

Data: 06/12/2013

NTRR 246/2013

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Solicitante: Juíz de Direito
 Dr. Eduardo Monção Nascimento**

Número do processo: 0104588-25.2013.8.13.0209

Réu: Secretaria Municipal

**TEMA: KOLEVAS; LYRICA; CITRALOPRAM; CYMBALTA; DOLAMIM FLEX,
 BIPROFENID; OSCALD, EXODUS; VENLAXIN e PACO**

Sumário

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1 RECOMENDAÇÃO	2
1.1.1. SOBRE OS MEDICAMENTOS SOLICITADOS.....	2
1.1.2. SOBRE O QUADRO CLÍNICO	3
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	4
2.1. Contexto.....	4
2.2. Descrição das tecnologias avaliadas	7
2.3. Disponibilidade no SUS.....	11
2.3.1. Existe diretriz de utilização no SUS?	11
3. CONCLUSÃO	11
4. REFERÊNCIAS.....	13

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicito de Vossa Senhoria que, no prazo de 48 horas, informe a este Juízo se os medicamentos KOLEVAS 20; LYRICA 75; CITRALOPRAM 20; CYMBALTA 60; DOLAMIM FLEX. BIPROFENID 150; OSCALD. EXODUS 10; VENLAXIN 75 e PACO 500 são os únicos medicamentos indicados no tratamento da enfermidade (CID:M79.0- reumatismo não especificado. CID:M15.0 – osteoartrose primária generalizada, poliartralgia, mialgia difusa, fibromialgia, parestesias, astenia articular, esclerose, “risco de celebrina(?)” e depressão). Em caso negativo, quais os medicamentos similares recomendados. Informem-se, ainda, as formas de tratamento da patologia. Segue anexo, relatório médico e receituário.

Atenciosamente,

Jones da Conceição Moura

Escrivão Judicial - JESP-CURVELO

Contexto clínico

Paciente de 38 anos, vítima de acidente automobilístico há 1 ou 3 anos (há controvérsias nos relatórios) apresentando dores generalizadas e depressão. Os relatórios enviados mostram densitometria óssea normal, sem alterações laboratoriais compatíveis com doença reumática. Há relatório de psiquiatra atestando depressão, porém com códigos CID 10 F60.3, F33.0, F44. Outros relatórios médicos descrevem osteoartrose generalizada (M15.0) e reumatismo não especificado (M79.0).

1.1 RECOMENDAÇÃO

1.1.1.SOBRE OS MEDICAMENTOS SOLICITADOS

Kolevas 20- atorvastatina – disponível no SUS, mas não recomendado para o quadro clínico da paciente.

Lyrica 75 –pregabalina - agente antiepiléptico, possivelmente tão eficaz quanto a amitriptilina. Alternativas disponíveis no SUS **gabapentina**.

Citalopram 20, Cymbalta 60, Exodus 10 são medicamentos da classe dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A **fluoxetina**, medicamento da mesma classe terapêutica está disponível no SUS.

Venlafaxin 75 – inibidor da recaptação de aminas, inibindo a recaptação de serotonina e agindo sobre a adrenalina e a dopamina. É tão eficaz quanto antidepressivos tricíclicos (**amitriptilina, clomipramina, nortriptilina**) disponíveis no SUS.

Dolamin flex-125/5 – lisina e ciclobenzaprina. Ciclobenzaprina é um agente tricíclico com estrutura similar à da amitriptilina, porém que não apresenta efeitos antidepressivos, sendo utilizado como miorreaxante. Alternativa disponível no SUS para tratamento da fibromialgia é a **amitriptilina** ou **nortriptilina**.

Biprofenid 150 – Cetoprofeno - antiinflamatório não-esteroidal. Alternativamente o SUS disponibiliza **ibuprofeno**, da mesma classe terapêutica, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Oscal D - Colecalciferol + Cálcio - **Disponível no SUS** (carbonato de cálcio 500mg + colecalciferol 200mg), faz parte da RENAME. Entretanto, pelos exames apresentados, a paciente em questão não apresenta osteopenia ou osteoporose para justificar a prescrição do medicamento.

Paco 500 – paracetamol + codeína. Analgésico. **Disponível no SUS** individualmente.

1.1.2.SOBRE O QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da paciente mostra a necessidade de tratamento do componente psíquico e funcional, ou seja a fibromialgia.

O manejo da dor crônica pode necessitar de mais de um medicamento para alcançar resultados clínicos, geralmente associando analgésicos, antidepressivos, antiepiléticos e anti-inflamatórios. Entretanto esse manejo deve ser feito de forma ordenada, com seguimento adequado de profissionais especializados em clínica da dor. As associações de medicamentos têm que levar em conta seus efeitos benéficos que podem ser eventualmente potencializados e os efeitos adversos que podem causar sérios danos ao paciente.

O uso de antidepressivos disponíveis no SUS - amitriptilina, nortriptilina, clomipramina ou fluoxetina, uso do anti-inflamatório ibuprofeno, além de analgésicos como paracetamol, dipirona, eventualmente codeína, têm potencial para alcançar, se bem manejados, sucesso no tratamento da paciente. O escalonamento de drogas está bem definido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica¹ do Ministério da Saúde (2010)

Não há referência, nos relatórios enviados, a hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia, o que seria a indicação do Kolevas®, nem osteopenia ou osteoporose para justificar a indicação de Oskal D.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. CONTEXTO

A fibromialgia é uma condição que se estima ocorrer em 8% na população geral e é marcada por dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, tais como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e episódios depressivos. O diagnóstico deve ser considerado quando houver 11 dos 18 locais esperados de pontos musculares dolorosos (região suboccipital, cervical lateral, ponto médio da borda superior do trapézio, região supraescapular, junção condrocostal da segunda costela, epicôndilo lateral, região glútea laterossuperior, região do trocânter maior e região medial acima do joelho) e

outras condições clínicas forem excluídas, tais como doenças reumáticas e distúrbios primários do sono. Síndrome da fadiga crônica, síndrome do cólon irritável ou bexiga irritável, cistite intersticial e disfunção da articulação temporomandibular são transtornos que comumente acompanham pacientes fibromiálgicos. Em função da maior ocorrência em mulheres, acredita-se haver mecanismos hormonais envolvidos na fisiopatologia da doença.²

Os pacientes com dor crônica frequentemente sofrem de depressão esta condição deve ser prontamente tratada. Os fármacos relaxantes musculares podem ser utilizados apenas por curto período em casos de dor crônica agudizada, mas seu uso crônico deve ser evitado por seus efeitos adversos frequentes, especialmente sonolência e tontura.

A base do tratamento da dor neuropática (como a fibromialgia) envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos, sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária. A primeira escolha, portanto, são os medicamentos antidepressivos tricíclicos, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepilépticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina.

O Protocolo para tratamento da dor crônica do Ministério da Saúde sugere a seguinte sequência:¹

1. Antidepressivos tricíclicos
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina
4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina

Analgésicos

A dipirona é um analgésico eficaz no tratamento de dores miofasciais e viscerais agudas.

O paracetamol pode ser utilizado para a analgesia da maior parte das síndromes dolorosas. Várias metanálises têm sido produzidas nos últimos anos, ressaltando o papel deste fármaco no alívio da dor devida a osteoartrite.

Anti-inflamatórios

Todos os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são igualmente eficazes no alívio da dor lombar crônica, sendo em geral superiores ao paracetamol no tratamento da dor devida a osteoartrose. O Ibuprofeno é um exemplo dessa classe terapêutica.

Antidepressivos

Ensaio clínico bem conduzido demonstraram que os inibidores de recaptação de serotonina são úteis no tratamento da dor com “características neuropáticas”.

Na dor neuropática (por exemplo fibromialgia), o papel de amitriptilina é mais claro, havendo ensaios clínicos randomizados comparando este fármaco com a gabapentina e pregabalina. Em ambos os estudos, a amitriptilina foi superior a placebo e comparável aos demais medicamentos no alívio da dor. Comparação entre amitriptilina e nortriptilina mostrou efeitos terapêuticos semelhantes. Consequentemente, nortriptilina e amitriptilina podem ser intercambiáveis.

A fluoxetina foi significativamente benéfica apenas no subgrupo de pacientes com sintomas depressivos associados. Assim sendo, fluoxetina não é recomendada no Protocolo para tratamento de dor crônica.

Antiepilépticos

Sobre o papel dos fármacos anticonvulsivantes no controle da dor neuropática aguda e crônica, a gabapentina é comprovadamente eficaz no tratamento da dor neuropática, conforme vários ensaios clínicos randomizados controlados bem conduzidos. A gabapentina deve ser utilizada sempre que houver intolerância ou refratariedade da dor ao uso de antidepressivos tricíclicos e demais anticonvulsivantes preconizados no Protocolo.

Opióides

A combinação de paracetamol mais codeína (opióide) apresentou maior eficácia, apesar de maior taxa de efeitos adversos em comparação com o grupo do paracetamol isolado.

Sobre o caso clínico

Trata-se de paciente do sexo feminino, 38 anos, com sequelas psicológicas após acidente automobilístico e quadro clínico de dor generalizada. Relatório psiquiátrico descreve instabilidade emocional, transtorno depressivo leve e recorrente, e transtorno dissociativo (de conversão).

Os exames apresentados não mostram alterações anatômicas para explicar o nível de dor descrita pela paciente. O quadro, portanto, demanda tratamento do componente psíquico e funcional ou seja, a fibromialgia.

2.2. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS

Kolevas 20- atorvastatina - Medicação para tratamento de colesterol ou triglicérides altos – Não há relato dessa condição nos relatórios médicos enviados, portanto, sem indicação no caso em questão.

Lyrice 75 –pregabalina – antiepiléptico, usado no controle de fibromialgia (doença caracterizada por dor crônica em várias partes do corpo, cansaço e alterações do sono). A pregabalina tem mecanismo de ação diferente dos benzodiazepínicos, atuando nos mecanismos de atividade do canal de cálcio, produzindo efeitos ansiolíticos e aumento do sono delta, sendo também um potencial agente hipnótico em pacientes com fibromialgia. Pregabalina é possivelmente menos eficaz do que a amitriptilina³, em avaliação indireta, para o tratamento da fibromialgia. Em uma revisão sistemática que comparou os medicamentos duloxetine, escitalopram, fluoxetine, lorazepam, paroxetine, pregabalina, sertralina, tiagabina, e venlafaxina para o tratamento da ansiedade, mostrou que o medicamento mais eficaz foi a fluoxetine.⁴

O estudo mais importante que avaliou o papel deste medicamento na fibromialgia (287 pacientes no grupo placebo e 279 no grupo pregabalina) teve apenas 6 meses de seguimento, com 17% de abandono por ocorrência de efeitos colaterais, tais como sonolência e problemas cognitivos decorrentes do uso do medicamento.⁵

Alternativamente, o SUS oferece o SUS oferece gabapentina.

Citalopram 20 - É um medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), que é uma classe do grupo dos antidepressivos. A maioria dos estudos não relataram diferenças significativas entre citalopram e amitriptilina, fluoxetina ou nortriptilina disponíveis no SUS.⁶

Cymbalta 60 – duloxetina - é um medicamento antidepressivo. Melhora dos sintomas depressivos em pacientes com depressão. As evidências disponíveis sobre a duloxetina são insuficientes para comparar a eficácia com outros antidepressivos, sendo, em grande parte dos estudos, apenas demonstrada mais efetiva que placebo.⁷ Para tratamento de transtorno depressivo o SUS oferece: cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e cloridrato de fluoxetina (antidepressivos).

Dolamin flex-125/5 – associação de lisina e ciclobenzaprina – para tratamento de dor de origem músculo-esquelética, principalmente quando acompanhada de contratura muscular. Ciclobenzaprina é um agente tricíclico com estrutura similar à da amitriptilina, porém que não apresenta efeitos antidepressivos, sendo utilizado como miorrelaxante.⁸ Alternativa disponível no SUS para tratamento da fibromialgia é a amitriptilina ou a nortriptilina.

Bi-profenid 150 – Cetoprofeno – anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), com propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Todos os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) não-seletivos para a COX-2 (como o cetoprofeno e o ibuprofeno) têm eficácia anti-inflamatória semelhante. Além disso, os inibidores seletivos para a COX -2 (como a nimesulida) mostraram eficácia similar à dos AINEs não-seletivos.⁹

Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos analgésicos (dipirona sódica e paracetamol), anti-inflamatórios (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona, hidrocortisona e fosfato sódico de prednisolona), e antidepressivos (cloridrato de amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina) e antiepiléticos (ácido valpróico, fenitoina e carbamazepina) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Oscal D - Colecalciferol + Cálcio - Disponível no SUS (carbonato de cálcio 500mg + colecalciferol 200mg), faz parte da RENAME. Entretanto, pelos exames apresentados, a paciente em questão não apresenta osteopenia ou osteoporose, o que justificaria o uso do medicamento.

Exodus 10 – escitalopram. É um medicamento da classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS), que é uma classe do grupo dos antidepressivos. Quando comparado com a fluoxetina, o tratamento da fase aguda da depressão (6-12 semanas) e de fase precoce (1-4semanas), não há evidência de que o escitalopram seja mais ou menos eficaz que a fluoxetina, no que se refere a resposta ao tratamento.¹⁰ Além disso, não havia nenhuma evidência de que o escitalopram esteja associado a uma taxa menor ou maior de eventos adversos do que a fluoxetina. A fluoxetina é disponível no SUS (mesma classe do escitalopram).

Venlafaxin 75 – venlafaxina – trata-se de antidepressivo de uso oral, de estrutura química diferente dos antidepressivos tri e tetracíclicos clássicos e de outros agentes antidepressivos conhecidos. É um potente inibidor da recaptção de aminas cerebrais nas membranas pré-sinápticas, inibindo a recaptção de serotonina e agindo sobre a adrenalina e a dopamina.

Alguns estudos buscaram avaliar a utilização da venlafaxina no tratamento de pacientes portadores de depressão. Os resultados demonstraram que a venlafaxina foi clinicamente eficaz para alcançar resposta terapêutica e remissão em pacientes com grande depressão sendo pelo menos tão eficaz quanto antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina).¹¹ Alternativamente o SUS disponibiliza como antidepressivos **cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e fluoxetina.**

Paco 500 – paracetamol + codeína. Esta associação combina os efeitos analgésicos de uma substância química com ação central, a codeína, um opióide, com os do paracetamol, com ação predominantemente periférica.

Uma revisão sistemática realizada por Craen et al¹², 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 multidosos 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.

Uma revisão sistemática realizada por Nauta et al¹³, 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. A incidência de eventos adversos foi menor com AINEs em comparação com o paracetamol mais codeína. 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. 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).

2.3. DISPONIBILIDADE NO SUS

Medicamento	Princípio ativo	Disponibilidade SUS	Alternativas no SUS
Kolevas	atorvastatina	Sim	-
Lyrica	pregabalina	Não	Gabapentina
Citalopram	citalopram	Não	amitriptilina, nortriptilina ou fluoxetina
Cymbalta	duloxetina	Não	amitriptilina, clomipramina, nortriptilina e fluoxetina
Dolamin Flex	lisina e ciclobenzaprina	Não	Amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina
Bi-profenid	cetoprofeno	Não	ibuprofeno
Oscal D	carbonato de cálcio + colecalciferol	Sim	-
Exodus	escitalopram	Não	amitriptilina, nortriptilina ou fluoxetina
Venlafaxin	venlafaxina	Não	amitriptilina, nortriptilina ou fluoxetina
Paco	paracetamol + codeína	Em associação não, mas estão disponíveis individualmente	Paracetamol e codeína isoladamente

2.3.1. EXISTE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO NO SUS?

Protocolo Terapêutico para Tratamento da dor crônica¹, já descrito na introdução dessa revisão.

3. CONCLUSÃO

SOBRE OS MEDICAMENTOS SOLICITADOS

Kolevas 20- atorvastatina – disponível no SUS, mas não recomendado para o quadro clínico da paciente.

Lyrica 75 –pregabalina - agente ansiolítico, possivelmente tão eficaz quanto a amitriptilina. Alternativas disponíveis no SUS **gabapentina**.

Citalopram 20, Cymbalta 60, Exodus 10 são medicamentos da classe dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A **fluoxetina**, medicamento da mesma classe terapêutica está disponível no SUS.

Venlafaxin 75 – inibidor da recaptação de aminas, inibindo a recaptação de serotonina e agindo sobre a adrenalina e a dopamina. É tão eficaz quanto antidepressivos tricíclicos (**amitriptilina, clomipramina, nortriptilina**) disponíveis no SUS.

Dolamin flex-125/5 – lisina e ciclobenzaprina. Ciclobenzaprina é um agente tricíclico com estrutura similar à da amitriptilina, porém que não apresenta efeitos antidepressivos, sendo utilizado como miorreaxante. Alternativa disponível no SUS para tratamento da fibromialgia é a **amitriptilina** ou **nortriptilina**.

Biprofenid 150 – Cetoprofeno - antiinflamatório não-esteroidal. Alternativamente o SUS disponibiliza **ibuprofeno**, da mesma classe terapêutica, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Oscal D - Colecalciferol + Cálcio - **Disponível no SUS** (carbonato de cálcio 500mg + colecalciferol 200mg), faz parte da RENAME. Entretanto, pelos exames apresentados, a paciente em questão não apresenta osteopenia ou osteoporose para justificar a prescrição do medicamento.

Paco 500 – paracetamol + codeína. Analgésico. **Disponível no SUS** individualmente. Além disso, para a mesma indicação clínica, o SUS fornece anti-inflamatórios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dexametasona, prednisona**), antidepressivos (**amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e fluoxetina**).

SOBRE O QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da paciente mostra a necessidade de tratamento do componente psíquico e funcional, ou seja a fibromialgia.

O manejo da dor crônica pode necessitar de mais de um medicamento para alcançar resultados clínicos, geralmente associando analgésicos, antidepressivos, antiepilépticos e anti-inflamatórios. Entretanto esse manejo deve ser feito de forma ordenada, com seguimento adequado de profissionais especializados em clínica da dor. As associações de medicamentos têm que levar em conta seus efeitos benéficos que podem ser eventualmente potencializados e os efeitos adversos que podem causar sérios danos ao paciente.

O uso de antidepressivos disponíveis no SUS - amitriptilina, nortriptilina, clomipramina ou fluoxetina, uso do anti-inflamatório ibuprofeno, além de analgésicos como paracetamol, dipirona, eventualmente codeína, têm potencial para alcançar, se bem manejados, sucesso no tratamento da paciente. O escalonamento de drogas está bem definido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica¹ do Ministério da Saúde (2010)

Não há referência, nos relatórios enviados, a hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia, o que seria a indicação do Kolevas®, nem osteopenia ou osteoporose para justificar a indicação de Oskal D.

4. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1083, DE 02. DE OUTUBRO DE 2012. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_sas_1083_dor_cronica_2012.pdf

2. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S14-21
3. Biegstraaten M, van Schaik IN. [Pregabalin in the treatment of neuropathic pain]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007 Jul 14;151(28):1561-5
4. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d1199 .
5. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007076.
6. Seitz DP, Gill SS, Conn DK. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Dec;25(12):1296-305. doi: 10.1002/gps.2483.
7. NHS. London New Drugs Group. Duloxetine for depression (Cymbalta), February 2005. Disponível em:<<http://www.druginfozone.nhs.uk>>.
8. Provenza JR, Pollak DF, Martinez JE, Paiva ES, Helfenstein M, Heymann R, Matos JMC, Souza EJR. Projeto Diretrizes. Fibromialgia. 2004. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/052.pdf, acesso em 06/12/2013.
9. Wannmacher L, Ferreira MBC. Antiinflamatórios não-esteróides. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional.* Guanabara Koogan, 3.ed., 2004. p. 297-305.
10. Seitz DP, Gill SS, Conn DK. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010 Dec;25(12):1296-305. doi: 10.1002/gps.2483.

11. Van den Broek. Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. *J Psychopharmacol* August 2009 23: 708-713.
12. 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.
13. Nauta M, Landsmeer ML, Koren G, . 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.