



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Comparação dos efeitos analgésicos pós-operatórios de naproxeno sódico e naproxeno sódico-fosfato de codeína em artroscopia de menisco[☆]



Cagla Bali^{*}, Pinar Ergenoglu, Ozlem Ozmete, Sule Akin, Nesrin Bozdogan Ozyilkan, Oya Yalcin Cok e Anis Aribogan

Baskent University School of Medicine, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Adana, Turquia

Recebido em 4 de julho de 2014; aceito em 7 de agosto de 2014

Disponível na Internet em 29 de janeiro de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Artroscopia;
Analgesia
pós-operatória;
Naproxeno sódico;
Fosfato de codeína

Resumo

Justificativa e objetivos: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são frequentemente usados para controlar a dor após artroscopia. A adição de um opiáceo oral eficaz (codeína) aos AINEs pode ser mais efetiva e diminuir o consumo de opiáceo parenteral no pós-operatório. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e os efeitos colaterais de naproxeno sódico e uma nova preparação, naproxeno sódico-fosfato de codeína, quando administrados preventivamente para meniscectomia artroscópica.

Métodos: Foram randomicamente divididos em dois grupos 61 pacientes para receber naproxeno sódico por via oral (Grupo N) ou naproxeno sódico-fosfato de codeína (Grupo NC) antes da cirurgia. A cirurgia foi feita sob anestesia geral. Meperidina intravenosa foi iniciada por meio de analgesia controlada pelo paciente (ACP) para todos os pacientes. O desfecho primário foi o escore de dor na primeira hora de pós-operatório, avaliada com a escala visual analógica (EVA). A sedação foi avaliada com a escala de sedação de Ramsey. A primeira demanda de ACP, o consumo de meperidina no pós-operatório, os efeitos colaterais e os dados hemodinâmicos também foram registrados.

Resultados: Os grupos foram demograficamente comparáveis. As medianas dos escores EVA tanto em repouso quanto em movimento foram significativamente menores no Grupo NC comparado com o Grupo N; exceto para movimento na avaliação de 18 horas ($p < 0,05$). A mediana do tempo até a primeira demanda de ACP foi menor no Grupo N em comparação com o Grupo NC ($p < 0,001$). O consumo de meperidina foi maior no Grupo N em comparação com o Grupo NC ($p < 0,001$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos efeitos colaterais ($p > 0,05$).

[☆] Este estudo foi conduzido na Baskent University School of Medicine, Departamento de Anestesiologia e Reanimação, Adana, Turquia.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: caglaetike@hotmail.com (C. Bali).

KEYWORDS

Arthroscopy;
Postoperative
analgesia;
Naproxen sodium;
Codeine phosphate

Conclusões: A combinação de naproxeno sódico-fosfato de codeína forneceu analgesia mais efetiva que naproxeno sódico, sem aumentar os efeitos colaterais.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Comparison of the postoperative analgesic effects of naproxen sodium and naproxen sodium-codeine phosphate for arthroscopic meniscus surgery**Abstract**

Background and objectives: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are frequently used to control arthroscopic pain. Addition of oral effective opioid "codeine" to NSAIDs may be more effective and decrease parenteral opioid consumption in the postoperative period. The aim of this study was to compare the efficacy and side effects of naproxen sodium and a new preparation naproxen sodium-codeine phosphate when administered preemptively for arthroscopic meniscectomy.

Methods: Sixty-one patients were randomized into two groups to receive either oral naproxen sodium (Group N) or naproxen sodium-codeine phosphate (Group NC) before surgery. The surgery was carried out under general anesthesia. Intravenous meperidine was initiated by patient-controlled analgesia (PCA) for all patients. The primary outcome measure was pain score at the first postoperative hour assessed by the Visual Analogue Scale (VAS). Sedation assessed by Ramsey Sedation Scale, first demand time of PCA, postoperative meperidine consumption, side effects and hemodynamic data were also recorded.

Results: The groups were demographically comparable. Median VAS scores both at rest and on movement were significantly lower in Group NC compared with Group N, except 18th hour on movement ($p < 0.05$). The median time to the first demand of PCA was shorter in Group N compared with Group NC ($p < 0.001$). Meperidine consumption was higher in Group N compared with Group NC ($p < 0.001$). There was no difference between groups with respect to side effects ($p > 0.05$).

Conclusions: The combination of naproxen sodium-codeine phosphate provided more effective analgesia than naproxen sodium and did not increase side effects.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artroscopia de joelho é uma intervenção cirúrgica comum. Há evidências de que o tratamento efetivo da dor no pós-operatório facilita o processo de alta e melhora a capacidade funcional desses pacientes.^{1,2} Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são usados com frequência para controlar a dor artroscópica^{1,2} e foram administrados isoladamente ou em combinações com anestésicos locais ou opioides nesses procedimentos.^{2,3} Esse grupo de medicamentos mostrou reduzir a dor e a inflamação devido à artroscopia, bem como às efusões inflamatórias, por inibição da síntese de prostaglandina.⁴ A administração pré-operatória de AINE pode ser mais eficaz para reduzir a dor no pós-operatório ao inibir a produção de prostanoides antes do desenvolvimento da lesão tecidual.¹

Embora a eficácia de naproxeno sódico oral como uma medicação preemptiva tenha sido demonstrada para a artroscopia de joelho,⁵ até onde sabemos a eficácia preemptiva de naproxeno sódico-fosfato de codeína administrado por via oral ainda não foi investigada. A codeína é um pró-fármaco com eficácia analgésica bem conhecida,

frequentemente usada no tratamento da dor. É metabolizada para sua forma ativa, a morfina, pelo fígado.⁶

Este estudo tem como objetivo comparar a eficácia de uma dose preemptiva única de naproxeno sódico oral *versus* uma nova combinação oral de naproxeno sódico-fosfato de codeína na dor pós-operatória em pacientes adultos submetidos à meniscectomia artroscópica.

Material e métodos

O Conselho de Revisão Institucional e o Comitê de Ética da Universidade Baskent aprovou este estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego (número do projeto: KA12/268). O estudo foi subsidiado pelo Fundo para Pesquisa da Universidade Baskent e concluído em seis meses. Os pacientes submetidos à meniscectomia artroscópica foram incluídos. Os critérios de exclusão foram idade ≤ 18 anos, hipersensibilidade aos AINEs e/ou à codeína, história de úlcera péptica, gastrite, hemorragia gastrointestinal superior, distúrbio de coagulação, insuficiência hepática, insuficiência renal, gravidez e uso de AINE, opioides e outros analgésicos até o momento da cirurgia.

Durante o exame pr -operatório, os pacientes foram informados sobre os parâmetros do estudo, incluindo os métodos de tratamento da dor que seriam usados durante o estudo, os medicamentos envolvidos e possíveis efeitos colaterais. A assinatura do termo de consentimento informado foi obtida de todos os pacientes.

O esquema de randomização automaticamente criado por um computador foi mantido em envelopes lacrados. Esses envelopes foram preparados por um anestesiolagista que não participou do estudo. Antes da cirurgia, os pacientes foram aleatoriamente alocados em Grupo N ou Grupo NC, de acordo com o esquema de randomização. Um enfermeiro, cegado para a alocação dos grupos, administrou os medicamentos por via oral a ambos os grupos 60 minutos antes da cirurgia. Os pacientes do Grupo N ($n = 30$) receberam comprimidos de 550 mg de naproxeno sódico (Apranax Fort , Abdi Ibrahim Ilac, Istambul/Turquia) e os do Grupo NC ($n = 31$) receberam 550 mg + 30 mg de naproxeno sódico-fosfato de codeína (Apranax Plus , Abdi Ibrahim Ilac, Istambul/Turquia) (fig. 1).

Após a transferência para a sala de cirurgia, os pacientes foram monitorados por oximetria de pulso, eletrocardiografia e pressão arterial não invasiva. A indução e manutenção da anestesia foram feitas por um anestesiolagista cegado para o estudo. Propofol (2 mg.kg^{-1}) e fentanil ($0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) foram administrados por via intravenosa (iv) para a indução e rocur nio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ iv) foi usado como bloqueador neuromuscular. Após a intubação endotraqueal, a anestesia foi mantida com isoflurano (1-1,5%) e uma mistura de

 xido nitroso e oxig nio (50%+50%). No fim da operação, o bloqueio neuromuscular foi revertido com neostigmina ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$) e atropina ($0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os pacientes foram então extubados e transferidos para a sala de recuperação.

Na sala de recuperação, meperidine intravenosa foi iniciada por analgesia controlada pelo paciente (ACP; bolus de 10 mg, bloqueio de 20 minutos, sem infusão basal e limite de quatro horas) para todos os pacientes.

Os dados foram registrados por um técnico de anestesia, cego para os medicamentos do estudo. No pós-operatório, os níveis de dor em repouso e em movimento foram avaliados com a escala visual analógica (EVA: 0 = sem dor e 10 = pior dor possível) e registrados aos 15 e 30 minutos e em 1, 2, 4, 6, 12 e 18 horas de p s-operatório.

Os escores de sedação foram avaliados com a escala de sedação de Ramsay (1: ansioso e agitado; 2: cooperativo, orientado e calmo; 3: sonolento, responsivo a ordens; 4: dormindo, mas responsivo ao estímulo glabellar; 5: dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar e 6: paciente não responde a estímulos dolorosos) e registrados nos mesmos tempos de mensuração.

Os dados hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca) e saturação periférica de oxig nio foram registrados antes da anestesia e aos 5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos após a indução da anestesia; antes e após a incis o cirúrgica; aos 15 e 30 minutos e em 1, 2, 4, 6, 12 e 18 horas de p s-operatório.

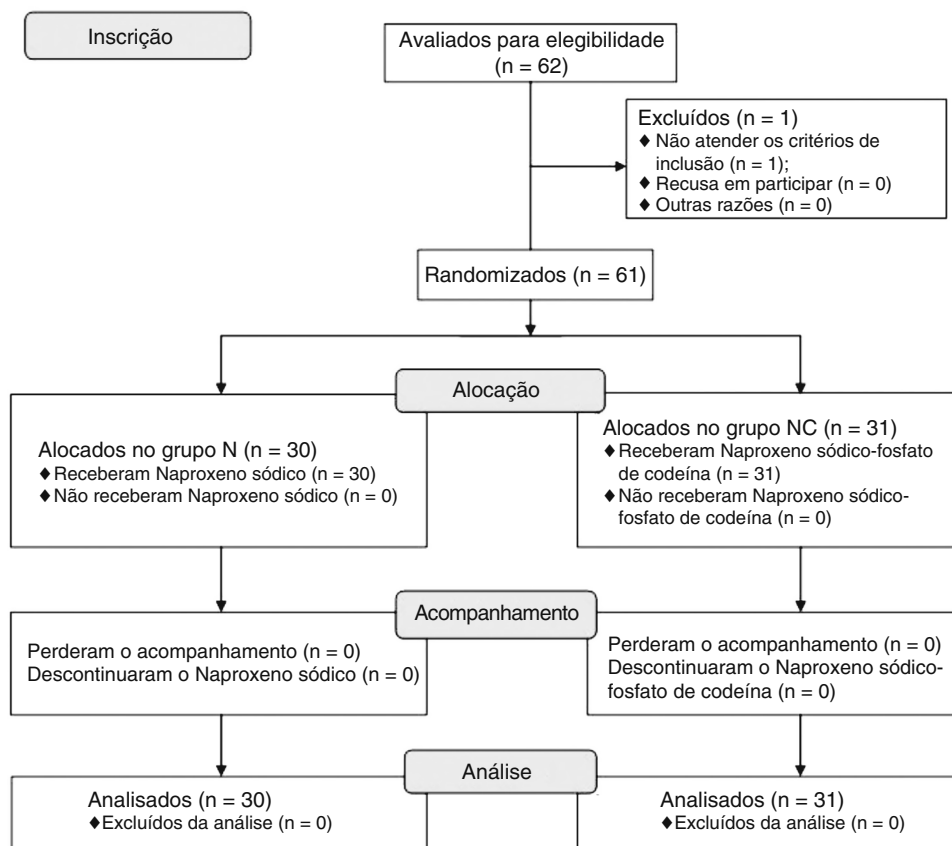


Figura 1 Fluxograma do estudo. Grupo N: naproxeno sódico; Grupo NC: naproxeno sódico-fosfato de codeína.

O tempo até a primeira demanda de ACP, o consumo total de meperidina e os efeitos colaterais, como sedação, depressão respiratória, constipação, retenção urinária, náusea, vômito, queixas gástricas e sangramento da área cirúrgica, foram registrados.

Análise estatística

O desfecho primário do estudo foi o escore EVA para dor na primeira hora de pós-operatório. A análise do poder do estudo foi baseada em um estudo conduzido por Código et al.⁵ O programa Win-Epi versão 2.0 foi usado para o cálculo do tamanho da amostra; 60 pacientes com 30 pacientes em cada grupo foram considerados apropriados para um tamanho da amostra com intervalo de confiança de 95% e poder de 80%.

O programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi usado para a análise estatística dos dados. As variáveis categóricas foram expressas em números e percentuais, enquanto que as variáveis numéricas foram expressas em média e desvio-padrão (e como mediana e mínimo-máximo, quando necessário). A comparação entre os grupos das variáveis numéricas foi feita com o teste *t* de Student quando os pressupostos foram confirmados e o teste *U* de Mann-Whitney quando os pressupostos não foram confirmados. Para os parâmetros com distribuição normal, a análise de medidas repetidas e o teste *t* pareado foram usados para comparar as variáveis dependentes, enquanto o teste de Wilcoxon ou os testes de Friedman foram usados para as variáveis independentes. Valores-*p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos para todas as comparações.

Resultados

Foram convidados a participar 62 pacientes. Durante a triagem, um paciente atendeu aos critérios de exclusão; então, 61 pacientes foram incluídos no estudo (fig. 1). As características demográficas dos grupos eram comparáveis, incluindo idade, peso, altura, gênero, estado físico ASA (Sociedade Americana de Anestesiologistas) e tempo cirúrgico (tabela 1).

Tabela 1 Características demográficas

	Grupo N Média ± DP (n = 30)	Grupo NC Média ± DP (n = 31)
Idade (anos)	39,70 ± 13,21	42,03 ± 13,66
Peso (kg)	77,26 ± 12,84	78,35 ± 12,95
Altura (cm)	171,13 ± 10,77	169,41 ± 10,03
Sexo (fem/masc)	15/15	16/15
ASA (I-II)	17/13	15/16
Duração da cirurgia (min)	33,43 ± 7,19	30,61 ± 6,08

Grupo N, naproxeno sódico; Grupo NC, naproxeno sódico-fosfato de codeína. Os dados mostram o número de casos ou média ± desvio padrão; ASA, Sociedade Americana de Anestesiologistas.

Tabela 2 Escores EVA de dor em repouso

Tempos no Pós-operatório	Grupo N Mediana (min-max)	Grupo NC Mediana (min-max)	<i>p</i>
15 min	3 (0-4)	1 (0-3)	0,0001
30 min	3 (0-4)	1 (0-3)	0,0001
1 h	3 (0-4)	2 (1-3)	0,0001
2 h	3 (0-4)	2 (0-3)	0,001
4 h	2 (1-4)	2 (0-3)	0,0001
6 h	2 (0-4)	1 (0-6)	0,0001
12 h	2 (0-3)	1 (0-3)	0,0001
18 h	2 (0-3)	1 (0-2)	0,0001

EVA, escala visual analógica; Grupo N, naproxeno sódico; Grupo NC, naproxeno sódico-fosfato de codeína.

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos valores de saturação periférica de oxigênio, pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca. Nenhum dos pacientes apresentou hipotensão, hipertensão, bradicardia ou taquicardia.

A mediana dos escores EVA em repouso foi significativamente menor no Grupo NC em comparação com o Grupo N em todos os tempos mensurados no pós-operatório (de 15 minutos a 18 horas) (tabela 2). A mediana dos escores EVA em movimento também foi significativamente menor no Grupo NC que no Grupo N, exceto na avaliação em 18 horas de pós-operatório (tabela 3).

A mediana do tempo até a primeira demanda de ACP foi de 29 minutos no Grupo N (10-240 minutos) versus 135 minutos no Grupo NC (20-600 minutos); esse intervalo de tempo foi significativamente menor no Grupo N ($p < 0,001$). O consumo de meperidina intravenosa durante o pós-operatório de 18 horas foi de 20 mg no Grupo NC (10-50 mg) versus 95 mg no Grupo N (10-160 mg) ($p < 0,001$).

Ambos os grupos apresentaram escores de sedação semelhantes; a incidência de náusea e vômito não diferiu significativamente entre os grupos ($p > 0,05$). Sangramento do sítio cirúrgico, queixas gástricas, depressão respiratória, constipação e retenção urinária não foram observados em ambos os grupos.

Tabela 3 Escores EVA de dor em movimento

Tempos no Pós-operatório	Grupo N Mediana (min-max)	Grupo NC Mediana (min-max)	<i>p</i>
15 min	3 (0-5)	1 (0-3)	0,0001
30 min	3 (0-5)	2 (0-4)	0,0001
1 h	3 (0-5)	2 (0-4)	0,001
2 h	3 (1-4)	2 (0-4)	0,001
4 h	2 (1-5)	2 (0-3)	0,0001
6 h	3 (0-6)	1 (0-6)	0,0001
12 h	2 (0-4)	1 (0-3)	0,0001
18 h	2 (0-3)	1 (0-3)	>0,05

EVA, escala visual analógica; Grupo N, naproxeno sódico; Grupo NC, naproxeno sódico-fosfato de codeína.

Discussão

Neste estudo avaliamos a eficácia preemptiva de naproxeno sódico e da associação naproxeno sódico-fosfato de codeína em pacientes submetidos à menisectomia artroscópica. A administração preemptiva de naproxeno sódico-fosfato de codeína reduziu significativamente o consumo de opioide no pós-operatório e forneceu analgesia mais eficaz em comparação com apenas naproxeno sódico.

Os AINEs são comumente administrados em procedimentos artrosc picos. Recuperação mais rápida e retorno mais rápido dos movimentos e da função dos quadríceps, bem como retorno mais rápido ao trabalho, foram relatados quando AINEs foram administrados em artroscopias.^{4,7} Os AINEs podem suprimir a resposta inflamatória aguda ao bloquear a síntese de prostaglandinas através da inibição da enzima ciclooxigenase.⁸ Os AINEs podem reduzir a nocicepção periférica ao reduzir a resposta inflamatória ao traumatismo cir rgico⁸ e também podem modular a resposta central a estímulos dolorosos ao inibir a síntese de prostaglandina na medula espinal.⁹ A eficácia analgésica dos AINEs para dor no pós-operatório foi investigada em vários estudos e foi considerada como tão alta quanto aquela dos opioides.¹⁰⁻¹³

A analgesia preemptiva   uma técnica que permite um controle mais eficaz da dor pós-operatória. Ela produz uma analgesia eficaz através de uma redução na sensibilização periférica antes da ocorrência dos estímulos nocivos e por interromper sua transmissão perioperatórias para a medula espinal. Prevenir a sensibilização central reduz a dor e necessidade de analgésicos, mesmo após os efeitos analgésicos dos agentes de preferência terem usado off.¹⁴ Estudos têm demonstrado que a administração preventiva de naproxeno sódico proporciona melhor controle da dor pós-operatória, uma redução no uso de analgésicos, ou ambos.^{5,15-17}

Embora a administração preemptiva de naproxeno de sódio tenha sido estudada, não há outros estudos sobre a eficácia da combinação preemptiva de naproxeno-codeína, uma vez que essa preparação é um novo agente no mercado. A codeína, um pr -fármaco com a bem conhecida eficácia analgésica, é frequentemente usada no tratamento da dor em combinação com paracetamol.¹⁸ Por essa razão, comparamos naproxeno sódico e a associação naproxeno sódico-fosfato de codeína em pacientes submetidos a menisectomia artroscópica. Em nosso estudo, as pontuações EVA foram significativamente menores no Grupo NC comparado com o Grupo N e o consumo de meperidina foi significativamente maior no grupo N.

A eficácia analgésica de naproxeno-codeína pode ser devida   prevenção da sensibilização em vias centrais e periféricas antes da lesão tecidual. A eficácia maior de naproxeno-codeína em relação ao naproxeno sódico pode ser devido à eficácia analgésica bem conhecida da codeína. A dose eficaz de fosfato de codeína   30-60 mg, com doses mais elevadas os efeitos colaterais associados aos opioides se tornam visíveis, como constipação, náusea e depressão respiratória.¹⁸ Uma revisão anterior que inclui dados de 14 estudos clínicos relatou que a combinação de paracetamol (600-1000 mg) e codeína (30-60 mg) proporcionou analgesia eficaz em cerca de 50% dos pacientes com dor de moderada a grave no pós-operatório e que essa combinação

prolongou a duração da analgesia em comparação com os pacientes que receberam apenas paracetamol.¹⁹ Em outra revisão, que incluiu 35 estudos clínicos que compararam codeína (60-90 mg) e placebo para o tratamento da dor no pós-operatório, 60 mg do agente único codeína proporcionaram melhor analgesia do que o placebo. No entanto, essa analgesia não foi suficiente quando a comparação foi feita entre o uso de codeína isolada e em combinação com paracetamol e AINEs.²⁰ De forma semelhante, nosso estudo mostrou que no período pós-operatório a analgesia foi mais eficaz e o consumo de meperidina foi menor com a combinação de naproxeno sódico-fosfato de codeína. Em estudos anteriores, a codeína e outros medicamentos foram administrados como pílulas diferentes aos pacientes, enquanto em nosso estudo usamos comprimidos individuais que incluíam tanto naproxeno sódico quanto codeína. Isso pode ser uma vantagem para os pacientes porque facilita o uso. Em ambas as met n ses, os efeitos colaterais associados aos opioides, como sonolência, foram mais frequentes nos grupos que receberam codeína, embora não tenha apresentado significância estatística.^{19,20} Forbes et al. compararam naproxeno sódico, sulfato de codeína, naproxeno sódico e sulfato de codeína para dor após cirurgia oral.²¹ Nesse estudo, a dose de codeína foi de 60 mg nos grupos que receberam codeína, o que foi duas vezes a dose de nosso estudo. Assim, os autores relataram mais efeitos colaterais com codeína. Embora nosso estudo não tenha poder para mostrar qualquer diferença entre os grupos em relação aos efeitos colaterais, podemos fazer uma estimativa de que os efeitos colaterais como sedação, sonolência, náusea e vômito foram semelhantes entre os grupos. Isso pode ser interpretado como a dosagem de codeína nessa preparação comercialmente disponível foi considerada tolerável pelos pacientes deste estudo.

A codeína é metabolizada no fígado para sua forma ativa, morfina, pela isoenzima 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6).^{22,23} A CYP2D6 é altamente polimórfica. Esses polimorfismos criam diferentes fenótipos para o metabolismo de codeína, desde metabolismo ultrarrápido até metabolismo deficiente. O metabolismo ultrarrápido pode causar altos níveis de morfina e toxicidade.²² Eventos adversos s rios e óbitos foram relatados em crianças com apneia obstrutiva do sono (13 casos em um número estimado de > 22 milhões de tonsilectomias pediátricas), que receberam codeína depois de uma tonsilectomia e/ou adenoidectomia. Como essas crianças já têm problemas respiratórios subjacentes e algumas delas são metabolizadoras ultrarrápidas, a FDA ( rg o americano regulador de alimentos e medicamentos) averte sobre o uso de codeína em todas as crianças após tonsilectomia e/ou adenoidectomia.^{22,23} Porém, não há advertência sobre o uso de codeína em adultos.

Embora os efeitos benéficos dos AINEs tenham sido demonstrados, existem algumas preocupações sobre os efeitos negativos, como lesão da mucosa gastrointestinal, dano tubular renal e disfunção plaquetária.^{24,25} Em nosso estudo, não houve tais problemas relacionados ao uso de AINE.

Conclusão

O uso preemptivo de naproxeno sódico-fosfato de codeína por via oral é uma opção analgésica eficaz em pacientes submetidos à menisectomia artroscópica, quando

comparado ao naproxeno sódico por via oral, e tem as vantagens de fácil administração e ausência de efeitos colaterais graves com essa dose. Sugerimos que naproxeno sódico-fosfato de codeína pode ser uma opção valiosa para o uso clínico em artroscopias.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo recebeu apoio de Baskent University Research Fund (Project number: KA12/268).

Referências

1. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, et al. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*. 2002;94:55–9.
2. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, et al. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*. 2001;93:606–12.
3. Hosseini H, Abrisham SMJ, Jomeh H, et al. The comparison of intraarticular morphine-bupivacaine and tramadol-bupivacaine in postoperative analgesia after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:1839–44.
4. Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P. Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy. A randomised double-blind prospective study. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67:567–71.
5. Code WE, Yip RW, Rooney ME, et al. Preoperative naproxen sodium reduces postoperative pain following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*. 1994;41:98–101.
6. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, et al. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2129–35.
7. Pedersen P, Nielsen KD, Jensen PE. The efficacy of Na-naproxen after diagnostic and therapeutic arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy*. 1993;9:170–3.
8. White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2002;94:577–85.
9. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002;96:725–41.
10. Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS, et al. Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy*. 1990;10:45S–50S.
11. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, et al. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41:556–61.
12. Powell H, Smallman JM, Morgan M. Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after laparotomy. *Anaesthesia*. 1990;45:538–42.
13. Sammour RN, Ohel G, Cohen M, et al. Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:144–7.
14. Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*. 2001;48:105–14.
15. van EER, Hemrika DJ, van der Linden CT. Pain relief following day-case diagnostic hysteroscopy–laparoscopy for infertility: a double-blind randomized trial with preoperative naproxen versus placebo. *Obstet Gynecol*. 1993;82:951–4.
16. Dunn TJ, Clark VA, Jones G. Preoperative oral naproxen for pain relief after day-case laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth*. 1995;75:12–4.
17. Comfort VK, Code WE, Rooney ME, et al. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth*. 1992;39:349–52.
18. Vree TB, van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract*. 2000;54:395–8.
19. Toms L, Derry S, Moore RA, et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD001547.
20. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD008099.
21. Forbes JA, Keller CK, Smith JW, et al. Analgesic effect of naproxen sodium, codeine, a naproxen-codeine combination and aspirin on the postoperative pain of oral surgery. *Pharmacotherapy*. 1986;6:211–8.
22. Yellon RF, Kenna MA, Cladis FP, et al. What is the best non-codeine postadenotonsillectomy pain management for children? *Laryngoscope*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.24599>
23. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, et al. New evidence about an old drug – risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med*. 2013;368:2155–7.
24. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg*. 2005;101:55–22.
25. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg*. 1994;79:1178–90.