

Luís Guilherme Loureiro Albuquerque Antunes

2010160933

Aspirina versus Paracetamol no Tratamento de Cefaleias Primárias

Orientador: Prof. Dr. Francisco Batel

Universidade de Coimbra

Faculdade de Farmácia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Coimbra, 2015

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que desde o primeiro dia em que aqui entrei me recebeu e acolheu como parte de toda a estrutura desta casa.

Ao meu orientador Professor Doutor Francisco Batel pela sua disponibilidade para me aceitar com seu orientando e por me dar a liberdade necessária ao trabalho e aprendizagem.

Aos meus pais em especial, pelo esforço destes 5 anos, pela confiança, pela disponibilidade e por acreditarem sempre nas minhas capacidades, sem eles nada teria sido possível.

Aos meus irmãos João Miguel, José Pedro e João Gomes que sempre estiveram presentes, pelos risos, pelas brincadeiras e pela força para seguir em frente mesmo nos dias mais difíceis.

À Vanessa, pelos bons e maus momentos, mas sobretudo por aturar o meu humor e a minha ausência e me saber dar a força necessária.

À minha segunda família, aos irmãos e aos amigos que no fundo são eles com quem partilhamos mais este crescimento e nos ajudam a suportar os dias melhores e piores, mas estão lá sempre para nos darem força para alcançar os nossos objetivos.

Em resumo, a todos os que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste objetivo.

A todos, um enorme obrigado.

Declaração

Eu, Luís Guilherme Loureiro Albuquerque Antunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010160933, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de Setembro de 2015

Resumo

O presente trabalho pretende identificar qual dos dois fármacos mais usados no mundo, o paracetamol e a aspirina, é o mais eficaz e mais seguro para o tratamento farmacológico das cefaleias primárias.

As cefaleias primárias são das principais causas de mal-estar nas sociedades ocidentais, foram consideradas pela OMS como umas das causas de perda de qualidade de vida. Assim, é imperativo saber qual o fármaco que nos permite recuperar essa qualidade de vida, ao mesmo tempo que não pomos em causa a nossa saúde e o equilíbrio do nosso organismo.

Também para os profissionais de saúde é importante saber qual a melhor opção, para assim conseguirem fornecer ao doente que nos chega qual a solução mais rápida, eficaz e segura para conseguirem recuperar a qualidade de vida perdida com as cefaleias.

Palavras-chave: Cefaleia, Aspirina, Paracetamol, Acetaminofeno

Abstract

This work intends to identify which of the two drugs most used in the world, paracetamol and aspirin, is the most effective and safest for the pharmacological treatment of primary headache.

The primary headache disorders are a major cause of discommodity in Western societies, they were considered by WHO as one of the causes of loss of quality of life. It is therefore imperative to know what the drug that allows us to recover this quality of life, while we do not put in question our health and balance of our body.

Also for health professionals is important to know what the best option to get well provide the patient arrives in which the fastest, effective and safe solution to get regain lost quality of life with the headaches.

Keywords: Headaches, Aspirin, Paracetamol, Acetaminofen

Índice

Resumo	4
Abstract.....	5
Índice	6
Índice de Tabelas.....	7
Índice de Ilustrações.....	7
Abreviaturas, siglas e símbolos	8
Introdução	9
Cefaleias	11
Cefaleias Primárias.....	11
Cefaleia de Tensão	12
Enxaqueca.....	13
Cefaleia por Abuso Medicamentoso	15
Cefaleia em Salvas.....	16
Tratamento das Cefaleias Primárias	17
Aspirina	18
Paracetamol.....	19
Aspirina versus Paracetamol no Tratamento das Cefaleias Primárias	20
Conclusão	23
Bibliografia	24

Índice de Tabelas

Tabela 1- Critérios ICHD-3	11
Tabela 2 - Interações Farmacocinéticas.....	18

Índice de Ilustrações

Ilustração 1 - Síntese do Ácido Acetilsalicílico	18
Ilustração 2 - Síntese do Paracetamol	19

Abreviaturas, siglas e símbolos

EU – European Union (União Europeia)

ECTS – European Credit Transfer and Accumulation System (Sistema Europeu de Acumulação e Transferência de Créditos)

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

IHS – International Headache Society (Sociedade Internacional de Cefaleias)

ICHD – International Classification of Headache Disorders (Classificação Internacional das Cefaleias)

TTH – Tension-type Headache (Cefaleia de Tensão)

AINE's – Anti-inflamatórios não esteroides

OMS – Organização Mundial de Saúde

MAO – Monoamina Oxidase

IMAO – Inibição de Monoamina Oxidase

COX – Ciclo-oxigenase

SNC – Sistema Nervoso Central

5-HT – Serotonina

Introdução

Hoje em dia as cefaleias, mais conhecidas por dor de cabeça, são um dos maiores problemas das sociedades ocidentais, para além de diminuírem a qualidade de vida das pessoas que afetam, também diminuem a produtividade e muitas vezes obrigam a uma cessação total de todas as atividades que costumamos realizar diariamente.

Por isso é imperativo que existam formas de combater este problema cada vez mais recorrente, principalmente devido aos problemas de *stress* e ansiedade que são hoje comuns desde as idades mais novas.

Hoje em dia existem diferentes fármacos, que associados a uma terapêutica não farmacológica podem auxiliar no tratamento e resolução destes problemas. Assim, fármacos como o ácido acetilsalicílico (Aspirina) e o paracetamol estão hoje há distância de todas as pessoas, e por isso, apesar de serem considerados seguros, devem ser alvo de um conhecimento por parte de todos aqueles que os usam e irão usar.

A automedicação é hoje uma realidade com um panorama enorme, a crise económico-financeira também ajuda a esta situação e por isso os profissionais de saúde tornam-se parte responsável nesta decisão de cada um de comprar medicação sem a prescrição do médico.

É necessário que o profissional de saúde tenha por isso argumentos e objetivos concretos quando vai indicar ou aconselhar um medicamento. Sendo o paracetamol e a aspirina dos mais vendidos em Portugal e no Mundo é imperativo conhecer um pouco mais sobre eles.

O objetivo deste trabalho é saber, não só, qual o fármaco mais eficaz no tratamento das cefaleias primárias, como por exemplo as cefaleias de tensão e a enxaqueca, mas também qual o mais seguro.

Não devemos esquecer que nem sempre o mais eficaz é o mais seguro e muitas vezes devemos criar ligação com os dois e conhece-los suficientemente bem para saber em que situações devemos ou não usar cada um deles.

A idade, o estado fisiopatológico de cada doente e o historial farmacológico de cada doente devem ser analisados de forma a permitir uma correta resolução do problema atual, neste caso as cefaleias, sem descurar o tratamento diário que o doente já faz.

Em suma, este trabalho quer esclarecer não só as dúvidas que eu próprio encontrei ao longo do meu estágio em farmácia comunitária, mas também o que percebi que os meus colegas e doentes tinham como dúvidas e não certezas, pois uma das coisas mais importante na saúde é sabermos o que fazemos e porque fazemos. Apesar de serem dois fármacos muito usados, são poucas as pessoas que sabem o que receitar quando se trata de uma cefaleia e muitas vezes chegamos lá pelo simples facto de experimentar e ver qual funciona melhor.

Box 1. ICHD-3 definitions: TTH, migraine (without aura) and cluster headache.

Infrequent TTH

- A. At least 10 episodes of headache occurring on <1 day/month (<12 days/year) and fulfilling criteria B–D.
- B. Lasting from 30 minutes to 7 days.
- C. ≥2 of the following four characteristics:
 - > bilateral location
 - > pressing or tightening (non-pulsating) quality
 - > mild or moderate intensity
 - > not aggravated by routine physical activity.
- D. Both of the following:
 - > no nausea or vomiting
 - > no more than one of photophobia or phonophobia.
- E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

Migraine without aura

- A. At least five attacks fulfilling criteria B–D.
- B. Headache attacks lasting 4–72 hours (untreated or unsuccessfully treated).
- C. Headache has ≥2 of the following characteristics:
 - > unilateral location
 - > pulsating quality
 - > moderate or severe pain intensity
 - > aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (eg walking, climbing stairs).
- D. During headache ≥1 of the following:
 - > nausea and/or vomiting
 - > photophobia and phonophobia.
- E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

Cluster headache

- A. At least five attacks fulfilling criteria B–D.
- B. Severe or very severe unilateral orbital, supraorbital and/or temporal pain lasting 15–180 minutes (when untreated).
- C. Either or both of the following:
 - > ≥1 of the following ipsilateral symptoms or signs:
 - > conjunctival injection and/or lacrimation
 - > nasal congestion and/or rhinorrhoea
 - > eyelid oedema
 - > forehead and facial sweating
 - > forehead and facial flushing
 - > sensation of fullness in the ear
 - > miosis and/or ptosis
 - > a sense of restlessness or agitation.
- D. Frequency from 1/2 day to 8/day for more than half the time when active.
- E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders-3; TTH – tension-type headache.

Tabela 1- Critérios ICHD-3

Cefaleias

Cefaleia é o nome comum atribuído a uma dor localizada na cabeça ou na região cervical. As suas causas são múltiplas e o seu aparecimento é comum o que levou a OMS a incluir a dor de cabeça entre os dez primeiros lugares de todas as doenças conhecidas do mundo.

Existem três grupos principais de cefaleias, sendo classificadas como cefaleias primárias, secundárias e nevralgias. As Cefaleias Primárias são caracterizadas por não ter nenhuma doença ou causa subjacente, ou seja, a doença é a própria dor de cabeça. Por outro lado as Cefaleias Secundárias são caracterizadas por ter como causa uma doença, ou seja, a dor de cabeça é um sintoma de outro problema. Por fim, as Nevralgias são dores de cabeça que têm na sua origem a inflamação dos nervos ou do pescoço. A *International Headache Society (IHS)* publica e atualiza a Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD) que engloba todos os tipos de cefaleias bem como obter um diagnóstico preciso e fundamentado (WEATHERALL, 2015).

Cefaleias Primárias

De acordo com a IHS as Cefaleias Primárias são cerca de 90% das cefaleias totais. Na sua gênese está a própria dor de cabeça não traduzindo ou expressando outro problema de saúde. O tratamento das Cefaleias Primárias é muito complexo pois, regra geral, são recorrentes e incuráveis podendo provocar incapacidade e diminuição da qualidade de vida. No entanto não esquecer que apesar de serem incuráveis têm tratamento, que na maior

parte das vezes é eficaz e permite recuperar a qualidade de vida perdida. Existem diferentes tipos de Cefaleias Primárias sendo os exemplos mais comuns Cefaleias de Tensão (TTH), Enxaqueca e Cefaleias em Salvas. No quadro apresentado podemos ver os critérios ICHD-3, publicados em Janeiro de 2013, para as Cefaleias de Tensão (TTH), Enxaqueca sem Aura (Migrane without Aura) e Cefaleias em Salva (Cluster Headache).

Cefaleia de Tensão

A Cefaleia de Tensão é a forma mais comum de cefaleia, estima-se que cerca de 30 a 80% da população tenha Cefaleias de Tensão episódicas. Este tipo de cefaleia não é grave, e afeta tanto adultos como crianças, sendo mais frequente nas mulheres que nos homens. A duração das crises pode ir de 30 minutos até várias horas e a frequência varia de pessoa para pessoa e até na mesma pessoa podendo ser pontual ou recorrente, quando ocorrem mais de 15 dias durante um mês estamos perante uma Cefaleia de Tensão Crónica enquadrando-se nas Cefaleias Crónicas Diárias e que requerem um acompanhamento e tratamento especializado.

As **causas** parecem ser muitas e diferenciadas, sendo que a dor provém de uma contração exagerada dos músculos da cabeça e do pescoço. Todavia, existem fatores que facilmente desencadeiam uma Cefaleia de Tensão. Entre eles encontram-se as alterações emocionais, ansiedade ou *stress*, e as alterações físicas, relacionadas com a postura que se adota ao longo do dia ou a falta de repouso.

Geralmente os **sintomas** limitam-se a uma pressão ligeira a moderada, bilateral, não pulsátil, de intensidade variável e que não se agrava com a atividade. Caracteriza-se por se iniciar na região posterior da cabeça e pescoço podendo irradiar-se para outras regiões. Sensibilidade à luz, a ruídos fortes e perda de apetite são outros sintomas que podem estar associados às Cefaleias de Tensão.

Na Cefaleia de Tensão Crónica podem ocorrer alterações dos padrões de sono, perda de peso, tonturas, náuseas, dificuldade de concentração, fadiga continuada e cefaleia recorrente em períodos específicos do dia, o que não ocorre quando as Cefaleias de Tensão Episódica.

No **tratamento** da Cefaleia de Tensão Episódica recorre-se, normalmente, a analgésicos, como o paracetamol, a aspirina ou outros AINE's. Juntamente com o tratamento farmacológico é aconselhável repouso e relaxamento.

No tratamento da Cefaleia de Tensão Crónica é aconselhável recorrer ao aconselhamento médico de forma a identificar e a controlar a origem da cefaleia. Neste tipo de cefaleias o tratamento farmacológico tem dois objetivos. Por um lado, eliminar os sintomas associados às crises e, por outro lado, reduzir a frequência e gravidade das crises (tratamento profilático).

Ter em atenção que, a toma continuada de analgésicos na tentativa de tratar cefaleias recorrentes pode deixar de ter efeito, levando a uma Cefaleia por Abuso Medicamentoso.

Enxaqueca

A Enxaqueca é a cefaleia primária mais conhecida. Considerada pela OMS como uma das causas de mais anos vividos com incapacidade. Esta doença crónica é incurável e incapacitante tornou-se um problema de saúde pública, principalmente nos países desenvolvidos, que diminui a qualidade de vida de uma grande parte da população. As crises podem ir de algumas horas a vários dias e a intensidade é variável não só de pessoa para pessoa mas também dentro da própria crise. É mais comum nos adultos, principalmente nas mulheres, mas também pode iniciar-se na infância ou adolescência, a partir dos 40 anos torna-se rara. Estima-se que uma em cada dez pessoas sofre de Enxaqueca.

As **causas** ainda são mal conhecidas mas a dor deve-se a uma afeção das partes do cérebro que processam a dor e as sensações associada a uma dilatação dos vasos sanguíneos. Uma das aparentes causas é a genética pois foram identificados genes associados à ocorrência de Enxaqueca e a probabilidade vir a sofrer desta doença é superior em famílias onde já existem elementos afetados por esta. No entanto, apesar de não estarem completamente definidas as causas da Enxaqueca existem fatores que influenciam e contribuem para o desencadear e agravar das crises, entre eles encontram-se os fatores emocionais (stress e ansiedade), alterações do padrão do sono, alterações ambientais (alterações climáticas), alterações alimentares (ingestão de álcool, chocolate e citrinos, entre outros) e fatores hormonais (fase menstrual e os próprios contraceptivos hormonais).

As crises de Enxaqueca dividem-se em quatro fases, não sendo obrigatório a ocorrência de todas durante uma crise. Assim, os **sintomas** variam consoante a fase em que a crise se encontra.

A *fase premonitória* é a primeira e ocorre antes mesmo do aparecimento dos sintomas específicos da Enxaqueca, podem assim existir alterações do comportamento, tonturas ou perturbações da visão, cansaço e dores musculares ou mesmo alteração dos padrões alimentares. Cerca de 50% das pessoas que têm Enxaqueca conseguem identificar esta fase.

A *fase da aura* é a seguinte e caracteriza-se por um sinal do cérebro que afeta principalmente a visão (cintilação e manchas), pode também afetar o sistema sensorial e causar dormência nos membros e dificuldade em falar. Apenas 15% das pessoas que têm Enxaqueca.

A *fase da cefaleia* é a mais problemática e incomodativa podendo durar de algumas horas a até dois dias. Caracteriza-se por uma dor de cabeça forte, em geral unilateral, intensa e latejante. Acompanha-se frequentemente por enjoo, perda de apetite, intolerância à luz e aos ruídos. A dor pode aumentar com os movimentos bruscos e aliviar com o repouso e o descanso.

A *fase de resolução* é a quarta e a última fase de uma crise de Enxaqueca e caracteriza-se pelo desaparecimento da cefaleia mas os sintomas como a sensibilidade à luz, o cansaço e a dificuldade de concentração podem permanecer.

No **tratamento** da Enxaqueca temos que separar o tratamento farmacológico do tratamento não farmacológico de forma a conseguir uma otimização do tratamento das crises.

Do ponto de vista farmacológico temos dois tipos, sendo o primeiro, o tratamento das crises ou tratamento sintomático em que o objetivo é interromper os sintomas da crise de forma a recuperar o estado normal. É o segundo, o tratamento profilático realizado durante um período de tempo mais longo com a finalidade de diminuir a frequência, duração e intensidade das crises, bem como aumentar a eficácia dos tratamentos durante a crise.

Do ponto de vista não farmacológico devemos fazer os possíveis para evitar os fatores que desencadeiam crises. Assim, os doentes devem evitar bebidas alcoólicas e estimulantes, cumprir um padrão horário regular de descanso e refeições, controlar as

fontes de *stress* e ansiedade e evitar o consumo de medicamentos que promovem o aparecimento de crises (ex: contraceptivos orais).

No tratamento de Enxaqueca recorre-se, normalmente, a analgésicos, como o paracetamol, a aspirina ou outros AINE's. Sendo que em muitos casos poderão não ser suficientes. Ter em atenção que, a toma continuada de analgésicos na tentativa de tratar cefaleias recorrentes pode deixar de ter efeito, levando a uma Cefaleia por Abuso Medicamentoso.

Cefaleia por Abuso Medicamentoso

A Cefaleia por Abuso de Medicamentos é uma cefaleia que ocorre 15 ou mais dias, consecutivos ou não, dum mês durante mais de 3 meses. É causada pela toma frequente e abusiva de certos medicamentos.

A Cefaleia por Abuso Medicamentoso é a terceira cefaleia mais comum e atinge principalmente adultos entre os 30 e 40 anos.

A **causa** da Cefaleia por Abuso Medicamentoso é a toma excessivamente frequente e prolongada de medicamentos, muitas vezes desenvolvem-se em consequência do tratamento de cefaleias de tensão ou enxaquecas com medicamentos extensamente usados como o paracetamol e a aspirina, entre outros.

Normalmente, quem tem Cefaleias por Abuso Medicamentoso têm crises cada vez mais frequentes de cefaleias, o que leva à toma mais frequente de medicamentos. Assim, é provável que esta cefaleia ocorra devido a uma habituação do organismo ao medicamento, como consequência da toma frequente e de um efeito cada vez menor. Ou seja, o medicamento deixa de ter ação no organismo.

O **sintoma** mais comum e descrito é uma dor de cabeça opressiva e cada vez mais frequente que tende a ser mais grave durante a manhã e após exercício físico.

O **tratamento** desta cefaleia faz-se através da interrupção, abrupta ou progressiva, da toma do medicamento que a provoca. Ao interromper os medicamentos pode existir um agravamento dos sintomas, bem como algum mal-estar, dificuldades em dormir e enjoos.

Progressivamente os sintomas tendem a desaparecer e as cefaleias adquirem o perfil habitual.

Este tratamento deve ser realizado com o acompanhamento médico de forma a determinar a forma mais adequada da interrupção do medicamento que causou o problema e, também, de forma a prescrever um novo medicamento, para combater as cefaleias decorrentes da interrupção do medicamento.

Cefaleia em Salvas

A Cefaleia em Salvas é o nome que se dá a crises de curta duração de dor unilateral muito intensa na cabeça, geralmente no olho ou à sua volta. Repetem-se uma ou várias vezes ao dia, agrupadas em salvas, que duram semanas a meses separadas por períodos de ausência de doença.

Esta cefaleia pode ser episódica ou crônica. As episódicas são as mais comuns e têm como característica a manifestação diária com uma dada periodicidade ao longo de seis a doze semanas, intervaladas por períodos livres de dor. As crônicas são raras e caracterizam-se por manifestações diárias sem períodos livres de dor. Têm uma duração inferior a um mês.

A Cefaleia em Salvas é cerca de 5 vezes mais prevalente nos homens que nas mulheres. Afeta três em cada mil pessoas.

As **causas** não são conhecidas, mas há fatores que desencadeiam este tipo de cefaleia como por exemplo o tabaco, o álcool, a alteração de padrões de sono e alguns medicamentos. Existem dados que permitem criar uma relação genética no aparecimento de Cefaleias em Salvas.

Na Cefaleia em Salvas não existem **sintomas** premonitórios. A dor tende a ser muito intensa, unilateral, com localização no olho, sobre este ou na região temporal. Geralmente ocorre sempre do mesmo lado e sempre è mesma hora. Podem ser tão intensas que chegam a acordar os doentes de um sono profundo.

O **tratamento** necessita da intervenção médica, visto que, os analgésicos comuns não têm efeito neste tipo de cefaleias. Evitar os fatores desencadeadores permite uma diminuição da frequência das crises.

Tratamento das Cefaleias Primárias

O tratamento das Cefaleias Primárias varia consoante o tipo de cefaleia. Mas, no geral, o tratamento divide-se em não farmacológico e farmacológico.

Quanto ao tratamento não farmacológico, o doente deve ter em atenção o repouso, a cessação das atividades que estava a desenvolver, o afastamento de fontes de luminosidade e ruído intensos, bem como a colocação de compressas frias nas têmporas.

Quanto ao tratamento farmacológico, devemos ter em atenção a existência de náuseas ou vômitos, caso existam deve-se aconselhar a toma de metoclopramida ou domperidona. Nos outros casos temos que avaliar a intensidade da dor, dividindo-se por três categorias: dor fraca, dor moderada e dor forte.

Na maior parte dos casos, o tratamento farmacológico das cefaleias é por automedicação e os fármacos mais utilizados são o paracetamol, a aspirina e outros AINE's.

A automedicação deve-se na maior parte dos casos ao facto de os doentes acharem que a cefaleia é uma doença de natureza leve, ou seja, não muito preocupante, e da automedicação ser fácil e efetivo na maior parte dos casos. No entanto, os doentes tendem a automedicar-se com medicamentos anteriormente prescritos pelos seus profissionais de saúde.

Não esquecer que ao realizar o tratamento farmacológico das cefaleias, principalmente recorrendo à automedicação, estamos a inserir medicamentos específicos que podem interagir com todos os outros medicamentos que tomamos diariamente. Assim, devemos ter em atenção as interações farmacológicas entre os diversos medicamentos de forma a toma-los de forma correta sem afetar a efetividade dos medicamentos que tomamos habitualmente.

Os profissionais de saúde devem ser, por isso, os primeiros a alertar para o facto, principalmente quando se vendem medicamentos sem receita médica onde o doente pode não conhecer o medicamento que está a comprar e as possíveis consequências da sua toma face às suas condições fisiopatológicas. Na tabela apresentada na página seguinte podemos observar algumas das interações farmacológicas mais comuns (WEATHERALL, 2015).

A nível farmacocinético		
Absorção		
Gastrocinéticos*	Analgésicos	Aumento da absorção do analgésico
Distribuição		
Antiinflamatórios não esteróides	Antidiabéticos ou anticoagulantes orais	Diminuição da glicémia ou hemorragia
Lítio	Fenotiazinas	Potenciação dos efeitos do lítio (poderá ser também uma interacção farmacodinâmica)
Metabolização		
Antibióticos macrólidos	Dihidroergotamina (DHE) / Ergotamina	Inibição do metabolismo da DHE ou da ergotamina (vasoconstrição excessiva)
Eliminação		
Inibidores da MAO (IMAO)	Antidepressivos	Aumento do efeito do IMAO
IMAO	Triptanos	Diminuição do metabolismo dos triptanos
Lítio	Diuréticos (excepto acetazolamida)	Potenciação dos efeitos do lítio
A nível farmacodinâmico		
Bloqueadores beta	Ergotamina	Vasoconstrição excessiva
Bloqueadores beta	Verapamil ou diltiazem	Aumento da depressão cardíaca
Metoclopramida	Neurolépticos	Potenciação do efeito dos neurolépticos
Metoclopramida/domperidona	Anticolinérgicos	Inibição de efeitos gastrocinéticos da metoclopramida/domp
Metoclopramida/domperidona	Antiparkinsonícos	Diminuição do efeito dos antiparkinsonícos

* Metoclopramida, domperidona

Tabela 2 - Interações Farmacocinéticas

Aspirina

O Ácido Acetilsalicílico é um fármaco muito utilizado nos dias de hoje e muito eficaz no tratamento de diferentes patologias. Estão associadas a este fármaco diferentes funções, no geral, anti-inflamatórias, antipiréticas, analgésicas e antiplaquetares.

É o princípio ativo de um dos medicamentos mais usados no Mundo, a Aspirina e por isso muitos estudos referem especificamente o uso da Aspirina e não do Ácido Acetilsalicílico.

O Ácido Acetilsalicílico é sintetizado artificialmente, o processo de síntese está esquematizado na imagem seguinte.

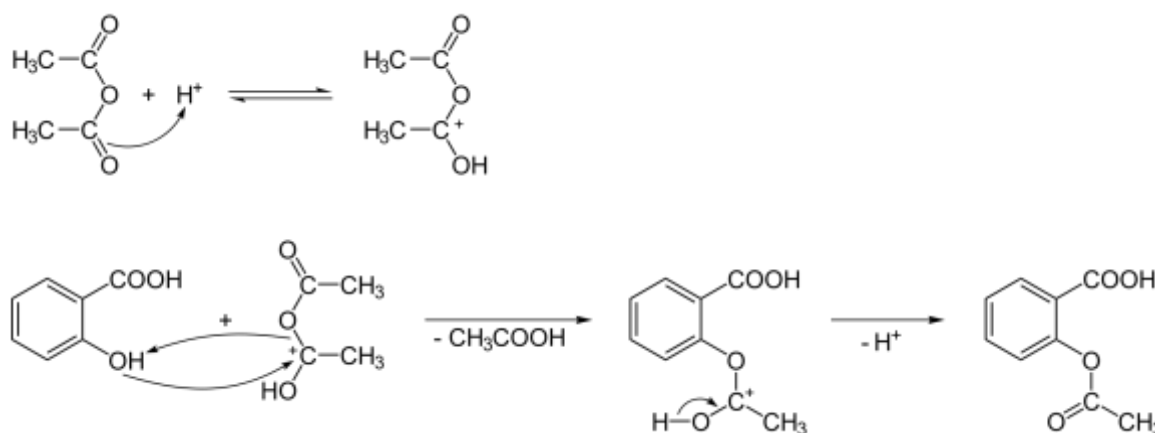


Ilustração I- Síntese do Ácido Acetilsalicílico

O Ácido Acetilsalicílico, anti-inflamatório não esteroide, atua pela inibição inespecífica da COX através da acetilação irreversível da enzima. Assim inibe a formação de prostaglandinas e tromboxanos. O efeito antipirético é devido à inibição da formação da prostaglandina E2, esta prostaglandina é responsável pela ativação do centro nervoso regulador da temperatura corporal. O efeito analgésico deve-se à inibição da formação de prostaglandinas a nível periférico, aquando da inflamação. O efeito anti-inflamatório deve-se não só à inibição dos prostanoides mas também dos radicais livres produzidos durante o processo inflamatório. Por fim, o efeito antiplaquetar deve-se à inibição do tromboxano A2, responsável pela ativação das plaquetas e agregação plaquetar.

O principal efeito adverso do ácido acetilsalicílico é a inibição da COX-I presente no estômago e responsável pela produção de prostanoides, mediadores na proteção da mucosa gástrica.

O Ácido Acetilsalicílico é contraindicado nos doentes com dengue, risco de hemorragia fatal, úlcera péptica, hemofilia, trombocitopenia e reação severa de sensibilidade induzida pelo ácido acetilsalicílico.

Nas crianças com menos de 12 anos deve ser evitado o seu uso devido ao risco de Síndrome de Reye.

Paracetamol

O Paracetamol é um fármaco com propriedades analgésicas e antipiréticas. Nas doses terapêuticas, o paracetamol não afeta a mucosa gástrica, não altera a coagulação sanguínea e não causa nefropatias.

O Paracetamol é sintetizado a partir do *p*-aminofenol, conforme ilustra a imagem seguinte.

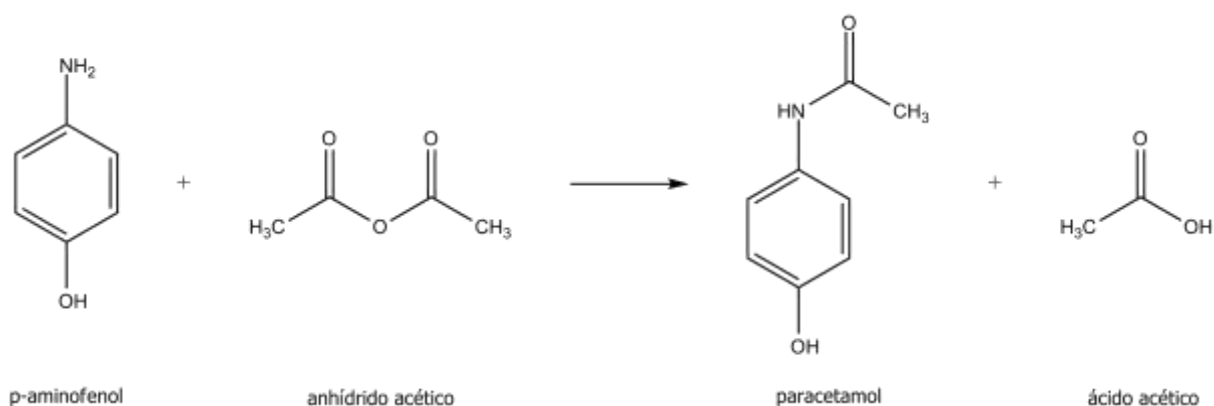


Ilustração 2 - Síntese do Paracetamol

Apesar de ser um dos fármacos mais usados do Mundo, o seu mecanismo ativo não é bem conhecido. Assim, existem quatro mecanismos propostos que tentam explicar a ação do paracetamol. Um deles é a inibição da prostaglandina H sintetase ao nível do SNC, diminuindo assim a transformação do ácido araquidónico em prostaglandinas. Outro dos mecanismos propostos é a interação com os recetores canabinóides levando há não ativação dos nociceptores. Por outro lado acredita-se também que o paracetamol atua por interação com os recetores serotoninérgicos potenciando a ação da serotonina (5-HT). Por fim, é também proposto um modelo no qual o paracetamol inibe a óxido nítrico sintetase de forma que o NO, neurotransmissor responsável pela ampliação da atividade nociceptiva neuronal, não seja produzindo, diminuindo assim a percepção da dor.

Apesar de o paracetamol ser um fármaco considerado seguro, sendo por isso, largamente prescrito e usado, é necessário tomar precauções. A FDA considera que “o risco de lesão no fígado ocorre principalmente quando doentes tomam múltiplas doses, de uma vez, de medicamentos que contêm paracetamol e excedem a dose máxima de 4 gramas/dia” e que “a maioria dos casos de lesão grave no fígado ocorreram em doentes que tomaram uma dose maior que a prescrita ao longo de 24 horas, ou tomaram mais do que um medicamento contendo paracetamol, ou, ainda, ingeriram bebidas alcoólicas no mesmo período em que tomavam medicamentos contendo paracetamol.”

Aspirina versus Paracetamol no Tratamento das Cefaleias Primárias

Ao longo dos anos foram realizados inúmeros estudos de forma a perceber qual o fármaco mais eficaz para combater a dor, e ao mesmo tempo para ter o mínimo de efeitos adversos possíveis. Dois dos fármacos mais seguros e mais utilizados do Mundo no combate à dor são o Ácido Acetilsalicílico, na sua maioria vendido como Aspirina, e o Paracetamol. Ambos os fármacos são considerados seguros e por isso, na maior parte do Mundo, o seu acesso é facultado sem recurso a prescrição.

Assim, qual será o fármaco mais correto para se utilizar nas situações de cefaleias? Não existe uma resposta certa, segundo vários estudos entre os quais o de (GATOULIS, et al., 2012) a aspirina e o paracetamol têm perfis de eficácia no controlo da dor semelhantes, mesmo assim, o mesmo estudo refere que a aspirina, fármaco que atua de forma periférica (o paracetamol, atua a nível central), possui vantagens significativas na diminuição da dor no caso de cefaleias de tensão, isto deve-se à sua ação anti-inflamatória, visto que na maior

parte das vezes uma cefaleia implica um processo inflamatório local, daí o facto de no local onde se situa a dor de cabeça a temperatura corporal ser ligeiramente maior. E da sua ação local, que permite uma ação local, nos recetores, de forma, a que o sinal deixe de ser propagado em direção ao SNC.

Também no caso da Enxaqueca podemos chegar à conclusão através da análise dos artigos de revisão de (DERRY, et al., 2013) e (KIRTHI, et al., 2013) que a aspirina é mais eficaz que o paracetamol no tratamento da enxaqueca, isto deve-se ao facto de na génese da enxaqueca estarem processos inflamatórios entre os quais os que levam à dilatação dos vasos sanguíneos e o *stress*, um processo complexo que leva a múltiplas reações inflamatórias entre outras ao longo do organismo.

O mesmo estudo também nos alerta para o facto de neste tipo de cefaleias as náuseas e vómitos serem sintomas comuns, daí que a utilização de um antiemético poderá ser bastante útil, não só pelo facto de aliviar as náuseas e os vómitos, mas porque se tivermos estes sintomas a absorção dos fármacos por via oral está comprometida, podendo em algumas das vezes existir a toma de medicamentos sem qualquer efeito pois a extensão da sua absorção é muito pequena ou nula. Assim, ao tomarmos um medicamento antiemético estamos a aumentar a absorção dos medicamentos e por consequência o aumento da eficácia do tratamento. Por consequência da toma de antieméticos podemos tomar partido dos seus efeitos secundários e associar o tratamento farmacológico com o não farmacológico, pois a sonolência é um dos efeitos secundários mais comuns dos antieméticos e o sono é um fator que ajuda à resolução da cefaleia.

Em suma, a aspirina é o fármaco mais eficaz na resolução de cefaleias, entre as quais as de tensão e as enxaquecas, devido à circunstância de associar a atividade analgésica com a atividade anti-inflamatória.

Apesar desta conclusão, segundo (PERNEGER, et al., 1994), o paracetamol é um fármaco mais seguro, visto que a aspirina tem diversas contraindicações entre as quais os doentes que possuem dengue, úlcera péptica, hemofilia, trombocitopenia e reação severa de sensibilidade induzida pelo ácido acetilsalicílico. Mais importante ainda, como diz (Tratamento das Cefaleias, 2002), a aspirina não deve ser usada em crianças com idades inferiores a 12 anos devido ao risco de causar Síndrome de Reye.

Todas estas contraindicações fizeram e fazem do paracetamol um fármaco muito usado para o tratamento da dor, em especial nas cefaleias. Isto deve-se ao facto de o paracetamol ter uma ação ao nível central, ou seja, o paracetamol atua pela via do SNC, e

por isso não vai influenciar nenhuma das vias de produção de prostaglandinas nem COX's responsáveis pela manutenção de mucosas, nem as vias de produção de tromboxanos, que vão afetar de forma negativa os processos de coagulação.

A sociedade tem por isso no paracetamol uma relação eficácia/segurança muito elevada como refere (COOPER, 1981). Isso faz com que o fármaco seja mais usado que a aspirina no combate da dor, incluindo as cefaleias.

Comum a todos os estudos foi o facto de os sistemas de granulados e liofilizados serem mais rápidos e eficazes no que diz respeito à absorção e aos níveis de fármaco na corrente sanguínea, relativamente aos sistemas de comprimidos e supositórios.

Conclusão

A grande vantagem da aspirina é associar a sua ação analgésica com a ação anti-inflamatória, o que no caso das cefaleias, que tantas vezes são desencadeadas por processos inflamatórios locais, é uma vantagem que permite a resolução rápida e eficaz da dor.

Mesmo assim, é preciso ter cuidado na utilização da aspirina, por exemplo com as crianças, mas sobretudo com aquilo que não se sabe e muitas vezes é difícil de saber, ou seja, doentes com úlceras gástricas e hemofílicos. Acontece o mesmo na gravidez, onde a utilização do paracetamol é preferível ao uso da aspirina.

O paracetamol é o fármaco mais seguro para a utilização no tratamento das cefaleias primárias, por isso, quando nos surge a dúvida de qual fármaco que devemos aconselhar, o melhor é o paracetamol pois o rácio benefício/risco é o melhor.

Não esquecer que o paracetamol não deve ser usado por parte de alcoólicos ou insuficientes hepáticos, nessas circunstâncias é preferível aconselhar a aspirina ou outro AINE.

No fundo o profissional de saúde, inclusive o farmacêutico, tem duas ferramentas de combate às cefaleias. Cabe-lhe por isso o aconselhamento correto, fundamentado e por fim explicado ao doente, nunca esquecendo as medidas não farmacológicas. Essas são fundamentais para o bom funcionamento da terapêutica.

É importante salientar que a utilização de antieméticos quando existem náuseas e vômitos permite uma absorção melhorada do fármaco e ao mesmo tempo uma ação farmacológica mais rápida e eficaz.

Concluindo, a aspirina é o melhor fármaco para tratar as cefaleias em pessoas saudáveis e adultas. O paracetamol é o melhor fármaco para tratar as cefaleias em pessoas doentes, grávidas e crianças.

Bibliografia

Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. [Online] Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. [Citação: 30 de 7 de 2015.] <http://www.aped-dor.com>.

BENDTSEN, L, et al. 2009. *Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: Second edition.* International Headache Society. Reino Unido : SAGE, 2009. pp. 1-16.

COOPER, Stephen A. 1981. Comparative Analgesic Efficacies of Aspirin and Acetaminophen. *JAMA Internal Medicine.* 3, 1981, Vol. 141.

DERRY e MOORE. 2013. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2013, Vol. 4.

GATOULIS, Sergio C., VOELKER, Michael e FISHER, Matt. 2012. Assessment of the Efficacy and Safety Profiles of Aspirin and Acetaminophen With Codeine: Results From 2 Randomized Controlled Trials in Individuals With Tension-Type Headache and Postoperative Dental Pain. *Clinical Therapeutics, Vol. 34, No. 1.* Janeiro de 2012, pp. 138-148.

KIRTHI, DERRY e MOORE. 2013. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2013, Vol. 4.

LECCHIA, Marzia, et al. 2014. Pharmacokinetics and safety of a new aspirin formulation for the acute treatment of primary headaches. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2014.

LIPTON, Richard B., et al. 1998. Efficacy and Safety of Acetaminophen, Aspirin, and Caffeine in Alleviating Migraine Headache Pain Three Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurology.* 2, 1998, Vol. 55.

LODER, Elizabeth e RIZZOLI, Paul. 2008. Tension-type headache. *BMJ, Vol. 336.* 12 de Janeiro de 2008, pp. 88-92.

PERNEGER, Thomas V., WHELTON, Paul K. e KLAG, Michael J. 1994. Risk of Kidney Failure Associated with the use of Acetaminophen, Aspirin and Nonsteroidal

Antiinflammatory Drugs. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 331, No. 25. 1994, pp. 1675-1679.

RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA CEFALÉIAS. MONTEIRO, José, et al. 2014. Portugal : Sociedade Portuguesa de Neurologia e Sociedade Portuguesa de Cefaleias, 2014, Vol. I PARTE. CEFALÉIAS PRIMÁRIAS.

SHIVAMURTHY, Shwetha, MANCHUKONDA, Ravishankar e GURAPPANAVAR, Deepika. 2015. Evaluation of analgesic self-medication pattern among under-graduate medical students of Adichunchanagiri Institute of Medical Sciences, BG Nagar, Karnataka: a cross-sectional questionnaire-base study. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, Vol. 4, No. 3. Maio-Junho de 2015, pp. 438-441.

Tratamento das Cefaleias. GHERPELLI, José Luiz Dias. 2002. 2002, *Jornal de Pediatria*, Sociedade Brasileira de Pediatria.

WEATHERALL, Mark W. 2015. Drug therapy in headache. *Clinical Medicine*, Vol. 15, No. 3. 2015, pp. 273-279.