



Cetofenid[®]

cetoprofeno



APRESENTAÇÃO

Pó bifiltrado para solução injetável 100mg
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:
Cetoprofeno.....100mg
Excipientes: glicina, L-arginina, ácido cítrico anidro e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cetofenid[®] é um medicamento anti-inflamatório, analgésico e antitérmico. Este medicamento é destinado ao tratamento de inflamações e dores decorrentes de processos reumáticos e traumatismos, e de dores em geral. Desta forma, Cetofenid[®] pode ser utilizado no tratamento da dor no pré e pós-operatório e outras patologias dolorosas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nos últimos anos, considerável atenção tem sido dada ao tratamento de dor pós-operatório, tendo em conta o efeito favorável da analgesia adequada sobre evolução do paciente. Recomenda-se analgesia multimodal (por exemplo, os opióides e drogas anti-inflamatórias não esteroidais [AINEs] ou anestésicos locais) para o alívio efetivo da dor pós-operatória. Existem poucos dados sobre a utilização de AINEs em tratamento da dor pós-operatória após cirurgia abdominal. Oberholzer D. et al (2005) realizaram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado que avalia a eficácia analgésica e segurança do cetoprofeno após a cirurgia abdominal de grande porte.

Após 01 e 09 horas de pós-operatório os pacientes receberam 100mg de cetoprofeno iv (n = 21) ou placebo (n = 22), em adição a um protocolo de tratamento da dor consistindo em infusão contínua de 20mg de tramadol e 5g de metarolol ao longo de 24 horas, com adicional de 25mg i.v. de tramadol, em caso de analgesia inadequada.

A dor foi avaliada por uma escala numérica em repouso e em respiração profunda 3, 6, 12 e 24 horas de pós-operatório, sendo registrada a dose total de tramadol usado nas primeiras 24 horas.

Os pacientes no grupo cetoprofeno tiveram escores significativamente menores, tanto para dor em repouso quanto em respiração profunda, em 3 (p < 0,01), 6 e 12 horas (p < 0,05) de pós-operatório. A utilização de 24 horas de tramadol foi muito menor no grupo cetoprofeno (p < 0,01), com menos náuseas e vômitos. Não houve

complicações hemorrágicas ou outros eventos adversos relacionados à terapia com cetoprofeno. O estudo mostrou o valor de uso a curto prazo do cetoprofeno para melhorar a qualidade de analgesia, após cirurgia abdominal maior, sem efeitos adversos significativos. Subramanian R. et al (2003) realizaram um estudo que compara a eficácia do cetoprofeno e petidina para analgesia peri-operatória e náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças submetidas a cirurgia vítreo-retiniana e cirurgia de descolamento de retina. Crianças de 7 a 16 anos com status ASA I, submetidas à cirurgia vítreo-retiniana foram alocadas aleatoriamente para receber ou 2mg/kg de cetoprofeno ou 1mg/kg de petidina, via IV para analgesia peri-operatória.

Em todos os pacientes a anestesia geral foi indurada com tiopental e a intubação traqueal foi facilitada com brometo de vecurônio e mantida com oxigênio a 33% em óxido nítrico e sulfúreo.

A monitoração intra- e pós-operatória foi feita por um observador cego para a técnica. A analgesia intra-operatória de resgate foi utilizada se a frequência cardíaca e/ou pressão arterial aumentassem em 25% dos valores do período pré-incisional. Dor pós-operatória e episódios de náuseas e vômitos foram avaliados à recuperação (0 hora), e 2, 6 e 24 horas. Analgesia de resgate padrão e agentes antieméticos foram administrados, se necessário. Neste estudo que recrutou 86 crianças, 44 delas receberam cetoprofeno enquanto 42 receberam petidina.

A analgesia intra-operatória foi comparável em ambos os grupos e não foi encontrada diferença significativa na exigência de analgesia de resgate intrapós-operatório.

No pós-operatório 6 das 44 crianças (13,6%) do grupo cetoprofeno apresentaram dor na recuperação, em comparação com 17/42 (40,4%) no grupo petidina.

Dor na hora 2, 6 e 24, e o uso de analgésicos no pós-operatório não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Náusea pós-operatória, vômitos e uso de antieméticos foram significativamente menores no grupo cetoprofeno em todos os intervalos de tempo. A conclusão é de que o cetoprofeno é uma alternativa satisfatória como analgésico em relação à petidina para cirurgia vítreo-retiniana e resulta em uma menor incidência de náuseas e vômitos.

Clinicamente, o cetoprofeno parece reduzir a necessidade de morfina em 33 a 40% com seu suposto mecanismo central de analgesia. Tuncer S et al (2003) avaliaram a eficácia e a segurança do cetoprofeno intravenoso (IV) como adjuvante na analgesia controlada pelo paciente com tramadol após cirurgia maior de câncer ginecológico. Cinquenta pacientes foram incluídos no estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, sendo alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo 1 – controle (25 pacientes), com pacientes que receberam solução salina, grupo II – cetoprofeno (25 pacientes).

Os pacientes receberam uma dose intravenosa de soro fisiológico ou cetoprofeno 100mg no final da cirurgia. Então, para a analgesia controlada pelo paciente, foi dado um bolus de 20mg de tramadol e tempo de 10 min de bloqueio. O alívio da dor foi regularmente avaliado utilizando uma escala visual analógica. O consumo de tramadol, efeitos colaterais, e a satisfação do paciente foram anotados durante as 24 horas após a cirurgia. Não foi observada diferença significativa na pontuação da dor, efeitos colaterais e satisfação do paciente entre os grupos (p > 0,05). O consumo acumulado de tramadol (analgesia controlada pelo paciente) foi menor nos pacientes tratados com cetoprofeno que no grupo que recebeu placebo (p < 0,05). Estes resultados demonstram que uma única dose de 100mg de cetoprofeno reduz o consumo de tramadol para o tratamento da dor pós-operatória na cirurgia de câncer ginecológico de grande porte.

Priya V. et al (2002) realizaram estudo randomizado, controlado, estudo duplo-cego

pretende determinar se cetoprofeno por via intravenosa é eficaz como analgesia preventiva para cirurgia de mama. Foram submetidos à cirurgia de mama sob anestesia geral 50 pacientes para receber cetoprofeno 100mg por via intravenosa 30 minutos antes (Grupo 1), ou imediatamente após a incisão cirúrgica (Grupo II).

No pós-operatório, os escores de dor (Escala Visual Analógica-VAS) e o tempo de recuperação analgésica foram registrados por um observador independente e cego para o desenho do estudo. O estudo foi encerrado quando houve necessidade de analgesia de resgate (VAS ≥ 4 ou procura por analgésico).

As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste não pareado "t", variáveis discretas com o teste do qui-quadrado, e curvas de sobrevida pelo teste log-rank. Os escores de dor foram significativamente menores no Grupo I, até 10 horas após a cirurgia. O número de pacientes que necessitam de analgesia em 4, 6, 8 e 10 horas foi significativamente menor no grupo I (0% VS 47% [P < 0,0001], 0% vs 44% [P < 0,003], 0% vs 80% [P < 0,0001], 0% x 100% [P < 0,0001] respectivamente. O tempo médio para analgesia de resgate foi de 15,47 +/- 2,87 horas no grupo I versus 42,2 +/- 2,55 horas no grupo II (P < 0,0001), concluindo então que a analgesia preventiva com cetoprofeno por via intravenosa (100mg) produz melhor alívio da dor no pós-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de mama.

No estudo realizado por Basto ER et al (2001) comparou-se a combinação cetoprofeno-propacetamol em relação ao propacetamol isolado em cirurgia de tireoide e paratireoide, em termos de eficácia da analgesia pós-operatória, sangramento, e a incidência de náuseas e vômitos para determinar se o uso de cetoprofeno resulta em qualquer benefício neste tipo de cirurgia.

Os 214 pacientes foram distribuídos em dois grupos (n = 107 em cada grupo), um recebendo cetoprofeno e o outro não. Em todos os pacientes foi utilizada a mesma técnica anestésica, e os pacientes eram comparáveis em termos de idade, peso, sexo, duração da cirurgia, tipo de endoscopia, o envolvimento do cirurgião e dose intra-operatória do sufitanal (P > 0,2).

A analgesia pós-operatória consistia de 2g de paracetamol a cada 6h e bolus de morfina (se o escore de dor for maior que 40; 3mg IV a cada 10 min na sala de recuperação, e então 5mg SC a cada 4 horas na enfermaria).

O grupo cetoprofeno recebeu 100 mg de cetoprofeno IV durante a cirurgia e 8 horas depois. Na sala de recuperação, os pacientes receberam oxigênio se a saturação estivesse <95% na admissão (respirando ar ambiente, portanto), e na 1ª e 2ª hora.

Os escores de dor, consumo de opióides, o volume de fluido do dreno cervical, e a concentração/núcleos de hemoglobina neste fluido coletado ao longo de 24 h foram registrados.

O grupo cetoprofeno apresentou menor escala numérica (P < 0,05), recebeu menos de morfina nas primeiras 24 h após a cirurgia (7,4 +/- 5 vs 11,7 +/- 6 mg, P < 0,05), teve menos episódio de náuseas e vômito (21 vs 38, P < 0,05), e era menos propenso a necessitar de oxigênio após 1 h na sala de recuperação (33 vs 59 pacientes, P < 0,05).

Os dois grupos tiveram o mesmo volume de 24 h de drenagem do líquido cervical (72,5 +/- 43 vs 70 +/- 4 mL, P = 0,2), com mesma concentração (5,9 +/- 3,4 vs 6,4 +/- 2,8 mg/100mL, P > 0,1) e massa de hemoglobina (3,9 +/- 2,8 vs 4,2 +/- 2,5g, P > 0,2).

O grupo controle apresentou dois hematomas cervicais que necessitaram reintervenção, e nenhuma ocorrência no grupo cetoprofeno.

O cetoprofeno reduziu o escore de dor após a cirurgia de tireoide e paratireoide, bem como a necessidade de morfina e seus efeitos adversos, sem aumentar o risco de hemorragia cervical.

O efeito aditivo de AINEs administrado com propacetamol em uma cirurgia ortopédica maior não foi estudado. Este estudo prospectivo, realizado por Aubrun F

et al (2000), controlado por placebo pretende avaliar o efeito analgésico do cetoprofeno em 50 pacientes submetidos à cirurgia de fusão espinal, recebendo 100mg de cetoprofeno a cada 8 h ou placebo, no pós-operatório.

Todos os pacientes receberam propacetamol e morfina (titulação IV seguida por analgesia controlada pelo paciente (PCA) durante 24 h). A dor foi avaliada através de uma escala visual analógica (VAS).

Durante a titulação de morfina, o cetoprofeno não reduziu significativamente a dose de morfina (8 +/- 6 vs 11 +/- 4mg), porém diminuiu significativamente o escore VAS (P < 0,001). Durante o PCA, o cetoprofeno reduziu significativamente o consumo de morfina (25 +/- 17 vs 38 +/- 20mg, P = 0,04) e VAS (P = 0,002). O consumo total de morfina pós-operatória foi significativamente reduzido (33%) com cetoprofeno. O cetoprofeno reduziu a necessidade de morfina e a analgesia pós-operatória melhorou em pacientes submetidos a cirurgia da coluna vertebral e que receberam propacetamol.

Honnmeri JL et al (1994), em um estudo duplo-cego, randomizado, compararam-se os efeitos de cetoprofeno IV 200mg, seguido de 12,5mg/hora durante 13 h, com os efeitos da morfina extradural 4mg em 32 pacientes após a artroplastia de quadril e joelho.

Uma escala visual analógica foi utilizada para pontuação dor antes da administração de analgésicos (primeira administração de dor após a operação). Ili após e a cada 2 h posteriormente.

Redução da dor após 1 h do início da analgesia foi em média de 44% no grupo de morfina extradural e 54% no grupo cetoprofeno. Não houve diferença significativa entre os grupos nos escores de dor, redução da dor e necessidade de analgesia adicional (paracetamol IV). A naloxona 5 microgramas/kg/h foi necessária para hupneupnia superior a 6,0 kPa em três pacientes no grupo de morfina extradural (nesses nenhum paciente no grupo cetoprofeno).

Não houve diferenças entre os grupos em efeitos colaterais, exceto para a retenção urinária, que foi mais frequente no grupo recebendo morfina extradural (P < 0,05). Como havia poucas diferenças entre cetoprofeno IV e morfina extradural, concluiu-se que o cetoprofeno pode ser uma alternativa eficiente à morfina extradural após a artroplastia de quadril e joelho.

Referências Bibliográficas

- Oberholzer D, Skok J, Neseck-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after oral abdominal surgery. *World J Surg.* 2005 Apr;29(4):446-9.
- Subramanian R, Ghai B, Khecharal M, Subramanyam MS. A comparison of intravenous ketoprofen plus petidine on peri-operative analgesia and post-operative nausea and vomiting in paediatric/vitreoretinal surgery. *J Postgrad Med.* 2003 Apr-Jun;49(2):123-6.
- Tuncer S, Pirinçaklı L, Balat O, Çapar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(2):181-4.
- Priya V, Divatia JV, Sareen R, Upadhye S. Efficacy of intravenous ketoprofen for pre-emptive analgesia. *J Postgrad Med.* 2002 Apr-Jun;48(2):109-12.
- Basto ER, Waintrap C, Mouryey FD, Landru JP, Eurin BG, Jacob LP. Intravenous ketoprofen in thyroidal parathyroid surgery. *Anesth Analg.* 2001 Apr;92(4):1052-7.
- Aubrun F, Langeron O, Heitz D, Coriat P, Riou B. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000 Sep;44(8):934-9.
- Honnmeri JL, Bernard JM, Gouin F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1994 Apr;72(4):383-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo deste medicamento, é um anti-inflamatório não esteroidal, derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos anti-inflamatórios não esteroidais. Cetofenid[®] possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. O início da ação é verificado 5 minutos após a administração de Cetofenid[®] IV.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A concentração plasmática média é medida 5 minutos após injeção IV de 100mg. Depois de 4 minutos do término da injeção, a sua concentração plasmática é de 26,4 ± 5,4µg/mL.

Distribuição
O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematocefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 2 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 7L.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glucurônico, sendo esta a principal via no homem. A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda a dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 75% são excretados como metabólito glucuronido.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do "clearance" plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do "clearance" plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas plasmáticas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do "clearance" plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Cetofenid[®] não deve ser utilizado nos seguintes casos:
- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide "Reações Adversas").
 - Pacientes com úlcera péptica hemorrágica, ou com histórico.
 - Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINEs.
 - Paciente com hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular ou qualquer outra hemorragia.



-Pacientes com insuficiência severa cardíaca, hepática e/ou renal.

-Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiências cardíacas, hepáticas e/ou renais severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica hemorrágica ou histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINEs possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lupus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINEs no sistema nervoso central e/ou renal. As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico ou nicorandil (vide "Interações Medicamentosas"). Sincronamente, úlcera e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINEs durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Reações cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto aspirina), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes). Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto aspirina) para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINEs. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

Cetofenid[®] pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando Cetofenid[®] é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não



