



## Uso da associação codeína e paracetamol em pacientes com urticária crônica desencadeada por múltiplos antiinflamatórios não esteroidais

*The use of codeine plus paracetamol formulation in patients with chronic urticaria due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

Marcelo Dente<sup>1</sup>, Abílio A. Motta<sup>2</sup>, Pedro Giavina-Bianchi<sup>2</sup>, Jorge Kalil<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES) constituem etiologia freqüente de urticária e pacientes com urticária crônica podem apresentar piora dos sintomas com o seu uso. Uma alternativa para esses pacientes é o uso da formulação codeína + paracetamol, porém sabe-se que a codeína tem a capacidade de promover desgranulação direta de mastócitos. Este trabalho tem como objetivo determinar a freqüência de reações urticariformes à associação codeína + paracetamol em pacientes com urticária crônica com piora com a utilização de múltiplos AINES.

**Métodos:** Foram selecionados 30 pacientes de 18 a 65 anos, com urticária crônica que manifestavam piora clínica com a utilização de múltiplos AINES, dos Ambulatórios de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP. Estes pacientes foram submetidos ao teste de provocação oral com 30 mg de codeína via oral e se negativo, após uma semana, ao teste com 30 mg de codeína + 500 mg de paracetamol via oral.

**Resultados:** Cinco pacientes foram excluídos por não conseguirem permanecer sem o uso de anti-histamínicos. Vinte e cinco pacientes foram testados, dos quais apenas um paciente (5%) apresentou reação à formulação codeína + paracetamol, mas não à codeína isoladamente.

**Conclusão:** Baseando-se no presente estudo, conclui-se que a prescrição de codeína + paracetamol é segura para pacientes com urticária desencadeada por múltiplos AINES.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(5):210-213 codeína, paracetamol, antiinflamatórios não esteroidais, urticária.

### Abstract

**Objective:** The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constitute frequent cause of urticaria and patients with chronic urticaria can present worsening of the symptoms with the use of NSAIDs. One alternative for these patients would be the use of Codeine+Paracetamol formulation; however it is known that Codeine has the capacity of promoting direct mast cells degranulation. The objective of this study is to determinate the frequency of urticaria reactions to Codeine+Paracetamol formulation in patients with urticaria caused by multiple NSAIDs.

**Methods:** Thirty patients were selected, aged between 18 and 65 years old, with urticaria caused by multiples NSAIDs from the outpatient facilities of Clinical Immunology and Allergy of HCFMUSP. These patients were submitted to oral provocation tests with 30mg of Codeine and if the result was negative, a week later, a test with 30mg of Codeine + 500mg of Paracetamol was proceeded.

**Results:** Five patients were excluded for not being able to remain without antihistamines. Twenty five patients were tested, and from this group only one patient (5%) presented reaction to Codeine+Paracetamol formulation, but not to Codeine isolated.

**Conclusion:** Based on the presented study, it can be concluded that the prescription of Codeine+Paracetamol is secure for patients with urticaria caused by multiple NSAIDs.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(5):210-213 codein, paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, urticaria.

1 - Pós- Graduando , 2 - Médico-Assistente , 3 - Professor Titular  
Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Unversidade de São Paulo.

Artigo submetido em 01.05.2006, aceito em 21.07.2006.

### Introdução

A codeína, que corresponde ao metil-éster da morfina, foi extraída pela primeira vez do ópio em 1832, sendo que em 1874 sua fórmula química foi determinada. Pertence ao grupo dos opióides que compreende as drogas com propriedades semelhantes à da morfina e a do ópio<sup>1</sup>. Esta substância é geralmente usada como analgésico ou no controle da tosse, e está presente como ingrediente ativo de muitas preparações antitussígenas. É freqüente a combinação da codeína com drogas não opióides, como o ácido acetilsalicílico ou o paracetamol, para a obtenção de efeito

analgésico aditivo<sup>1</sup>. Entretanto, alguns estudos também têm demonstrado maior porcentagem de efeitos adversos com as associações, o que por vezes pode contrapor seus possíveis benefícios.

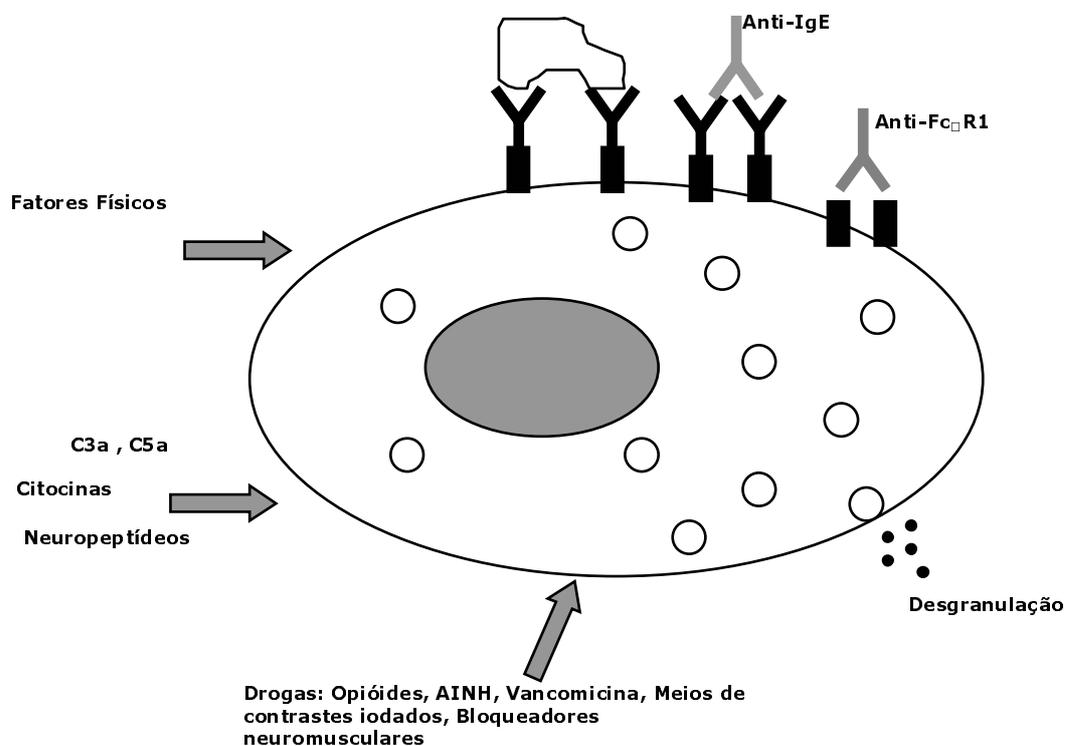
Os efeitos colaterais da codeína assemelham-se aos da morfina, especialmente quando esta é utilizada em altas doses. Os mais comuns incluem: sonolência, ataxia, miose, prurido, náuseas, edema, constipação, narcose e convulsões. Manifestações cutâneas são incomuns em doses terapêuticas, e o prurido e a urticária são as reações mais freqüentes. Existem também relatos de dermatite exantemática isolada ou associada a outras lesões e sintomas<sup>1-5</sup>.

Identificou-se que um grupo hidroxil (OH) ligado equatorialmente na posição 6 da estrutura básica do fenantreno estaria relacionado à reação por morfina e codeína. Reações a outros componentes do grupo dos opióides (p-fenilenediamina, diaminodifenilmetalona, etc) têm sido observadas, porém sem identificação das estruturas químicas por elas responsáveis<sup>2</sup>.

Sabe-se que uma grande quantidade de medicamentos (opióides, meios de contrastes iodados, antiinflamatórios não hormonais, etc) podem interagir diretamente com mastócitos e basófilos, causando desgranulação destas células na ausência de IgE específica (figura 1)<sup>1,2,6-8</sup>. Os mastócitos humanos parecem ter receptores para opióides, que quando estimulados determinam a desgranulação. Estes

receptores respondem a agonistas do receptor  $\mu$  da morfina, codeína e meperidina. Em decorrência desta propriedade, opióides podem ser usados como controle positivo em testes cutâneos. Os mastócitos da pele humana desgranulam *in vitro* na presença de morfina, porém mastócitos de pulmão, intestino e coração não liberam histamina com o mesmo estímulo<sup>8</sup>.

Figura 1 - Ativação de mastócitos e basófilos



Isto sugere que reações sistêmicas a opióides podem teoricamente ocorrer por: a) mecanismo mediado por IgE, b) por liberação maciça de mediadores por mastócitos da pele, e c) por uma mudança no fenótipo de mastócitos de outros órgãos, com desgranulação destes<sup>8</sup>.

É extremamente difícil a separação das reações à codeína mediadas e não mediadas por anticorpos IgE, pois os testes cutâneos *in vivo* não estão padronizados para permitir tal diferenciação e não existem testes *in vitro* disponíveis para detecção de IgE específica à codeína. Na literatura especula-se que a maioria dos indivíduos descritos tiveram reação a codeína não mediada pela IgE, pois os testes cutâneos destes pacientes foram iguais ao da população controle e as pápulas surgiram dentro de cinco minutos, sugerindo que a desgranulação direta de mastócitos era a responsável pela liberação local de histamina.

Foram objetivos deste estudo: determinar a prevalência de urticária desencadeada pela associação codeína e paracetamol em pacientes com urticária crônica com relato de piora com a utilização de múltiplos antiinflamatórios não esteroidais (AINES).

## Pacientes e métodos

Foram selecionados consecutivamente 30 pacientes, de 18 a 65 anos, com urticária crônica, com história de piora pela utilização de múltiplos AINES, provenientes do ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC da FMUSP. Não foram incluídos: gestantes, pacientes com do-

enças crônicas graves descompensadas e em uso de agentes beta-bloqueadores.

Após o preenchimento de protocolo clínico padronizado de urticária crônica e angioedema, estes pacientes foram submetidos ao teste de provocação oral. Na primeira fase do teste foram administradas 30 mg de codeína via oral. Após uma semana, os pacientes que tiveram o primeiro desencadeamento negativo receberam 30 mg de codeína associados a 500 mg de paracetamol via oral, correspondendo à segunda fase do teste. Para a realização da provocação o paciente deveria estar há uma semana sem utilizar anti-histamínicos (anti-H1) e há uma semana sem apresentar crises de urticária.

Os pacientes foram considerados como tendo reação adversa à codeína, caso referissem história prévia de reação a esta droga ou apresentassem aparecimento de urticária e/ou angioedema nas primeiras 24 horas após a primeira fase da provocação. Os pacientes foram considerados como tendo reação adversa à associação caso apresentassem aparecimento de urticária e/ou angioedema nas primeiras 24 horas após a ingestão das drogas na segunda fase da provocação.

## Resultados

Cinco pacientes selecionados foram posteriormente excluídos por não conseguirem interromper o anti-H1 que vinham recebendo de modo contínuo. Dos 25 pacientes que completaram os testes, apenas um apresentou teste

positivo, no caso, angioedema após uso da associação codeína e paracetamol durante a segunda fase do teste, especulando-se que o angioedema fora provocado pelo paracetamol, uma vez que não houve reação após o uso isolado da codeína. Assim sendo a provocação apresentou negatividade de 95% e positividade de 5%.

### Discussão

A combinação de analgésicos e antiinflamatórios é frequentemente utilizada em pacientes com dores, sendo estes produtos largamente comercializados. O racional do uso de combinações de drogas de diferentes classes é que se teria efeito aditivo, com menor chance teórica de efeitos colaterais causados por uma dose grande de um único composto<sup>1</sup>. Infelizmente os estudos não se mostraram consistentes em confirmar este aspecto. Por outro lado, a utilização de associações traz alguns problemas, como a interação medicamentosa e a dificuldade de se determinar qual o componente responsável por um dado efeito colateral que porventura apareça.

É importante ressaltar que a diferenciação das reações urticariformes alérgicas e pseudo-alérgicas não é meramente um problema conceitual. As reações pseudoalérgicas têm maior dependência em relação à dose da droga (dose dependentes) e não necessariamente se repetem em todos os contatos do paciente com o medicamento, ao contrário do observado nas reações alérgicas verdadeiras. Por isto, uma provocação negativa com uma determinada droga, não exclui a possibilidade de um paciente vir a apresentar reação após o uso desta.

Apesar destas considerações, baseando-se no presente estudo, conclui-se que o emprego da associação codeína e paracetamol pode ser realizado com certa segurança em pacientes com urticária crônica e que pioram com o uso de múltiplos AINES. O quadro 1 exemplifica a orientação que entregamos aos pacientes com urticária e/ou angioedema crônicos, regularmente acompanhados em nosso serviço. Esperamos que estes resultados possam tornar menos árduo o controle da dor em indivíduos com urticária crônica.

### Quadro 1 - Orientações para pacientes com urticária e angioedema

#### Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital de Clínicas da FMUSP

##### 1) EVITAR REMÉDIOS QUE CONTENHAM ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIIS

a) Indicados como antiinflamatórios, anti-térmicos, analgésicos

b) Pertencentes a diferentes grupos:

Salicilatos: Ácido Acetil Salicílico (Aspirina®, AAS®), Diflunisal

Derivados do Pirazolom: Dipirona (Novalgina®, Magnopyrol®), Fenilbutazona

Indometacina (Indocid®)

Fenamatos: Ácido Mefenâmico (Ponstan®)

Derivados do Ácido Propiônico: Ibuprofem, Naproxeno (Naprosyn®)

Piroxicam (Feldene®)

Diclofenacos (Voltarem®, Cataflam®)

c) Remédios compostos com antiinflamatórios não hormonais:

Anti-Gripais: Apracur®, Benegrip®

Prescritos para dor de cabeça: Cibalena®, Coristina®, Doril®, Neosaldina®, Superhist®

Prescritos para cólicas: Buscopam Composto®

Prescritos para "má digestão": Sonrisal®, Engov®, Alka-Seltzer®

##### 2) EVITAR ANTI-HIPERTENSIVOS DO TIPO INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO (ECA)

##### 3) EVITAR ADITIVOS ALIMENTARES COMO CORANTES E CONSERVANTES

##### 4) REMÉDIOS QUE GERALMENTE NÃO DÃO REAÇÕES

a) Para dor e febre: Antiinflamatórios não hormonais derivados do Para-Aminofenol - Acetaminofem ou Paracetamol (Tylenol®, Dorico®, Eraldor®, Acetofen®), ou Salicilato de sódio, ou Cloridrato de benzidamina (Benflogim®). Dê preferência ao Paracetamol 500 mg, ao invés do de 750 mg.

b) Para dor forte: Tylex®, Sylador®, Tramal®

c) Para dor muscular: Parenzyme Analgésico®, Dorilax, Coltrax®

d) Para enxaqueca: Derivados do Ergot (Cefalium®, Ormigrein®, Parcel®, Sandomigran®)

e) Para cólicas: Buscopam Simples®, Buscopam Plus®

f) Para gripes: Descon®, Dimettap®, Claritin D®, Allegra D®, Zyrtec D®, Naldecom®, Coldrim®, Trimedal®, Resprin®

g) Pode utilizar antiinflamatórios hormonais, ou seja, Corticosteróides.

### Referências

- Hunskaar S, Dragsund S. Scarletiform rash and urticaria due to codeine. Ann Allergy 1985; 54: 240-241.
- De Groot AC, Conemans J. Allergic urticarial rash from oral codeine. Contact Derm 1986; 14:209-214.
- Voorhorst R., Sparreboom S. Four cases of recurrent pseudo-scarlet fever caused by phenanthrene alkaloids with a 6-hydroxy group( codeine and morphine). Ann Allergy 1980; 44: 116-20.

4. Rodriguez F, Fernandez L, Garcia-Abujeta L, Maquiera E, Llaca F, Jerez J. Generalized dermatitis due to codeine. *Contact Dermatitis* 1985; 32: 120.
5. Vidal C, Pérez-Ieiros P, Bugar R, Armisén M. Fever and urticaria to codeine. *Allergy* 2000; 55: 416-7.
6. Casale TB, Bowman S, Kaliner M. Induction of human cutaneous mast cell degranulation by opiates and endogenous opioid peptides: evidence for opiate and nonopiate receptor participation. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 773-781.
7. Cohen RW, Rosenstreich DL. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine 1986; 77:802-807.
8. Nasser SMS, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 31: 1014-1020.

Correspondência:

Marcelo de Oliveira Gonçalves Dente  
Avenida Macuco 280 apto. 73-B - Moema  
04523-000 - São Paulo - SP  
Fone: 0XX-11-5055.3690 / 9640.8002  
Email: marcelodente@gmail.com