

Non-steroidal anti-inflammatory in fixed-dose combination: advantages and disadvantages

| Anti-inflamatórios não esteroides em combinação em dose fixa: vantagens e desvantagens

ABSTRACT | Introduction: *The use of non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) in fixed-dose combination (FDC) has been increasing with time, fact that called the attention of the scientific community to the need of verifying its rationality, safety and effectiveness. There are 28 NSAID in FDC regulated by the National Health Surveillance Agency (ANVISA) in Brazil available in the marketed. Objective: Conducting a literature review on publications about NSAIDs in CDF in order to verify and evaluate the advantages and disadvantages of using monodrugs. Methods: The search was carried out in Pubmed, Medline, Lilacs and SciELO databases based on isolated and associated descriptors. The eligibility process counted on article screening, through title and abstract floating reading and on a confirmation stage based on the exploratory reading of the articles. Results: In total, 10 articles were selected and fully analyzed by taking into consideration the inclusion criteria. Eight (8) of the selected studies showed the advantages of using FDC, mainly when it comes to decreased adverse effects and to greater therapeutic convenience - only 2 articles presented disadvantages. However, 5 of the 8 articles that have presented advantages were sponsored by pharmaceutical industries. Conclusion: Information available in the articles was not enough to conclude whether NSAIDs in FDC are more advantageous than monodrugs. This literature review showed the lack of studies on this subject.*

Keywords | NSAID; Fixed drug combinations; Patient safety; Drug industry.

RESUMO | Introdução: O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) em combinação em dose fixa (CDF) vem aumentando a cada dia, e isso serve de alerta para a comunidade científica no que diz respeito à necessidade de verificar sua racionalidade, segurança e efetividade. **Objetivo:** Realizar uma revisão literária sobre AINES em CDF para verificar e avaliar suas vantagens e desvantagens em relação ao uso de monofármacos. **Métodos:** Foi realizada uma busca sensibilizada nas bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os descritores isolados e associados. O processo de avaliação de elegibilidade passou por uma etapa de triagem dos artigos, com leitura flutuante de título e resumo e uma etapa de confirmação, pela leitura exploratória dos artigos. **Resultados:** A busca pelas publicações resultou num total de 10 artigos selecionados e analisados integralmente por contemplarem os critérios de inclusão. Oito dos estudos demonstraram vantagens do uso de CDF, especialmente no tocante à diminuição de efeitos adversos e maior comodidade terapêutica, e apenas 2 apresentaram desvantagens. Entretanto, 5 dos 8 artigos que apresentaram vantagens foram patrocinados por indústrias farmacêuticas. **Conclusão:** As informações contidas nos artigos não foram consideradas suficientes para concluir que as CDF contendo AINE apresentam vantagens sobre o uso de monofármacos. A revisão literária demonstrou o quanto esse assunto é pouco estudado.

Palavras-chave | AINES; Combinação em dose fixa; Segurança do paciente; Indústria farmacêutica.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal/RN, Brasil.

INTRODUÇÃO |

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) em combinação em dose fixa (CDF) vem aumentando a cada dia, e isso serve de alerta para a comunidade científica no que diz respeito à necessidade de verificar sua racionalidade, segurança e efetividade. Ademais, as indústrias farmacêuticas tendem a impulsionar esse crescimento ao aumentar os investimentos para desenvolver mais produtos do tipo. Uma CDF ou associação em dose fixa¹ é uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma razão fixa de doses em uma mesma forma farmacêutica.

Observando a singularidade biológica de cada indivíduo, não existe um AINE considerado o mais efetivo. Cada produto tem vantagens e desvantagens em relação aos outros e, assim, os resultados podem ser melhorados com a combinação de alguns deles. O sucesso de uma CDF depende da seleção adequada dos seus componentes, podendo ser AINE/AINE, AINE/outras drogas e CDF com outras classes farmacológicas, como os anti-hipertensivos/anti-hipertensivos, bem como da relação mais adequada para a sua combinação².

No que se refere à segurança, estudos envolvendo CDF com anti-hipertensivos e antirretrovirais demonstraram perfil semelhante de eventos adversos quando comparados com monofármacos³⁻⁵.

Existem 28 associações de AINES em CDF no Brasil, regulamentadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e atualmente comercializadas⁶. Destas, dipirona e paracetamol são os AINES mais associados com outras classes de medicamentos.

Em virtude da relevância clínica do uso de AINE em CDF e no intuito de unificar informações sobre essas associações, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão literária sobre AINES em CDF para verificar e avaliar suas vantagens e desvantagens quanto ao uso de monofármacos, bem como aspectos de segurança e resposta clínica.

MÉTODOS |

O estudo corresponde a uma revisão integrativa da literatura, que foi norteada pelas seguintes perguntas: “O uso de AINE em CDF apresenta vantagens clínicas (maior

segurança e efetividade) no que diz respeito ao uso de monofármacos?”; Os estudos selecionados apresentam conflitos de interesse que suportem questionar seus achados? Na segunda fase, as bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) foram utilizadas como fontes, utilizando os seguintes descritores isolados e associados: *NSAID, Fixed Drug Combinations, Patient Safety e Drug Industry*.

Foram incluídos na revisão artigos e estudos de casos publicados no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de março de 2017, somente com os idiomas inglês, espanhol e português.

O processo de avaliação de elegibilidade, terceira fase da revisão, passou por uma primeira etapa de triagem dos artigos, com leitura flutuante de título e resumo. Nesta, foram excluídos artigos que não abordassem de maneira concomitante AINE e CDF. Em uma segunda etapa, foi realizada uma leitura exploratória dos artigos, excluindo-se aqueles que não abordassem o tema, repetidos em mais de uma base e dissertações ou teses.

Após a seleção dos artigos e suas leituras, na quarta fase foi elaborada uma matriz de síntese com base nos resultados e conclusões apresentados, classificando-se em vantagem ou desvantagem do uso de AINE em CDF.

RESULTADOS |

Após o refinamento da busca e aplicando todos os descritores considerados importantes, chegou-se ao número de 10 artigos, que foram integralmente analisados. A seleção de buscas e o número de publicações encontradas estão demonstrados no Quadro 1.

A busca primária, e incluindo os descritores individualmente pelas publicações, resultou num total de 142.285 artigos, conforme fluxograma na Figura 1.

Após análise dos artigos selecionados, foram elencadas as vantagens e desvantagens do uso de AINES em CDF, considerando aspectos relacionados à segurança e resposta clínica, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 1 – Descritores com seus artigos encontrados, pré-selecionados e incluídos no estudo

Descritores Pesquisados	Base de Dados	Número de Artigos Encontrados	Artigos Selecionados	Número de Artigos Excluídos
AINE	PubMed	56	-	-
	MEDLINE	903	-	-
	LILACS	37	-	-
	SciELO	64	-	-
Fixed Combinations Drugs	PubMed	1410	6	3
	MEDLINE	1143	-	6
	LILACS	12	-	1
	SciELO	10	1	1
Patient safety	PubMed	47699	-	-
	MEDLINE	60509	-	-
	LILACS	1139	-	-
	SciELO	1002	-	-
Drug industry	PubMed	12415	-	-
	MEDLINE	15257	-	-
	LILACS	275	-	1
	SciELO	162	-	-
AINE AND Fixed Combinations Drugs	PubMed	0	-	-
	MEDLINE	0	-	-
	LILACS	0	-	-
	SciELO	1	-	1
AINE AND Patient safety	PubMed	2	-	-
	MEDLINE	9	-	-
	LILACS	1	-	-
	SciELO	-	-	-
AINE AND Drug industry	PubMed	-	-	-
	MEDLINE	-	-	-
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
Fixed Combinations Drugs AND Patient safety	PubMed	96	3	7
	MEDLINE	64	-	6
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
Fixed Combinations Drugs AND Drug industry	PubMed	9	-	2
	MEDLINE	7	-	2
	LILACS	1	-	-
	SciELO	2	-	-

*continua.

*continuação.

AINE AND Fixed Combinations Drugs AND Patient safety	PubMed	-	-	-
	MEDLINE	-	-	-
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
AINE AND Fixed Combinations Drugs AND Drug industry	PubMed	-	-	-
	MEDLINE	-	-	-
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
AINE AND Patient safety AND Drug industry	PubMed	-	-	-
	MEDLINE	-	-	-
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
Fixed Combinations Drugs AND Patient safety AND Drug industry	PubMed	-	-	-
	MEDLINE	-	-	-
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
AINE AND Fixed Combinations Drugs AND Patient safety and Drug industry	PubMed	-	-	-
	MEDLINE	-	-	-
	LILACS	-	-	-
	SciELO	-	-	-
	TOTAL	142285	10	30

DISCUSSÃO |

Dos artigos avaliados nas bases de dados, apenas 10 foram selecionados por explorarem o tema, e o restante foi excluído por não aborda-lo, estarem repetidos em mais de uma base ou referirem-se a dissertações e teses.

Com o exposto, nota-se a importância dessa revisão integrativa da literatura, servindo de alerta não só para a comunidade científica, como também para os usuários desses novos medicamentos, que são cada vez mais lançados no mercado e cercados de limitada evidência ao serem comparados com monofármacos. Assim, algo a ser questionado pelos usuários e estudiosos é se há racionalidade e segurança no uso dessas CDF quando se compara à utilização de um monofármaco.

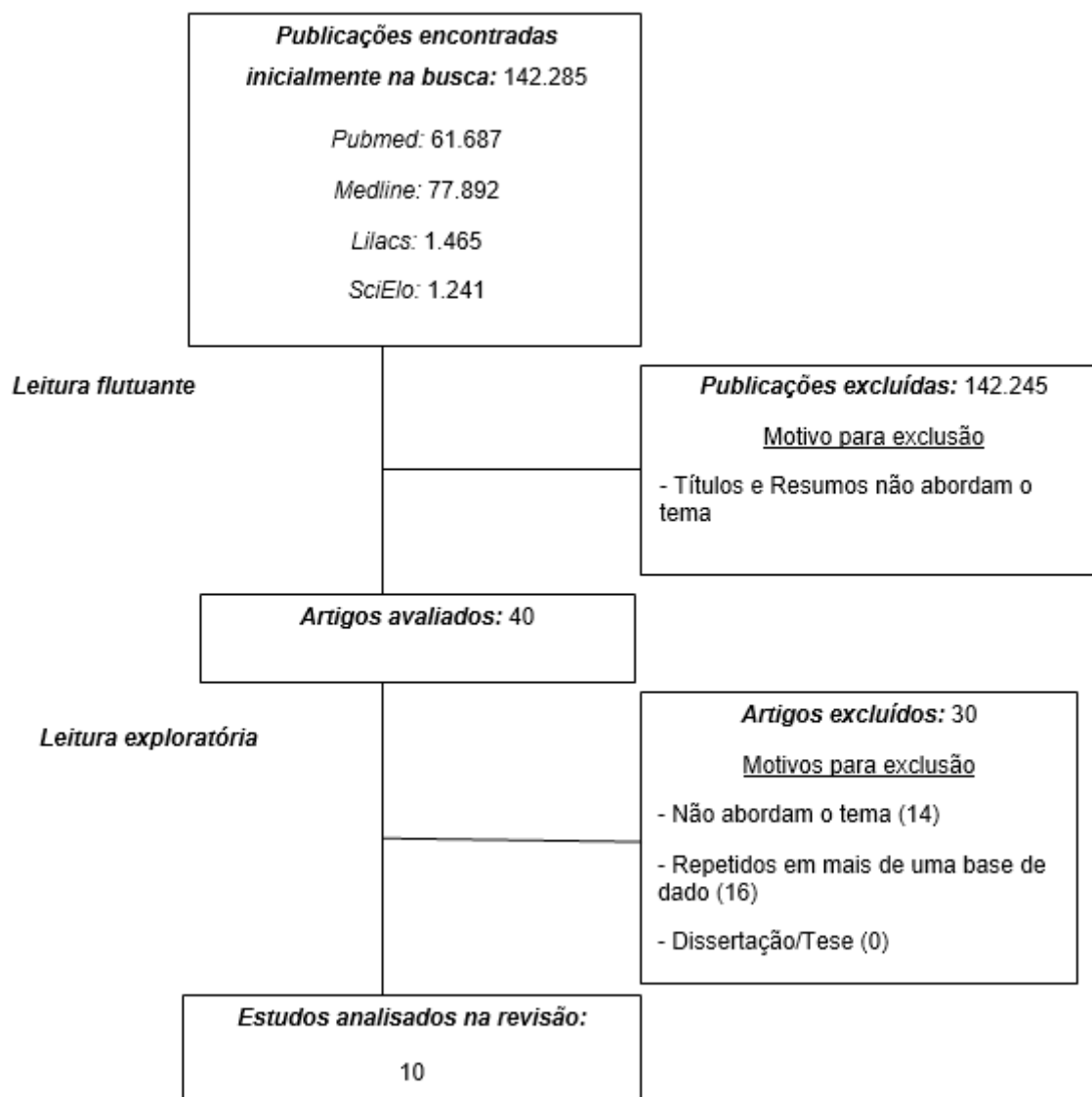
É importante, portanto, o envolvimento de pesquisadores independentes e financiamento suficiente para a realização de mais estudos que demonstrem o detalhamento sobre os aspectos de segurança a justificar a utilização de CDF.

Inclusive, a própria Organização Mundial da Saúde (OMS), apresenta como um dos principais critérios para a inclusão de medicamentos em listas oficiais estes serem monofármacos, reforçando o argumento de que há menos evidências publicadas sobre CDF⁷.

O uso de uma CDF deve ser tão cuidadoso quanto o de um monofármaco, mas a escassez de literatura científica sobre aquela é ocorrência marcante e inviabiliza a verificação mais detalhada de sua segurança. É importante considerar, portanto, a preocupação das agências reguladoras quando da ausência de informações ou a falta de robustez sobre os riscos associados, indicativos da possibilidade de negação de registro de CDF.

Para auxiliar a supracitada discussão, o Quadro 2 mostra as vantagens e desvantagens quanto ao uso considerando aspectos relacionados à segurança e resposta clínica. Além disso, ainda informa se o artigo em questão teve patrocínio de alguma indústria farmacêutica por considerar que pode

Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção de artigos



haver algum conflito quando o próprio fabricante viabiliza um estudo envolvendo seu produto.

Em um estudo com pacientes pós-cirúrgicos utilizando uma CDF de Oxidona + Paracetamol (grupo 01) e utilizando placebo (grupo 02), houve uma redução nos eventos adversos apresentados no grupo 01 e considerável efetividade no que diz respeito ao alívio da dor aguda⁸. Do ponto de vista metodológico, é possível fazer um estudo comparado por placebo; entretanto pode ocorrer o enfraquecimento da comparação por não se permitir que o outro grupo tenha acesso à terapia farmacológica.

Ademais, ao se utilizar um AINE e um opioide, utilizando dois mecanismos diferentes para analgesia, é esperado que a resposta clínica seja superior, como também observado no estudo de Mejjad et al.¹².

Um estudo com pacientes que fizeram uso de uma CDF com Ibuprofeno + Famotidina e do Ibuprofeno como monofármaco revelou que a CDF diminuiu o risco de úlcera gastrointestinal em pacientes com osteoartrite⁹. O estudo selecionou apenas pacientes com osteoartrite, podendo não ser possível ampliar a constatação sobre a diminuição do risco a outros grupos de pacientes. Além

Quadro 2 – Vantagens e Desvantagens do uso de AINE em CDF

VANTAGEM	DESvantAGEM	AUTORES	PATROCÍNIO DA INDÚSTRIA
CDF (Oxicodona + Paracetamol) - Redução de efeitos adversos	-	Singla et al. ⁸	Sim
CDF (Ibuprofeno + Famotidina) - Redução de efeitos adversos	-	Bello et al. ⁹	Não
CDF (Tramadol + Paracetamol) - Resposta clínica superior para fibromialgia	-	Ghini, Carpenito e Mascia ¹⁰	Não
-	CDF com AINE não aprovadas pela CDSCO - Aumento de efeitos adversos e interações medicamentosas	McGettigan et al. ¹¹	Não
CDF (Tramadol + Paracetamol) - Resposta clínica satisfatória para analgesia	-	Mejjad et al. ¹²	Sim
CDF (Ibuprofeno + Codeína) - Maior comodidade terapêutica sem aumento de efeitos adversos	-	González-Escalada et al. ¹³	Não
CDF (Ibuprofeno + Codeína) - Resposta clínica satisfatória para analgesia	-	Derry et al. ¹⁴	Sim
CDF (Dexcetoprofeno + Tramadol) - Resposta clínica superior aos monofármacos	-	Varrassi et al. ²	Sim
CDF (Sumatriptano + Naproxeno) - Resposta clínica superior aos monofármacos	-	Runken et al. ¹⁵	Sim
-	CDF (Naproxeno, Paracetamol, Pamabrom) e CDF (Paracetamol, Pamabrom, Pyrilamine) - CDF contendo Naproxeno apresentou cerca de 4,0% mais eventos adversos do que a CDF sem Naproxeno (2,0%)	Ortiz et al. ¹⁶	Sim

*CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization).

disso, não foi mencionado se estes já faziam uso crônico de outros AINES e por quanto tempo, o que pode interferir na assertividade sobre a diminuição da ocorrência de úlcera.

Em pacientes que tinham fibromialgia, observou-se que quando estes passaram a usar uma CDF de Tramadol + Paracetamol houve uma melhora nos sintomas da doença¹⁰. Os autores não deixaram claro se houve comparação com os fármacos na forma isolada, e isso pode gerar a interpretação de limitação metodológica ao selecionar apenas um grupo com uma doença específica.

Na Índia, um estudo ecológico observou o grande número de CDF com AINE que não são aprovadas pela Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) e

relacionou isso às complicações no trato gastrointestinal e potencial para interações medicamentosas¹¹.

As informações supracitadas fortalecem o argumento do possível uso irracional desses medicamentos e a impreterível necessidade de a comunidade científica viabilizar exigências aos órgãos fiscalizadores e regulamentadores para que exerçam uma maior vigilância no tocante à regulação e comercialização de medicamentos em nível local.

No concernente à comodidade de uso, referindo-se a maior ou menor adesão, uma análise de CDF de Ibuprofeno + Codeína mostrou que ela introduz mais comodidade para o paciente, simplifica a prescrição e aumenta a efetividade sem aumentar os efeitos adversos¹³. Em um estudo de revisão

com pacientes que faziam uso de CDF de Ibuprofeno + Codeína, os autores chegaram à conclusão de que o uso dessa combinação possibilitava melhor analgesia quando comparado com pacientes que utilizavam um dos dois em monofármaco¹⁴. Para pacientes que sofrem com dores e fazem uso de um número considerável de medicamentos, quando se unem na mesma apresentação dois ou mais medicamentos, é de se esperar uma melhora na analgesia, já que mecanismos diferentes estão atuando simultaneamente. Nesse contexto, mas sempre considerando a relação benefício-risco, uma CDF é demasiado importante por viabilizar melhoria na qualidade de vida do paciente ao incrementar adesão à terapia.

Outro estudo¹⁵ realizado envolvendo uma CDF de Sumatriptano + Naproxeno sódico e monofármacos mostrou que além de mais cômoda, a CDF simplificava os esquemas terapêuticos, reduzindo os recursos de saúde, quanto à diminuição do número de hospitalizações, serviços de emergências, visitas médicas e ainda permitindo maior adesão dos pacientes à terapia para enxaqueca. Isso estabelece diversas melhorias para o paciente no que diz respeito a diminuição de gastos, tempo e melhor qualidade de vida. Ainda, viabiliza outra discussão, não detalhada neste estudo, sobre o uso de medicamentos para o alívio da enxaqueca, que atualmente representam tratamentos resultantes em limitada efetividade.

De acordo com Ortiz et al.¹⁶, um grupo de pacientes utilizando CDF com Naproxeno apresentou um pouco mais de eventos adversos (4,0%) comparados ao grupo que utilizou CDF sem Naproxeno (2,0%)¹⁶. Ao avaliar a potencialidade de interações medicamentosas, verificou-se uma baixa possibilidade de ocorrência. Assim, é preciso avaliar com cuidado esse incremento de eventos adversos, ao realizar estudo longitudinal multicêntrico com amostra maior, para aferir com mais assertividade a comparação entre grupos.

Não se pode desconsiderar o fato de que a maioria dos artigos analisados nessa revisão integrativa da literatura indicava mais vantagens do uso de CDF do que desvantagens. Em geral, aquelas estão mais frequentes que estas, principalmente quando dizem respeito à redução de eventos adversos, melhora na comodidade e adesão terapêutica.

Acredita-se que o uso das CDF avaliadas nos artigos esteja mais voltado aos aspectos da adesão e da comodidade dos pacientes do que mesmo propiciar avaliação detalhada

sobre segurança e efetividade. Percebeu-se, portanto, que as análises envolvendo a segurança e a efetividade, muitas vezes não detalhavam como metodologicamente haviam sido realizadas, podendo-se incrementar a esse contexto a existência de vieses que comprometeram a confiabilidade das informações apresentadas.

Outro ponto a ser contemplado no escopo do trabalho envolve o competente marketing das indústrias farmacêuticas, já que dos 8 artigos que apresentavam vantagens, 5 tinham sido patrocinados pela indústria farmacêutica. Possivelmente, esse é um determinante viés de resultado que pode comprometer a veracidade dos achados.

Adicionalmente e como reflexão também peculiar ao desenvolvimento de uma revisão, afirmar que determinado medicamento não tem menor efetividade que outro em uso há mais tempo não deixa claro que a tal efetividade daquele seja maior ou que haja superioridade terapêutica de uma ou de outra CDF. O jogo de palavras rotineiramente faz parte do marketing que envolve o mercado de medicamentos no mundo e pode influenciar um consumo desnecessário.

Uma limitação que dificultou um pouco o desenrolar do estudo foi não expandir as buscas a outras línguas que não a portuguesa, a espanhola e a inglesa. De qualquer modo, o número baixo de artigos encontrados reflete a necessidade de ampliar as pesquisas sobre o tema.

CONCLUSÃO |

As principais vantagens abordadas pelos estudos foram comodidade terapêutica e possível redução de eventos adversos, embora a maioria dos estudos tenha sido financiada por indústrias farmacêuticas, e alguns não deixavam claro como era sua metodologia, enfraquecendo a confiabilidade dos resultados. Desta forma, as informações contidas nos artigos não foram consideradas suficientes para concluir que as CDF contendo AINE apresentam vantagens sobre o uso de monofármacos.

A revisão literária sobre AINES em CDF demonstrou o quanto esse assunto é pouco pesquisado, já que o número de artigos que abordam o tema é pequeno e apresentam vieses de informação.

REFERÊNCIAS |

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para registro de novas associações em dose fixa. Brasília: ANVISA; 2010.
2. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017 [acesso em 05 jun 2018]; 33(6):1165-73. Disponível em: URL: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1310092>>.
3. Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. Benazepril combined with either amlodipine or hydrochlorothiazide is more effective than monotherapy for blood pressure control and prevention of end-organ injury in hypertensive Dahl rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 48(1):857-61.
4. Lima GC, Silva EV, Magalhães PO, Naves JS. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. 2017 [acesso em 05 jun 2018]; 48(2):198-207. Disponível em: URL: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1517838216313028>>.
5. Dickson TZ, Zagrobelny J, Lin CC, Ritter MA, Snavely D, Ramjit D, et al. Pharmacokinetics, safety, and antihypertensive efficacy of losartan in combination with hydrochlorothiazide in hypertensive patients with renal impairment. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003 [acesso em 05 jun 2018]; 43(6):591-603. Disponível em: URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12817522>>.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consultas: medicamentos [acesso em 06 maio 2017]. Disponível em: URL: <<http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?nomeProduto>>.
7. Organização Mundial da Saúde [Internet]. Brasil [acesso em 09 maio 2017]. Disponível em: URL: <<http://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt>>.
8. Singla N, Barrett T, Sisk L, Kostenbader K, Young J. Assessment of the safety and efficacy of extended-release oxycodone/acetaminophen, for 14 days postsurgery. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014 [acesso em 05 jun 2018]; 30(12):2571-8. Disponível em: URL: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157951>>.
9. Bello AE, Grahn AY, Ball J, Kent JD, Holt RJ. One-year safety of ibuprofen/famotidine fixed combination versus ibuprofen alone: Pooled analyses of two 24-week randomized, double-blind trials and a follow-on extension. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(3):407—20.
10. Ghini MG, Carpenito G, Mascia MT. Effects of a paracetamol and tramadol fixed-dose combination on pain, asthenia, cognitive disorders and sleep quality in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(2 Supl. 96):S152.
11. McGettigan P, Roderick P, Mahajan R, Kadam A, Pollock AM. Use of fixed dose combination (FDC) drugs in India: central regulatory approval and sales of FDCs containing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), metformin, or psychotropic drugs. *PLoS Med*. 2015; 12(5):1-28.
12. Mejjad O, Serrie A, Ganry H. Epidemiological data, efficacy and safety of a paracetamol-tramadol fixed combination in the treatment of moderate-to-severe pain. SALZA: a post-marketing study in general practice. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(5):1013-20.
13. González-Escalada JR. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína. *Rev Sociedad Española Dolor* [Internet]. 2010 [acesso em 05 jun 2018]; 17(1):51-60. Disponível em: URL: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1134-8046\(10\)70007-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1134-8046(10)70007-0)>.
14. Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [acesso em 05 jun 2018]; 28(3): Não paginado. Disponível em: URL: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=chh&AN=CD011509&site=ehost-live>>.
15. Runken MC, Goodwin B, Shah M, Eaddy M, D'Souza A, Bowers B, et al. Migraine-related healthcare resource use and costs for subjects prescribed fixed-dose combination sumatriptan/naproxen sodium vs. single-entity oral triptans in a managed care population in the USA. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015; 13(1):109-20.

16. Ortiz MI, Murguía-Cánovas G, Vargas-López LC, Silva R, González-de la Parra M. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyrilamine and pamabrom in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. Medwave [Internet]. 2016 [acesso em 05 jun 2018]; 16(9):e6587. Disponível em: URL: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27813503>>.

Correspondência para/Reprint request to:

Eva Maiane Canuto Gurgel

Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Farmácia,

Universidade Federal do Rio Grande do Norte,

Rua Aderbal de Figueiredo, 24,

Praia do Meio, Natal/RN, Brasil

CEP: 59010-115

Tel.: (84) 999404141

E-mail: evagurgeel@gmail.com

Submetido: 27/06/2017

Aceito em: 24/11/2017