda, J., & Martins, A. P. (2016). Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia em Portugal. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 8(2), 123–134.
- Gonçalves, E., Marcelo, A., Vilão, S., da Silva, J. A., & Martins, A. P. (2016). Non-prescription medicinal products dispensed exclusively in the pharmacy: an underused access opportunity in Portugal? *Drugs & Therapy Perspectives*, 32(11), 488–498. <http://doi.org/10.1007/s40267-016-0336-z>

- Gualano, M. R., Bert, F., Passi, S., Stillo, M., Galis, V., Manzoli, L., & Siliquini, R. (2014). Use of self-medication among adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Public Health*, 25(3), 444–450. <http://doi.org/10.1093/eurpub/cku207>
- Hróbjartsson, A., Emanuelsson, F., Thomsen, A. S. S., Hilden, J., & Brorson, S. (2014). Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *International Journal of Epidemiology*, 43(4), 1272–1283. <http://doi.org/10.1093/ije/dyu115>
- INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2007. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2007
- INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2008. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2008
- INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2009. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2009
- INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2010. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/Tab

INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2011. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2011

INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2012. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2012

INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2013. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2013

INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2014. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2014

INFARMED I.P. Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro dezembro 2015. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2015

INFARMED I.P. Monitorização Trimestral das Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias (MNSRM) janeiro junho 2016. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/VENDAS_MNSRM/2016

- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, *17*(1), 1–12. [http://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](http://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Jerez-Roig, J., Medeiros, L. F., Silva, V. A., Bezerra, C. L., Cavalcante, L. A., Piuvezam, G., & Souza, D. L. (2014). Prevalence of Self-Medication and Associated Factors in an Elderly Population: A Systematic Review. *Drugs & Aging*, *31*(12), 883–896. <http://doi.org/10.1007/s40266-014-0217-x>
- Kable, A. K., Pich, J., & Maslin-Prothero, S. E. (2012). A structured approach to documenting a search strategy for publication: A 12 step guideline for authors. *Nurse Education Today*, *32*(8), 878–886. <http://doi.org/10.1016/j.nedt.2012.02.022>
- Laska, E. M., Sunshine, A., Mueller, F., Elvers, W. B., Siegel, C., & Rubin, A. (1984). Caffeine as an Analgesic Adjuvant. *Jama*, *251*(13), 1711–1718. <http://doi.org/10.1001/jama.1984.03340370043028>
- Martins, A. P., Gonçalves, E., Marcelo, A., Vilão, S., & Aranda, J. (2016). Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia em Portugal : Uma Oportunidade de Acesso Sub-Aproveitada? *Acta Médica Portuguesa*, *29*(9), 542–548.
- Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., & Wiffen, P. J. (2015). Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, *9*(11). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>
- Organização Mundial de Saúde (2000). *Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication*. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>
- Palmer, H., Graham, G., Williams, K., & Day, R. (2010). A risk-benefit assessment of paracetamol (acetaminophen) combined with caffeine. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *11*(6), 951–65. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00867.x>
- Paudyal, V., Watson, M. C., Sach, T., Porteous, T., Bond, C. M., Wright, D. J., ... Holland, R. (2013). Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers?. A systematic review. *The British Journal of General Practice*, *63*(612), e472–e481. <http://doi.org/10.3399/bjgp13X669194>

- Pereira Guerreiro, M., & Figueiredo, S. (2013). Abertura e Funcionamento de um Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica. In M. Pereira Guerreiro & A. A. Fernandes (Eds.), *Deontologia e Legislação Farmacêutica*. Lidel.
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana Enfermagem*, *15*(3), 2–5. <http://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Hasford, J., Rottenkolber, D., Farker, K., Drewelow, B., ... Thürmann, P. (2014). Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study. *Drug Safety*, *37*(4), 225–235. <http://doi.org/10.1007/s40264-014-0141-3>
- Schramm, S. H., Moebus, S., Kugumcu, M. O., Geisel, M. H., Obermann, M., Yoon, M.-S., ... Katsarava, Z. (2015). Use of aspirin combinations with caffeine and increasing headache frequency : a prospective population-based study. *Pain Journal*, *156*(9), 1747–1754. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000239>
- Shehnaz, S. I., Agarwal, A. K., & Khan, N. (2014). A systematic review of self-medication practices among adolescents. *The Journal of Adolescent Health : Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, *55*(4), 467–83. <http://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.07.001>
- Sirois, J., & Ferreri, S. (2013). OTC combination products in pharmacist-assisted self-care. Retrieved August 22, 2016, from <https://www.pharmacist.com/otc-combination-products-pharmacist-assisted-self-care>
- Smith, V., Devane, D., Begley, C. M., & Clarke, M. (2011). Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Medical Research Methodology*, *11*(1), 1–7. <http://doi.org/10.1186/1471-2288-11-15>
- Wenzel, R. G., Sarvis, C. a, & Krause, M. L. (2003). Over-the-counter drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. *Pharmacotherapy*, *23*(4), 494–505. <http://doi.org/10.1592/phco.23.4.494.32124>
- Zhang, W. Y. (2001). A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Safety*, *24*(15), 1127–1142. <http://doi.org/10.2165/00002018-200124150-00004>

Zhang, W. Y., & Li Wan Po, A. (1996). Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain--a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 21(4), 261–282. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1996.tb01148.x>

5. Anexos

Esta tabela foi adaptada da lista de DCIs identificadas pelo INFARMED, I.P. como MNSRM-DEF e respetivos Protocolos de Dispensa.

DCI	Dosagem	Indicações e outras condições de dispensa exclusiva em farmácia
Paracetamol + Codeína + Buclizina	500 mg + 8 mg + 6,25 mg	Administração oral Indicações terapêuticas: tratamento profilático e sintomático de enxaquecas, incluindo as crises de cefaleias, náuseas e vômitos
Cianocobalamina	1 mg	Administração oral Indicações terapêuticas: prevenção e tratamento de estados carenciais de vitamina B12
Ácido salicílico + Fluorouracilo	100 mg/ml + 5 mg/ml	Uso externo Indicações terapêuticas: verrugas vulgares, verrugas juvenis planas, verrugas plantares e verrugas seborreicas
Lidocaína + Prilocaína	25 mg/g + 25 mg/g	Uso externo Indicações terapêuticas: anestesia tópica
Amorolfina	50 mg/ml	Uso cutâneo Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores
Ibuprofeno	400 mg	Administração oral Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular, dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dores menstruais) febre e sintomas de constipação e gripe
Hidrocortisona	—	Uso externo Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto
Pancreatina	—	Administração oral Tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina (quando existe diagnóstico prévio)

Macrogol e outras associações	—	Administração oral Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia
Ácido fusídico	—	Uso externo Infecção da pele localizada causada por micro-organismos sensíveis ao ácido fusídico
Brometo de butilescoploamina + Paracetamol	10 mg + 500 mg	Administração Oral Alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos transitórios e moderados do trato gastrointestinal; dismenorrea primária
Floroglucinol + Simeticone	62,23 mg + 133 mg	Administração oral Tratamento dos sintomas funcionais gastrointestinais, como flatulência, meteorismo, distensão abdominal, cólicas abdominais e diarreia; tratamento da sintomatologia da dispepsia funcional e do Síndrome do Intestino Irritável (SII)
Fluticasona	50 microgramas/dose	Administração nasal Prevenção e tratamento de rinite alérgica, em adultos
Picetoprofeno	18 mg/g creme 20 mg/g solução para pulverização cutânea	Uso externo Dor e inflamação ligeira a moderada de origem músculo-esquelética, reumática ou pós-traumática
Ulipristal	30 mg	Administração oral Contraceção de emergência até 120 horas (5 dias) após uma relação sexual não protegida ou em caso de falha do método contraceutivo

Tabela 1: MNSRM-DEF aprovados em Portugal