

Codeína Fosfato (P344/98)

Analgésico e antitussígeno

CAS: 41444-62-6

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Peso Molecular: 406,37

Fator de correção: não se aplica

Fator de umidade: não se aplica

Fator de equivalência: não se aplica

USO ORAL

A codeína é um analgésico opióide e antitussígeno. A codeína é um medicamento analgésico que age nos receptores μ -opiáceos predominantemente através do seu metabólito ativo morfina, que é formado quase que exclusivamente pela enzima geneticamente polimórfica 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6). A codeína também se liga fracamente aos receptores κ , que mediam a analgesia, miose e sedação. Os principais efeitos da codeína são no sistema nervoso central (SNC). É um medicamento agonista opiáceo, com baixa afinidade pelo receptor opiáceo. A codeína assemelha-se à morfina em possuir ações analgésicas, antitussígenas e antidiarreicas. Particularmente em combinação com outros analgésicos, como o paracetamol, mostra-se eficaz na dor nociceptiva aguda.

Propriedades

- Analgésico derivado do ópio, usado para o alívio da dor moderada .

Mecanismo de ação

Os analgésicos opióides ligam-se aos receptores estereoespecíficos em vários sítios do SNC para alterar processos que afetam tanto a percepção da dor como a resposta emocional à mesma. Embora não tenham sido determinados completamente os sítios precisos ou os mecanismos de ação, as alterações na liberação de vários neurotransmissores dos nervos aferentes sensitivos aos estímulos da dor podem ser responsáveis pelos efeitos analgésicos.

A codeína é metabolizada por O- e N-desmetilação no fígado em morfina, norcodeína e outros metabólitos incluindo normorfina e hidrocodona. Aproximadamente 50% sofre metabolismo pré-sistêmico no intestino e fígado. O metabolismo para morfina é mediado pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, que mostra polimorfismo genético. Uma proporção significativa da população é de metabolizadores fracos ou rápidos de codeína devido a diferenças genéticas no metabolismo. Como consequência, eles apresentam efeitos analgésicos opióides ou eventos adversos imprevisíveis. A etnia é um fator na ocorrência de variabilidade de CYP2D6. Pacientes que são metabolizadores fracos (PMs) de CYP2D6 possuem uma deficiência ou são completamente desprovidos desta enzima e não irão obter efeito adequado. Aproximadamente 6 a 10% dos caucasianos, 0,5 a 1% dos chineses, japoneses e hispânicos, 1% dos árabes e 3% dos afro-americanos são metabolizadores fracos. Metabolizadores ultrarrápidos convertem codeína em morfina mais rápida e completamente. Em metabolizadores ultrarrápidos (UMs), há um risco aumentado de desenvolver efeitos colaterais de toxicidade opióide mesmo em doses baixas. Sintomas gerais de toxicidade opióide incluem depressão do estado mental, hipoventilação, miose e hipoperistaltismo. A prevalência da presença deste genótipo de CYP2D6 varia e é estimada em 0,5 a 2% em asiáticos; 1 a 10% em caucasianos; 3 a 6,5% em afro-americanos; e 16 a 29% nos africanos do Norte, etíopes e árabes.

A codeína entra nos tecidos rapidamente e se concentra nos rins, pulmões, fígado e baço. A codeína é menos de 10% ligada à proteína com um Vd entre 3 a 4 L/kg.

A codeína e seus metabólitos ativos, como morfina, são excretados quase que totalmente pelos rins, principalmente como conjugados com ácido glicurônico. Apenas 3% a 16% da dose de codeína administrada, seja de maneira isolada ou com paracetamol, são excretada não metabolizada na urina. O $T_{1/2}$ para 30 mg e 60 mg de codeína é 1,5 a 2,2 h e 2,1 a 4,5 h, respectivamente. Para codeína administrada com paracetamol, o $T_{1/2}$ é semelhante ao de codeína isolada. No entanto, em um estudo de pacientes em hemodiálise, o $T_{1/2}$ médio foi de $13 \pm 3,3$ h em comparação com indivíduos saudáveis no estudo com $T_{1/2}$ de $4,5 \pm 0,8$ h.

Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorados cuidadosamente devido ao possível acúmulo do medicamento e do metabólito. A codeína possui uma depuração sistêmica relatada de 265-850 mL/min. e a sua depuração ao ser administrada com paracetamol é de 291 mL/min. Embora nenhuma recomendação específica de administração esteja disponível para pacientes com disfunção hepática, doses menores e intervalos de dose prolongados devem ser considerados para se evitar acúmulo do medicamento.



Sugestões de dosagem/ Concentração usual

Administração oral para adultos: A dosagem para adultos é usualmente de 10 a 30 mg diários para obtenção do efeito analgésico.

Antitussígeno: de 20 a 60mg diários.

O limite de administração é de até 120mg/dia.

Administração oral para crianças:

O uso de codeína para obtenção analgésica em crianças prematuras ou recém-nascidas, não é recomendado. Para crianças maiores a dose deve ser de 0,5 mg/kg/peso corporal ou 15 mg/m² de superfície corporal a cada 4 a 6 horas, para obtenção de ação analgésica.

Indicações e aplicações

A codeína é um analgésico derivado do ópio, usado para o alívio da dor moderada.

Informações de Segurança

A codeína atravessa a placenta. Recém-nascidos que foram expostos à codeína no útero podem desenvolver síndrome de abstinência (síndrome de abstinência neonatal) após o parto. Infarto cerebral foi relatado neste contexto.

Lactação

Em doses recomendadas, a codeína e seus metabólitos ativos estão presentes no leite materno em concentrações muito baixas. Em mulheres com metabolismo normal de codeína (atividade normal de CYP2D6), a quantidade de codeína secretada no leite materno é baixa e dependente da dose. Apesar do uso comum dos produtos contendo codeína para tratar a dor pós-parto, relatos de eventos adversos em lactentes são raros. No entanto, algumas mulheres são metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Estas mulheres atingem níveis séricos maiores do que os esperados do metabólito ativo da codeína, morfina, levando a níveis maiores do que os esperados de morfina no leite materno e altos níveis séricos de morfina potencialmente perigosos nos bebês amamentados. Ocorreram mortes em lactentes que foram expostos a altos níveis de morfina no leite materno, pois suas mães eram metabolizadoras ultrarrápidas de codeína. Portanto, o uso materno de codeína pode potencialmente levar a reações adversas graves, incluindo morte, em lactentes. A codeína é contraindicada em mulheres amamentando. Se os sintomas de toxicidade por opióide se desenvolverem na mãe ou lactente, todos os medicamentos contendo codeína devem ser interrompidos e analgésicos não-opioides devem ser prescritos como alternativa.

Reações adversas

Com mais frequência podem ocorrer constipação e sonolência.

São também relatados embora em menor frequência os seguintes efeitos colaterais:

- Reações alérgicas como erupção na pele e inchaço da face.
- Depressão respiratória, broncoespasmo, edema e espasmo da laringe.
- Estimulação do SNC paradoxal, especialmente em crianças.
- Confusão podendo incluir sensação de despersonalização ou irregularidade.
- Alteração na pulsação.
- Liberação da histamina, havendo diminuição da pressão arterial, aumento da pulsação, face avermelhada, espiração ofegante.
- Efeito antidiurético, havendo necessidade de atenção médica somente se for de modo contínuo e incômodo.
- Visão dupla ou nublada ou outras formas de visão.
- Secura da boca.
- Sensação geral de desconforto.
- Hipotensão.
- Perda de apetite.
- Náuseas e vômitos, sendo mais frequente nas primeiras doses.
- Vermelhidão, inchaço, dor, queimadura no local da injeção.
- Espasmo uretral.
- Tontura, sensação de desmaio.
- Falsa sensação de bem estar.

Raramente ocorrem efeitos colaterais como: convulsão, alucinações, depressão mental, rigidez muscular especialmente músculo respiratório, paralisia do ílio, espasmo biliar, perda do controle dos músculos do movimento, perturbação do sono, pesadelo.

As síndromes de abstinência são menos graves que as produzidas por analgésicos opioides agonistas mais fortes.



Contraindicações

É contraindicado em casos de diarreia associada à colite pseudomembranosa causada por cefalosporina, lincomicina ou penicilina. Em casos de diarreia causada por envenenamento uma vez que a codeína diminui a eliminação do material tóxico, prolongando a diarreia.

É contraindicado em pacientes alérgicos a codeína ou outros opióides.

Nos casos de depressão respiratória, especialmente em presença de cianose e excessiva secreção brônquica. É contraindicado quando há dependência a drogas, inclusive alcoolismo; instabilidade emocional ou tentativa de suicídio, condições onde há aumento da depressão intracraniana, arritmia cardíaca, convulsão, função hepática ou renal prejudicada, inflamação intestinal, hipertrofia ou obstrução prostática, hipotireoidismo, cirurgia recente do trato intestinal ou urinário.

A segurança e a eficácia da administração de Codeína em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foi estabelecida e, portanto, seu uso não é recomendado.

Pacientes idosos são mais susceptíveis a efeito de depressão respiratória, pois metabolizam e eliminam o medicamento de forma mais lenta.

Para estes pacientes são recomendadas baixas doses ou longo intervalo entre as doses. Pacientes idosos geralmente com hipertrofia ou obstrução prostática e enfraquecimento da função renal, apresentam retenção urinária quando fazem uso de analgésico opióide.

Interações medicamentosas

Os efeitos depressores da codeína são potencializados pela administração concomitante de outros depressores de SNC como o álcool, sedativos, anti-histamínicos ou drogas psicotrópicas (IMAO e antidepressivos tricíclicos).

Recomendações farmacotécnicas

Excipientes compatíveis: polividona, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, metabissulfito de sódio, estearato de magnésio.

Este medicamento só pode ser dispensado com retenção de receita.

Medicamento pertencente à Portaria 344/98.

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo do produto.

Referências bibliográficas

BATISTUZZO, J.A; ITAYA, M; ETO, Y. Formulário Médico-Farmacêutico. São Paulo/SP:Tecnopress, 4ª Ed. 2011

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12639402016&pIdAnexo=3107714 – último acesso: 18/05/2017.

<http://www.bulas.med.br/p/bulas-de-medicamentos/bula/7219/codein+30mg+c+30cps.htm> – último acesso: 18/05/2017

Última atualização: 25/07/2019.

