

Analgesia Pós-Operatória em Cesarianas com a Associação de Morfina por Via Subaracnóidea e Antiinflamatório Não Esteróide: Diclofenaco Versus Cetoprofeno *

Post-Cesarean Section Analgesia with Low Spinal Morphine Doses and Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug: Diclofenac Versus Ketoprofen

Jacqueline Toshiko Hirahara¹; Sandra Bliacheriene²; Eduardo Tsuyoshi Yamaguchi, TSA³; Marina Cestari Rizzo Rosa⁴; Mônica Maria Sialyls Capel Cardoso, TSA⁵

RESUMO

Hirahara JT, Bliacheriene S, Yamaguchi ET, Rosa MCR, Cardoso MMSC - Analgesia Pós-Operatória em Cesarianas com a Associação de Morfina Subaracnóidea e Antiinflamatório Não Esteróide: Diclofenaco Versus Cetoprofeno

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A associação de baixas doses de morfina subaracnóidea e diclofenaco por via muscular tem se mostrado eficaz para o controle da dor pós-operatória em pacientes submetidas à cesariana sob raquianestesia. O cetoprofeno pode ser vantajoso em relação ao diclofenaco, já que sua administração pode ser realizada por via venosa. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia analgésica do diclofenaco e do cetoprofeno, quando administrados em associação com baixas doses de morfina subaracnóidea no pós-operatório imediato de pacientes submetidas à cesariana sob raquianestesia.

MÉTODO: Foram estudadas prospectivamente 44 pacientes estado físico ASA I ou II submetidas à cesariana sob raquianestesia com 15 mg de bupivacaína hiperbárica e 28 µg de morfina. Após 90 minutos do início da anestesia, as pacientes foram divididas aleatoriamente em dois grupos que receberam: Grupo D (n = 22): 75 mg de diclofenaco por via muscular e Grupo C (n = 22): 100 mg de cetoprofeno em 100 ml de solução glicosada a 5% por via venosa, em 20 minutos. A dor foi avaliada com a escala analógica visual de dor (EAV - 0 cm indicando ausência de dor e 10 cm indicando dor insuportável), imediatamente antes e a cada hora após a administração do antiinflamatório (AINE), por um período de 6 horas. A analgesia complementar foi realizada utilizando-se a bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP) por via venosa, com bolus de 1 mg de morfina, intervalo de bloqueio de 7 minutos, sem infusão basal e dose máxima de morfina de 20 mg em 4 horas. Avaliou-se a dor, a necessidade de utilização de

medicação analgésica de resgate, o consumo cumulativo de morfina nas seis primeiras horas após a administração do AINE, e a ocorrência de prurido, náusea, vômito e depressão respiratória.

RESULTADOS: Os grupos D e C foram semelhantes em relação às médias de dor e doses cumulativas de morfina na ACP nas seis primeiras horas após a administração do AINE.

CONCLUSÕES: O cetoprofeno, quando associado à morfina subaracnóidea, mostrou-se equivalente ao diclofenaco para o controle da dor nas seis primeiras horas pós-cesariana.

Unitermos: ANALGESIA, Pós-Operatória; ANALGÉSICOS, Antiinflamatório: cetoprofeno, diclofenaco, Opióides: morfina

SUMMARY

Hirahara JT, Bliacheriene S, Yamaguchi ET, Rosa MCR, Cardoso MMSC - Post-Cesarean Section Analgesia with Low Spinal Morphine Doses and Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug: Diclofenac Versus Ketoprofen

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The association of low spinal morphine doses and muscular diclofenac is effective to control postoperative pain after Cesarean section under spinal anesthesia. Ketoprofen, also an NSAID, may be advantageous over diclofenac because it may be intravenously administered. This study aimed at comparing the analgesic efficacy of diclofenac and ketoprofen in association to low spinal morphine doses in the immediate postoperative period of patients submitted to Cesarean section under spinal anesthesia.

METHODS: Participated in this prospective study 44 healthy parturients, physical status ASA I or II, submitted to Cesarean section under spinal anesthesia with 15 mg hyperbaric bupivacaine and 28 µg morphine. Patients were randomly allocated into two groups, 90 minutes after anesthetic induction: Group D (n = 22): 75 mg muscular diclofenac; and Group K (n = 22): 100 mg intravenous ketoprofen diluted in 100 ml of 5% glucose in 20 minutes. Pain was evaluated immediately before NSAID administration and then every hour for six hours, using the Visual Analog Scale of Pain (VAS - 0 cm meaning no pain and 10 cm the worst possible pain). Rescue analgesia was provided by intravenous PCA pump (1mg bolus morphine with 7 minutes lockout interval, without basal infusion and maximum 20 mg morphine dose in 4 hours). The following parameters were evaluated: pain intensity, need for rescue analgesia, cumulative morphine consumption in the first 6 hours following NSAID administration, and the incidence of pruritus, nausea, vomiting and respiratory depression.

RESULTS: Both groups were similar in pain intensity, cumulative morphine doses and incidence of pruritus, nausea and vomiting in the first six hours following NSAID administration.

CONCLUSIONS: When associated to low spinal morphine doses, ketoprofen was similar to diclofenac in providing postoperative analgesia in the first six hours following Cesarean section under spinal anesthesia.

Key Words: ANALGESIA, Postoperative; ANALGESICS, Anti-inflammatory: diclofenac, ketoprofen, Opioids: morphine

* Recebido do (Received from) Hospital e Maternidade Santa Joana, Disciplina de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), SP

1. ME₃ do HC-FMUSP; Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana
2. ME₂ do HC-FMUSP
3. Colaborador da Disciplina de Anestesiologia do HC-FMUSP; Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana
4. Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana
5. Doutora em Anestesia pela FMUSP; Anestesiologista do Hospital e Maternidade Santa Joana

Apresentado (Submitted) em 07 de fevereiro de 2003
Aceito (Accepted) para publicação em 22 de abril de 2003

Endereço para correspondência (Correspondence to)
Dra. Mônica Maria Sialyls Capel Cardoso
Av. Dr Eneas de Carvalho Aguiar 255
8º Andar - PAMB Divisão de Anestesia
05403-900 São Paulo, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

INTRODUÇÃO

A associação de baixas doses de morfina por via subaracnóidea com o diclofenaco sistêmico tem se mostrado eficaz no controle da dor pós-operatória em cesarianas¹. Embora os antiinflamatórios não esteróides (AINE) pertençam a um mesmo grupo farmacológico, e portanto possuam características semelhantes, quando analisados individualmente, apresentam variações importantes com relação à potência antiinflamatória, analgésica e ocorrência de efeitos colaterais².

O cetoprofeno, de potência analgésica semelhante ao diclofenaco, pode ser de maior utilidade no período pós-operatório imediato da paciente obstétrica, já que sua via de administração é venosa, evitando-se assim, as desvantagens da administração intramuscular do diclofenaco; estas incluem: dor durante a aplicação da droga por via muscular e possíveis lesões cutâneas ou musculares (sobretudo quando o mesmo é administrado de maneira tecnicamente incorreta e em local não apropriado, como por exemplo na região do músculo deltoídeo). Não se recomenda que o diclofenaco seja administrado por via venosa, pois além de causar dor local durante a injeção, pode desencadear tromboflebite^{3,4}.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia analgésica do diclofenaco e do cetoprofeno quando administrados em associação com baixas doses de morfina subaracnóidea no pós-operatório imediato de pacientes submetidas à cesariana sob raquianestesia.

MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital e Maternidade Santa Joana, foram estudadas prospectivamente 44 pacientes, estado físico ASA I ou II, submetidas à cesariana sob raquianestesia. As gestantes foram monitorizadas com eletrocardioscópio, pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso. Após a realização da expansão volêmica com 10 ml.kg⁻¹ de cristalóide, as pacientes foram submetidas à raquianestesia com 15 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5% associados a 28 µg de morfina subaracnóidea, injetados em 60 segundos, com a paciente na posição sentada. A pressão arterial foi medida a cada minuto até o nascimento, e qualquer diminuição de pressão arterial em relação ao valor de controle (média de três valores consecutivos de pressão arterial sistólica obtida após o término da expansão volêmica) foi corrigida com *bolus* de 0,2 mg de metaraminol. Diminuições de pressão arterial iguais ou superiores a 20% do valor de controle foram corrigidas com *bolus* de 0,4 mg de metaraminol. Após 90 minutos da realização da raquianestesia, as pacientes foram aleatoriamente divididas em dois grupos de 22 pacientes cada, que receberam: Grupo D (diclofenaco): 75 mg de

diclofenaco por via muscular e Grupo C (cetoprofeno): 100 mg de cetoprofeno em 100 ml de solução glicosada a 5% em 20 minutos, por via venosa. A dor foi avaliada utilizando-se a escala analógica visual de dor (EAV) de 0 - 10 cm (0 cm, indicando ausência de dor e 10 cm, indicando dor insuportável) imediatamente antes, após a administração do AINE, e a seguir a cada hora - durante 6 horas - por anestesiológista que desconhecia a que grupo pertencia a paciente. Durante este período, analisou-se a ocorrência de prurido, náusea, vômito e depressão respiratória, definida como frequência respiratória inferior a 10 incursões por minuto. O prurido e a náusea foram classificados em leve ou intenso, de acordo com a necessidade ou não de tratamento. Prurido e náusea intensos ou mais de dois episódios de vômitos foram tratados com *bolus* de 0,2 mg de naloxona por via muscular. A administração de medicação analgésica de resgate, quando necessária, foi realizada com bomba de analgesia controlada pela paciente (ACP). A mesma foi programada para administrar *bolus* de 1 mg de morfina, com intervalo de bloqueio de 7 minutos, sem infusão basal e dose máxima de morfina de 20 mg em 4 horas. Foram excluídas do protocolo as pacientes que necessitaram de sedação ou administração de opióides por via venosa no período per-operatório.

As variáveis estudadas foram: idade, peso, altura, intensidade de dor, consumo cumulativo de morfina e ocorrência de prurido, náusea, vômito, necessidade de uso de medicação analgésica de resgate e de depressão respiratória.

A análise estatística foi realizada com os testes *t* de Student, Qui-quadrado e Mann-Whitney. O valor de *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

As variáveis antropométricas (idade, peso e altura) foram semelhantes entre os grupos (Tabela I). Da mesma forma, os grupos foram semelhantes em relação às médias de dor e consumo cumulativo de morfina na bomba de ACP (Tabela II). A necessidade de medicação analgésica de resgate e incidência de efeitos colaterais como náusea, vômito e prurido encontram-se na tabela III. Em nenhum caso foi observada frequência respiratória inferior a 10 incursões por minuto, ou necessidade de se tratar o prurido.

Tabela I - Parâmetros Antropométricos (Média ± DP)

| | Diclofenaco (n = 22) | Cetoprofeno (n = 22) |
|--------------|-------------------------|-------------------------|
| Idade (anos) | 27,8 ± 6,9 | 27,6 ± 7,8 |
| Peso (kg) | 71,1 ± 10,6 | 75,2 ± 15,1 |
| Altura (m) | 1,6 ± 0,1 | 1,6 ± 0,01 |

Tabela II - Dor (EAV) e Consumo Cumulativo de Morfina (mg) com o Uso de Diclofenaco ou Cetoprofeno, Associados a Baixas Doses de Morfina Subaracnóideia (Média ± DP)

| | Diclofenaco (n = 22) | Cetoprofeno (n = 22) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 hora dor/ACP | 0,32 ± 0,69 / 0,14 ± 0,34 | 0,22 ± 0,43 / 0,00 ± 0,00 |
| 2 horas dor/ACP | 0,90 ± 1,29 / 0,32 ± 0,65 | 0,44 ± 0,85 / 0,23 ± 0,61 |
| 3 horas dor/ACP | 0,80 ± 1,32 / 0,86 ± 1,32 | 0,53 ± 0,75 / 0,77 ± 1,54 |
| 4 horas dor/ACP | 1,04 ± 1,68 / 1,41 ± 1,99 | 0,36 ± 0,72 / 1,00 ± 1,93 |
| 5 horas dor/ACP | 0,90 ± 1,37 / 1,82 ± 2,75 | 0,52 ± 0,87 / 1,27 ± 2,73 |
| 6 horas dor/ACP | 0,98 ± 1,36 / 2,41 ± 3,42 | 0,68 ± 1,25 / 1,64 ± 3,37 |

Não há diferenças entre as variáveis dor e consumo cumulativo de morfina entre os grupos

Tabela III - Necessidade de Medicação Analgésica Complementar e Incidência de Efeitos Colaterais (Média ± DP)

| | Diclofenaco (n = 22) | Cetoprofeno (n = 22) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Necessidade de analgesia (SOS) % | 59 | 36 |
| Náusea (%) | 0 | 5 |
| Prurido leve (%) | 55 | 27 |
| Vômito (%) | 0 | 5 |

DISCUSSÃO

Nesse estudo, observou-se que quando associados à baixa dose de morfina subaracnóideia, tanto o diclofenaco por via muscular, quanto o cetoprofeno por via venosa promoveram qualidade de analgesia pós-operatória semelhante. Esses dados estão de acordo com os descritos por outros autores⁵, que em pacientes submetidas à cesariana, também demonstraram que ambas as drogas (cetoprofeno e diclofenaco) apresentavam potência analgésica semelhante, reduzindo o consumo de opióides em cerca de 40%.

Embora úteis para reduzir o consumo de opióides no pós-operatório, a análise detalhada da qualidade da analgesia pós-operatória oferecida pelo uso combinado do AINE (diclofenaco ou cetoprofeno) com baixa dose de morfina subaracnóideia mostra que houve necessidade de se administrar medicação analgésica complementar em 59% das pacientes do grupo diclofenaco, e em 36% das pacientes que receberam o cetoprofeno. Esses dados contrariam estudo anterior¹, que demonstrou que a associação da mesma dose de morfina subaracnóideia com o diclofenaco por via muscular determinava analgesia eficaz na totalidade das pacientes estudadas, não havendo a necessidade de se administrar qualquer outro analgésico por via sistêmica nas primeiras 24 horas pós-cesariana. Esta aparente divergência de resultados poderia eventualmente ser explicada pelos diferentes métodos utilizados para diagnosticar e tratar a dor pós-operatória. No primeiro estudo, a avaliação da dor pós-operatória foi feita de maneira intermitente, a cada hora pela EAV, e a medicação

analgésica de resgate era oferecida somente quando a paciente apresentasse dor igual ou superior a 3 cm. No presente estudo, buscando a forma ideal de controle da dor pós-operatória, foram disponibilizadas para as pacientes as bombas de ACP. Nestas condições, observou-se que o uso de medicação analgésica complementar era feito com níveis de dor inferiores a 3 cm, o que traduz nível de exigência bastante elevado das pacientes em relação ao controle da dor pós-operatória.

Em relação à comparação da efetividade das duas drogas, é interessante notar que embora as médias de dor e o consumo de medicação analgésica de resgate nas primeiras seis horas pós-parto tenham sido semelhantes nos dois grupos, o mesmo não pode se afirmar em relação à necessidade de utilização de medicação analgésica de resgate. Este estudo não tem número de pacientes suficiente para encontrar qualquer diferença entre a percentagem de pacientes que necessitou de medicação analgésica complementar para controle da dor pós-operatória, entre os grupos. A análise de poder para esta variável determinou que, com um poder de 80%, seriam necessárias 60 pacientes por grupo para se encontrar uma diferença na necessidade de complementação analgésica em cerca de 23% entre os dois grupos.

Optou-se por comparar a eficácia analgésica do diclofenaco e do cetoprofeno, já que são AINE habitualmente utilizados no pós-operatório das pacientes obstétricas. Ambas as drogas já foram quantificadas no leite materno e podem ser utilizadas no puerpério da paciente obstétrica com segurança, pois as quantidades encontradas no leite materno são mínimas⁶.

A grande vantagem do cetoprofeno em relação ao diclofenaco seria a possibilidade de se utilizar a via venosa de administração do analgésico. Do ponto de vista da farmacocinética, a via venosa resulta em concentrações da droga mais estáveis e permite que se atinjam concentrações teciduais altas em poucos minutos. Na realidade, o diclofenaco também pode ser administrado por via venosa. Entretanto, exige diluição padronizada prévia, já que é grande a incidência de dor durante a injeção e de tromboflebite, limitando a sua utilização de rotina.

Por outro lado, o diclofenaco seria vantajoso em relação ao cetoprofeno, por apresentar menor toxicidade e maior tolerabilidade no trato gastrointestinal⁷. Entretanto, o uso agudo de ambas as drogas em pacientes jovens, sem antecedentes prévios de afecções do sistema gastrointestinal, raramente desencadeia algum efeito colateral.

O diclofenaco e o cetoprofeno são inibidores não específicos da ciclooxigenase, pois inibem indistintamente a COX-1 e a 2.

A COX-1 é uma enzima constitutiva que exerce diversas funções homeostáticas no organismo, incluindo proteção da mucosa gastrointestinal, regulação do equilíbrio hidroeletrólítico renal e hemostático. A COX-2 é uma enzima induzida e está presente principalmente em condições patológicas, determinando dor e inflamação. A capacidade de inibição das enzimas COX-1 e COX-2 determinaria, portanto, a eficácia

analgésica e antiinflamatória dos AINE e ainda a probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais. Entretanto, sabe-se atualmente que as prostaglandinas derivadas da COX-2 também desempenham funções citoprotetoras, sobretudo na mucosa gástrica⁸, e que as derivadas da COX-1 podem estar envolvidas na geração do processo inflamatório⁹. Esta concomitância de funções explicaria o motivo pelo qual os inibidores específicos da COX-2 são analgésicos menos potentes e por que o uso dos COX-2 específicos também pode desencadear a ocorrência de efeitos colaterais que tradicionalmente eram atribuídos ao uso dos AINE não específico.

Assim, para o tratamento da dor aguda no pós-operatório de cesariana, talvez, o mais racional fosse administrar o AINE não específico. A geração do processo doloroso e inflamatório estaria inibida de forma plena e não de forma parcial como acontece com o uso dos AINE COX-2 específicos. Além disso, o AINE é freqüentemente administrado para pacientes jovens, hígdas e por curtos intervalos de tempo, fazendo com que o aparecimento dos efeitos colaterais seja um fenômeno raro, mesmo com o uso dos AINE não específicos da ciclooxigenase.

Neste estudo, não foi identificado nenhum caso de depressão respiratória após o uso de baixas doses de morfina por via subaracnóidea. Embora o número de pacientes estudadas seja pequeno para se obter qualquer conclusão, provavelmente alguns fatores contribuíram para a não ocorrência de tal complicação como: evitou-se a utilização de qualquer outra droga depressora do sistema nervoso central por via sistêmica nas primeiras 24 horas, utilizou-se doses de morfina subaracnóidea extremamente baixas e praticou-se essa técnica de analgesia pós-operatória em pacientes jovens. Concluindo, os resultados desse estudo demonstram que a administração do diclofenaco por via muscular ou do cetoprofeno por via venosa, quando combinados com baixa dose de morfina por via subaracnóidea, promove analgesia pós-operatória em cesarianas de qualidade semelhante.

Post-Cesarean Section Analgesia with Low Spinal Morphine Doses and Systemic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug: Diclofenac Versus Ketoprofen

Jacqueline Toshiko Hirahara, M.D.; Sandra Bliacheriene, M.D.; Eduardo Tsuyoshi Yamaguchi, TSA, M.D.; Marina Cestari Rizzo Rosa, M.D.; Mônica Maria Sialylys Capel Cardoso, TSA, M.D.

INTRODUCTION

The association of low spinal morphine doses and systemic diclofenac is effective in controlling post-Cesarean section

pain¹. Although non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) belong to the same pharmacological group, thus with similar profiles, individually they present major variations in anti-inflammatory and analgesic potency, and in the incidence of side-effects².

Ketoprofen, with analgesic potency similar to diclofenac, may be more advantageous in the immediate post-Cesarean section period since it is intravenously administered, hence preventing the disadvantages of muscular diclofenac administration, which include: pain during muscular administration and potential skin or muscle injuries (especialmente quando é incorretamente administrado e em locais inadequados, como o músculo deltóide). Intravenous diclofenac is not indicated because in addition to causing local pain during injection, it may trigger thrombophlebitis^{3,4}.

This study aimed at comparing diclofenac and ketoprofen analgesic efficacy when administered in association to low spinal morphine doses in the immediate postoperative period of patients submitted to Cesarean section under spinal anesthesia.

METHODS

After the Research Ethics Committee, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo and Hospital e Maternidade Santa Joana approval, 44 patients, physical status ASA I or II, submitted to Cesarean section under spinal anesthesia were prospectively evaluated. Parturients were monitored with ECG, non-invasive blood pressure and pulse oximetry. After volume expansion with 10 ml.kg⁻¹ crystalloid, spinal anesthesia was induced with 15 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine associated to 28 µg spinal morphine injected in 60 seconds, with patients in the sitting position. Blood pressure was evaluated every minute until birth and any blood pressure decrease as compared to baseline values (mean of three consecutive systolic blood pressure values obtained following volume expansion), was corrected with 0.2 mg bolus metaraminol. Blood pressure decreases equal to or above 20% of baseline values were corrected with 0.4 mg bolus metaraminol. Patients were randomly allocated in two groups of 22 patients 90 minutes after spinal anesthesia. Group D (diclofenac) - 75 mg muscular diclofenac; and Group K (ketoprofen) - 100 mg intravenous ketoprofen in 5% glucose in 20 minutes. Pain was evaluated through the Visual Analog Scale of Pain (VAS) from 0 to 10 cm (0 cm meaning no pain and 10 cm meaning the worst possible pain) immediately before and after NSAID administration, and then at every hour for 6 hours, by anesthesiologists blind to the group patients belonged to. The following parameters were evaluated during this period: incidence of pruritus, nausea, vomiting and respiratory depression, defined as respiratory rate below 10 mov./min. Pruritus and nausea were classified as mild or severe, according to the need for treatment or not. Severe pruritus or nausea or more than two vomiting episodes were treated with 0.2 mg bolus muscular naloxone. Rescue analgesia, when needed, was administered through patient-controlled analgesia pump (PCA) programmed to ad-

minister 1 mg bolus morphine with 7 minutes lockout interval, without basal infusion and maximum 20 mg morphine dose in 4 hours. Exclusion criteria were patients needing sedation or intravenous opioids in the intraoperative period.

Evaluated parameters were: age, weight, height, pain intensity, cumulative morphine consumption, incidence of pruritus, nausea and vomiting, need for rescue analgesia, and respiratory depression.

Student's *t*, Chi-square and Mann-Whitney tests were used for statistical analysis, considering statistically significant $p < 0.05$.

RESULTS

Demographics data (age, weight and height) were similar for both groups (Table I). Groups were also similar in pain and cumulative PCA morphine consumption means (Table II). Need for rescue analgesia and incidence of side-effects such as nausea, vomiting and pruritus are shown in table III. There has been no respiratory depression below 10 mov/min or need to treat pruritus.

Table I - Demographics Data (Mean \pm SD)

| | Diclofenac (n = 22) | Ketoprofen (n = 22) |
|-------------|------------------------|------------------------|
| Age (years) | 27.8 \pm 6.9 | 27.6 \pm 7.8 |
| Weight (kg) | 71.1 \pm 10.6 | 75.2 \pm 15.1 |
| Height (m) | 1.6 \pm 0.1 | 1.6 \pm 0.01 |

Table II - Pain (VAS) and Cumulative Morphine Consumption (mg) with Diclofenac or Ketoprofen Associated to Low Spinal Morphine Doses (Mean \pm SD)

| | Diclofenac (n = 22) | Ketoprofen (n = 22) |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 hour pain/PCA | 0.32 \pm 0.69 / 0.14 \pm 0.34 | 0.22 \pm 0.43 / 0.00 \pm 0.00 |
| 2 hours pain/PCA | 0.90 \pm 1.29 / 0.32 \pm 0.65 | 0.44 \pm 0.85 / 0.23 \pm 0.61 |
| 3 hours pain/PCA | 0.80 \pm 1.32 / 0.86 \pm 1.32 | 0.53 \pm 0.75 / 0.77 \pm 1.54 |
| 4 hours pain/PCA | 1.04 \pm 1.68 / 1.41 \pm 1.99 | 0.36 \pm 0.72 / 1.00 \pm 1.93 |
| 5 hours pain/PCA | 0.90 \pm 1.37 / 1.82 \pm 2.75 | 0.52 \pm 0.87 / 1.27 \pm 2.73 |
| 6 hours pain/PCA | 0.98 \pm 1.36 / 2.41 \pm 3.42 | 0.68 \pm 1.25 / 1.64 \pm 3.37 |

There have been no differences in pain and cumulative morphine consumption between groups

Table III - Need for Rescue Analgesia and Incidence of Side-Effects (Mean \pm SD)

| | Diclofenac (n = 22) | Ketoprofen (n = 22) |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| Need for analgesia (SOS) % | 59 | 36 |
| Nausea (%) | 0 | 5 |
| Mild pruritus (%) | 55 | 27 |
| Vomiting (%) | 0 | 5 |

DISCUSSION

In our study, both muscular diclofenac and intravenous ketoprofen, when associated to low spinal morphine doses, have promoted similar postoperative analgesia. These data are in line with other authors⁵ who have observed patients submitted to Cesarean section, that both drugs (diclofenac and ketoprofen) have promoted similar analgesic potency, decreasing opioid consumption in approximately 40%.

Although useful to decrease postoperative opioid consumption, the detailed analysis of postoperative analgesia induced by the combined use of NSAID (diclofenac or ketoprofen) and low spinal morphine doses has shown the need for additional analgesic medication in 59% of diclofenac group patients and in 36% of ketoprofen group patients. These data are in disagreement with a previous study¹, which has shown that the association of the same morphine dose and muscular diclofenac would determine effective analgesia in 100% of patients, without need for any other systemic analgesia in the first 24 post-Cesarean section hours. This seemingly disagreement of results could possibly be explained by different methods used to diagnose and treat postoperative pain. In the first study, postoperative pain was intermittently evaluated at 1-hour intervals by VAS, and rescue analgesia was only administered when patients referred pain equal to or above 3 cm. In our study and looking for the optimal postoperative pain control, patients received PCA pumps and it has been observed the use of additional medication with levels below 3 cm, translating the very high demand level of patients in terms of controlling postoperative pain.

In comparing both drugs effectiveness, it is interesting to note that although pain and rescue medication consumption means in the first 6 post-delivery hours were similar for both groups, the same was not true for the need for rescue medication. This study has not involved a sufficient number of patients to find any difference in percentage of patients needing rescue analgesia to control postoperative pain between groups. Power analysis for this variable has shown that, with 80% power, 60 patients per group would be needed to find any difference in the need for additional analgesia of approximately 23% between groups.

We decided to compare diclofenac and ketoprofen analgesic efficacy since these are NSAIDs commonly used in the postoperative period of obstetric patients. Both drugs have been quantified in breast milk and may be safely used in the puerperal period of obstetric patients, since minimum amounts were found in breast milk⁶.

Major ketoprofen advantage as compared to diclofenac would be its intravenous administration. From pharmacokinetic viewpoint, intravenous route results in more stable drug concentrations allowing for high tissue concentrations to be reached in few minutes. In fact, diclofenac may also be intravenously administered, but it requires previous dilution since there is a high incidence of pain during injection and thrombophlebitis, thus limiting its routine administration.

On the other hand, diclofenac would be advantageous over ketoprofen due to less toxicity and better GI tract tolerability⁷. Nevertheless, the acute use of both drugs in young patients without previous history of GI tract diseases seldom triggers side-effects.

Diclofenac and ketoprofen are non-specific cyclooxygenase inhibitors because they inhibit both COX-1 and COX-2.

COX-1 is a constitutive enzyme with different homeostatic functions, including GI mucosa protection, renal and hemostatic hydroelectrolytic balance regulation. COX-2 is an induced enzyme primarily present in pathological conditions determining pain and inflammation. COX-1 and COX-2 inhibition ability would then determine NSAIDs analgesic and anti-inflammatory efficacy and also the probability of side-effects. However, it is known that COX-2 derived prostaglandins would also play cytoprotective roles, especially in the gastric mucosa⁸, and that those derived from COX-1 could be involved in the inflammatory process⁹. This concomitance of functions would explain the reason why specific COX-2 inhibitors are less potent analgesics, and why specific COX-2 inhibitors could also trigger side-effects traditionally attributed to non-specific NSAIDs.

So, maybe the best to treat acute post-Cesarean section pain would be to administer non-specific NSAIDs. Pain and inflammation process generation would be totally and not partially inhibited as it is the case with COX-2 specific NSAIDs. In addition, NSAIDs are frequently administered to young healthy patients and in short intervals, which makes side-effects a rare event, even with non-specific cyclooxygenase NSAIDs.

There has been no respiratory depression after low spinal morphine doses in our study. Although the number of patients was small to reach any conclusion, some actions or procedures may have contributed for the absence of such complication: any other central nervous system depressing drug was avoided during the first 24 hours; spinal morphine doses were extremely low; and this postoperative analgesia technique was administered to young patients.

In conclusion, our results have shown that muscular diclofenac or intravenous ketoprofen combined to low spinal morphine doses, promote similar post-Cesarean section analgesia.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Cardoso MMSC, Carvalho JCA, Amaro AR et al - Small doses of spinal morphine combined with systemic diclofenac for post-operative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg*, 1998;86:538-541.
- Laitinen J, Nuutinen L, Kiskila EL et al - Comparison of intravenous diclofenac, indomethacin and oxydocone as postoperative analgesics in patients undergoing knee surgery. *Europ J Anaesthesiol*, 1992;9:29-34.
- Korpela R, Oikola KT - Pharmacokinetics of intravenous diclofenac sodium in children. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990;38:293-295.
- Campbell WI, Watters CH - Venous sequelae following i.v. administration of diclofenac. *Br J Anaesth*, 1989;62:545-547.
- Rorarius MGF, Suominen P, Baer GA et al - Diclofenac and ketoprofen for pain treatment after elective Cesarean section. *Br J Anaesth*, 1993;70:293-297.
- Ostensen M, Husby G - Antirheumatic drug treatment during pregnancy and lactation. *Scand J Rheumatol*, 1985;14:1-7.
- Peloso PM - Strategies and practice for use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol*, 1996;105:29-48.
- Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K et al - Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology*, 1997;112:387-397.
- Wallace JL - Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *Tips*, 1999;20:4-6.

RESUMEN

Hirahara JT, Bliacheriene S, Yamaguchi ET, Rosa MCR, Cardoso MMSC - Analgesia Post-Operatoria en Cesáreas con la Asociación de Morfina Subaracnóidea y Antiinflamatorio No Esteroide: Diclofenaco Versus Cetoprofeno

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La asociación de bajas dosis de morfina subaracnóidea y diclofenaco por vía muscular se ha mostrado eficaz para el control del dolor post-operatorio en pacientes sometidas a cesárea bajo raquianestesia. El cetoprofeno puede ser ventajoso en relación al diclofenaco, ya que su administración puede ser realizada por vía venosa. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia analgésica del diclofenaco y del cetoprofeno, cuando administrados en asociación con bajas dosis de morfina subaracnóidea en el inmediato post-operatorio de pacientes sometidas a cesárea bajo raquianestesia.

MÉTODO: Fueron estudiadas prospectivamente 44 pacientes estado físico ASA I o II sometidas a cesárea bajo raquianestesia con 15 mg de bupivacaína hiperbárica y 28 µg de morfina. Después de 90 minutos del inicio de la anestesia, las pacientes fueron divididas aleatoriamente en dos grupos que recibieron: Grupo D (n = 22): 75 mg de diclofenaco por vía muscular y Grupo C (n = 22): 100 mg de cetoprofeno en 100 ml de solución glucosada a 5% por vía venosa, en 20 minutos. El dolor fue evaluado con la escala analógica visual de dolor (EAV - 0 cm indicando ausencia de dolor y 10 cm indicando dolor insoportable), inmediatamente antes y a cada hora después de la administración del antiinflamatorio (AINE), por un período de 6 horas. La analgesia complementaria fue realizada utilizando la bomba de analgesia controlada por la paciente (ACP) por vía venosa, con bolus de 1 mg de morfina, intervalo de bloqueo de 7 minutos, sin infusión basal y dosis máxima de morfina de 20 mg en 4 horas. Se evaluó el dolor, la necesidad de utilización de medicación analgésica de rescate, el consumo cumulativo de morfina en las seis primeras horas después de la administración del AINE, y la ocurrencia de prurito, náusea, vómito y depresión respiratoria.

RESULTADOS: Los grupos D y C fueron semejantes en relación a las medias de dolor y dosis cumulativas de morfina en la ACP en las seis primeras horas después de la administración del AINE.

CONCLUSIONES: El cetoprofeno, cuando asociado a morfina subaracnóidea, se mostró equivalente al diclofenaco para el control del dolor en las seis primeras horas post-cesárea.