



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Nota Técnica N° 91 /2012

Brasília, janeiro de 2012.

Princípio Ativo: **paracetamol + codeína**

Nomes Comerciais¹: **Tylex®, Codex®, Vicodil®, Paco®, paracetamol + fosfato de codeína.**

Medicamento de Referência: Tylex®.

Medicamentos Similares: Codex®, Vicodil®, Paco®.

Medicamentos Genéricos: paracetamol + fosfato de codeína.

Sumário

1. O que é a associação paracetamol + codeína?.....	2
---	---

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?..... 3
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED? 3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica? 4
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o paracetamol + codeína? 5
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?..... 6
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento? 8

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a associação paracetamol + codeína?

O paracetamol + fosfato de codeína é uma associação em dose fixa, uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica, presente nos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. Esta associação combina os efeitos analgésicos de uma substância química com ação central, a codeína, com os do paracetamol, com uma ação predominantemente periférica.

O paracetamol é um analgésico não opióide, não salicilato e antipirético.

O fosfato de codeína é um analgésico narcótico e antitussígeno².

Sua forma de apresentação é comprimido nas concentrações 500+30 mg ou 500+7,5 mg.

² Disponível em: <http://www.ebulas.com.br/sites/default/files/TylerProfissional.pdf#zoom=125>. Acesso em: 10/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. A associação contendo **7,5 mg** de codeína é indicada para o alívio de **dores de intensidade leve**.
2. A associação contendo **30 mg** de codeína é indicada para o alívio de **dores de grau moderado a intenso**, como nas decorrentes de traumatismo (entorses, luxações, contusões, distensões, fraturas), pós-operatório, pós extração dentária, neuralgia, lombalgia, dores de origem articular e condições similares.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED³.

³ Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/hY_bUoMwGfSfxQfo5BclTC_ThBlx5aBtOdwppCnIkBKUjMz4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMdbiiAeGPhgAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-

EME_kmHqGy1kUtPvk69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0lD32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNjshiz2t-

_kyZ3164ErdbRfEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsfl24uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos++comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.

Acesso em: 14/05/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Uma revisão sistemática realizada por Craen et al., 1996, para avaliar se a adição de codeína à terapia com paracetamol tem um efeito analgésico aditivo e a segurança dessas combinações, concluiu que **era pequena a diferença do efeito analgésico** entre a combinação e o paracetamol só. Nos estudos multidoso **a proporção de pacientes que relataram um efeito colateral foi significativamente maior entre os que usavam a combinação de paracetamol mais codeína**. Para alívio da dor ocasional uma combinação paracetamol e codeína pode ser apropriada, mas **o uso repetido aumenta a ocorrência de efeitos colaterais**⁴.

Uma revisão sistemática realizada por Nauta et al., 2009, comparou a eficácia e segurança entre antiinflamatórios não esteróides e a associação entre paracetamol mais codeína. **Não houve diferença na redução da dor entre pacientes tratados com anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) em comparação com pacientes que receberam paracetamol mais codeína** (oito ensaios). Este resultado não dependeu do tipo de AINE utilizado. **Incidência de eventos adversos foi menor com AINEs em comparação com o paracetamol mais codeína** (quatro ensaios). A conclusão dos autores foi de que os **AINEs parecem ter uma melhor relação risco-benefício em comparação com o paracetamol mais codeína para o controle da dor pós-parto**⁵.

Revisão sistemática realizada por Laurence et al., 2011, concluiu que uma única dose de **paracetamol fornece analgesia eficaz** para cerca de metade dos pacientes com dor aguda pós-operatória, por um período de cerca de quatro horas, e está associada com poucos, principalmente leves, eventos adversos⁶.

Uma revisão sistemática realizada por Zhang et al., 1996, concluiu que as evidências de superioridade no efeito analgésico das **combinações** com paracetamol eram fracas e

⁴ de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ*. 1996 Aug 10;313(7053):321-5.

⁵ NautaM, LandsmeerML, KorenG, . Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *American Journal of Surgery* 2009;198(2) :256-261.

⁶ Toms Laurence, McQuay Henry J, Derry Sheena, Moore R Andrew. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, 2011, Issue 12, Art. No. CD004602. DOI: 10.1002/14651858.CD004602.pub1



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

provavelmente não clinicamente significativos. Há **alguma** evidência que 60 mg de codeína contribui para o efeito analgésico do paracetamol, mas **isso não se traduz necessariamente em um aumento no número de pacientes que obtiverem moderado a excelente alívio da dor**⁷.

A meta-análise da revisão sistemática realizada por Ahmad et al., 1997, mostrou que, no modelo de dor dentária, os **AINEs** recomendados em odontologia podem ser mais eficazes do que a associação de paracetamol-codeína quando eles são prescritos em doses adequadas. Em particular, doses específicas das **AINEs** diflunisal, flurbiprofeno, **ibuprofeno** e cetorolaco são **mais eficazes para aliviar a dor do que a associação comumente prescrita de paracetamol mais codeína (60 mg)**⁸.

Uma revisão sistemática realizada por Moore et al., 2005, para determinar a prevalência de eventos adversos com a utilização de opióides na dor crônica não-maligna (CNMP), concluiu que a maioria dos pacientes em uso de opióides para dor crônica em experiências não-malignas, apresentaram pelo menos, um evento adverso, e que uma proporção significativa de pacientes pararam de usá-los devido a um evento adverso⁹.

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o paracetamol + codeína?

Segundo informe do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária de 25 de fevereiro de 2002, o **paracetamol é contra indicado**, mesmo nas doses habituais, para pacientes portadores de **quaisquer disfunções hepáticas** (hepatites causadas por vírus, alcoólicas ou cirrose), AIDS e doenças imunossupressoras. O vírus da Dengue, especialmente a forma hemorrágica da doença, provoca necrose do tecido hepático que pode evoluir em casos extremos, para a falência do órgão; e o paracetamol pode agravar este problema, pois, mesmo em pequenas doses, este fármaco agride a célula hepática e pode causar danos, principalmente se já se trata de um órgão comprometido. Por outro lado, **a superdosagem de paracetamol, por si**

⁷ ZhangW Y, Li Wan PoA, . Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 1996;21(4) :261-282.

⁸ AhmadN, GradH A, HaasD A, AronsonK J, JokovicA, LockerD, . The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. Anesthesia Progress 1997;44(4) :119-126.

⁹ MooreRA, McQuayH J, . Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. Arthritis Research and Therapy 2005;7(5) :R1046-R1051.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

só, implica em sofrimento agudo do fígado e pode causar a falência do órgão em poucas horas¹⁰.

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os efeitos colaterais mais frequentes observados incluem tontura, sedação, náusea e vômito. Estes efeitos se manifestam de forma mais proeminente em pacientes ambulatoriais do que em pacientes hospitalizados.

Também pode ocorrer em raros casos: euforia, disforia, constipação e prurido.

O paracetamol em doses maciças pode causar **hepatotoxicidade** em alguns pacientes.

Os sintomas iniciais que se seguem a uma dose com potencial hepatotóxico podem incluir: náusea, vômito, diaforese e mal estar geral. **Hipotensão arterial, arritmia cardíaca, icterícia, insuficiência renal e hepática também são observados¹.**

A codeína em superdosagem provoca **depressão respiratória**, sonolência progressiva, flacidez da musculatura esquelética, algumas vezes **bradicardia e hipotensão e nas formas mais graves pode determinar o colapso circulatório¹.**

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES¹

A codeína pode induzir dependência do tipo morfínico e portanto, apresenta potencial para provocar o hábito.

¹⁰ Disponível em :

[6](http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/farmacovigilancia/lut/p/c5/rZDLkqJAEEW_pT9grKwCqmCJgFQJLxsZEOIj0YUaEUF-fqxd9MRM7PqzOXJjM3UYZe3Wwex4_N7dg2mzNKUUZzw9a5zFwAny8AhM88Z740AVz24us_ONCPAcJWFQJ_Nc4-dp2A15sAKL5sWqCkOOQa47hzzBG7ygFOY-q56cYT2NYsdDrqtCLYqv3TivEZvBcuDMRuxZ EyXOMzTW-weB4IdeDp-HVLLD06TFcbJM3NEZsagn_baewEShGiVAmCZJIBFZe5myb0n-cukXh3-UDmjb23qP1hj-comKndsDL7kERAWU8FxlKJzquifTPR_F_5R17fvMUoZYFnBkixTLKnovVIDZvRiMEWRR2VP9x_A3Vo-Gjp1HHGhw4olwa3bFgWODwxLh7q_i7TZL92RtnqeNv59CNrVjQwFufSu98d1f0BJ-tSxmuzs_212YWtvM6Wb4P-e45StdDrSwDYkX96bOa5wmdOXDqS-csV90m6k89zqeSotoQlbHvNG0PW125Z5eOyI3GQD3t_ZhP2W-VUImdm2K3tJvnLvzoPxUYpLyZfpOQqY3858b7g8YZVYP3SjU9O Eos86eZxOBzMd01HX395-A_oN6al/dl3/d3/L2dBIS EvZ0FBS9nQSEh/?pcid=9b91dd00431a2148ad94a9c579bb600. Acesso em 11/01/2012</p></div><div data-bbox=)



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Nos casos de trauma craniano ou outras lesões intracranianas, ou quando há um aumento prévio da pressão intracraniana os efeitos de depressão respiratória característicos dos narcóticos podem ser intensificados. Os analgésicos do tipo narcótico podem provocar efeitos colaterais que chegam a mascarar o quadro clínico decorrente de traumas cranianos. A administração deste produto assim como de outros analgésicos narcóticos pode mascarar o diagnóstico ou a evolução de pacientes com quadros de abdome agudo.

Paracetamol + codeína deve ser administrado com cautela em pacientes idosos ou debilitados, e em pacientes portadores de insuficiência hepática ou renal, Doença de Addison ou hipertrofia prostática.

Alguns indivíduos podem ser metabolizadores ultra-rápidos devido a um genótipo CYP2D6*2x2 específico. Esses indivíduos convertem a codeína no seu metabólito ativo, a morfina, mais rápida e completamente do que outras pessoas. Essa conversão rápida resulta em níveis séricos de morfina mais altos do que o esperado. Mesmo nos esquemas posológicos indicados na bula, os indivíduos que são metabolizadores ultra-rápidos podem apresentar sintomas de superdose, como sonolência excessiva, confusão ou respiração superficial.

A prevalência desse fenótipo de CYP2D6 varia muito e foi estimada em 0,5 a 1% em chineses, japoneses e hispânicos, 1 a 10% em caucasianos, 3% em afro-americanos e 16 a 28% em norte-africanos, etíopes e árabes.

Ao prescrever medicamentos contendo codeína, os médicos devem optar pela menor dose eficaz pelo menor período de tempo e informar aos pacientes sobre esses riscos e os sinais de superdose de morfina.

O emprego da associação paracetamol + codeína não é recomendada durante a gravidez e lactação



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

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

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento (associação de paracetamol + fosfato de codeína em uma mesma forma farmacêutica) não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS, mas os fármacos, em suas formas isoladas, estão padronizados como descrito adiante.

Alternativamente, o SUS oferece medicamentos analgésicos (**dipirona sódica e paracetamol**), anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona e fosfato sódico de prednisolona**), antidepressivos (**cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**) e antiepiléticos (**ácido valpróico, fenitoina, fenobarbital e carbamazepina**), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS 1.555, de 30 de julho de 2013¹¹. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, e de acordo com Art. 9º, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para o tratamento **do alívio da dor crônica (CID10: R52.1, R52.2)** o SUS oferece medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013¹².

¹¹ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_cbaf_nova.pdf>. Acesso em 01/08/2013

¹² Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf>. Acesso em 01/08/2013.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) dessa doença está regulamentado por meio da PORTARIA Nº 1083, DE 02 DE OUTUBRO DE 2012 , onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da dor crônica.¹³

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados para o alívio da dor crônica são: **codeína, metadona, morfina e gabapentina** (Grupo 2- cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde).

¹³ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf > . Acesso em 15/10/2012.