



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

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



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeito do acetaminofeno *versus* fentanil intravenosos na dor pós litotripsia transuretral[☆]



Seyed Mohammad Zolhavarieh^{a,b,*}, Seyed Habibollah Mousavi-Bahar^{b,c},
Maede Mohseni^c, Amir Hossein Emam^{b,d}, Jalal Poorolajal^e e Faeze Majzoubi^d

^a Hamadan University of Medical Sciences, School of Medicine, Department Urology & Nephrology Research Center, Hamadã, Irã

^b Hamadan University of Medical Sciences, School of Medicine, Department of Anesthesiology, Hamadã, Irã

^c Hamadan University of Medical Sciences, School of Public Medicine, Department of Urology, Hamadã, Irã

^d Hamadan University of Medical Sciences, Clinical Research Development Unit of Besat Hospital, Hamadã, Irã

^e Hamadan University of Medical Sciences, School of Public Health, Research Center for Health Sciences and Department of Epidemiology & Biostatistics, Hamadã, Ira

Recebido em 31 de dezembro de 2017; aceito em 23 de junho de 2018

Disponível na Internet em 15 de janeiro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Acetaminofeno;
Fentanil;
Morfina;
Dor pós-operatória;
Parâmetros hemodinâmicos;
Litotripsia transuretral

Resumo

Justificativa: A dor pós-operatória é a complicação mais comum no período pós-operatório. Este estudo foi realizado para avaliar o efeito de acetaminofeno *versus* fentanil no alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgias urológicas.

Métodos: Este ensaio clínico foi realizado com pacientes cujas idades variou entre 18 e 65 anos. Os pacientes foram randomicamente designados para receber 2.000 mg de acetaminofeno (propacetamol) ou 2 mcg.kg⁻¹ de fentanil por via intravenosa 15 min antes do final da cirurgia. A dor pós-operatória foi avaliada a cada 6 horas por 24 horas, utilizando a escala visual analógica. A dose total de morfina administrada em 24 horas e o estado hemodinâmico foram avaliados.

Resultados: Oitenta pacientes foram incluídos no estudo. O escore médio de dor em 6, 12, 18 e 24 horas após a cirurgia foi menor no grupo acetaminofeno que no grupo fentanil, mas a diferença não foi estatisticamente significativa, exceto em 12 e 18 horas após a cirurgia ($p < 0,05$). A quantidade de morfina administrada foi maior no grupo fentanil que no grupo acetaminofeno, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. O estado hemodinâmico, incluindo pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca, foi quase o mesmo nos dois grupos, mas a média de SpO₂ foi significativamente maior no grupo acetaminofeno que no grupo fentanil.

Conclusões: Este estudo indicou que acetaminofeno intravenoso é tão eficaz quanto fentanil intravenoso no alívio da dor após cirurgias urológicas (litotripsia transuretral).

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Registro Iraniano n°: IRCT201204309597N1 (www.irct.ir).

* Autor para correspondência.

E-mail: dsmbszolhavarieh@gmail.com (S.M. Zolhavarieh).

KEYWORDS

Acetaminophen;
Fentanyl;
Morphine;
Postoperative pain;
Hemodynamic
parameters;
Transurethral
lithotripsy

Effect of intravenous acetaminophen versus fentanyl on postoperative pain after transurethral lithotripsy**Abstract**

Background: Postoperative pain is the most common postoperative complication. This study was conducted to assess the effect of acetaminophen versus fentanyl on postoperative pain relief in patients who underwent urologic surgeries.

Methods: This clinical trial was conducted on patients aged 18–65 years. Patients were randomly assigned to receive either 2000 mg acetaminophen (propacetamol) or 2 mcg.kg⁻¹ fentanyl intravenously, 15 min before the end of surgery. The postoperative pain was evaluated every 6 h for 24 h using the Visual Analog Scale. Total morphine dose taken in 24 h and hemodynamic status were evaluated.

Results: Eighty patients were enrolled into the trial. The mean score of pain in 6, 12, 18, and 24 h after surgery was lower in the acetaminophen group than in the fentanyl group but the difference was not statistically significant except in 12 and 18 h after surgery ($p < 0.05$). The amount of administered morphine was higher in the fentanyl group than in the acetaminophen group, but the difference was not statistically significant. The hemodynamic status including systolic and diastolic blood pressure and heart rates were nearly the same in the two groups but the SpO₂ mean was significantly higher in the acetaminophen group than the fentanyl group.

Conclusions: This trial indicated that intravenous acetaminophen is as effective as intravenous fentanyl in pain relief after urologic surgeries (transurethral lithotripsy).

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A dor é sempre uma das complicações pós-operatórias mais comuns que os anestesiológicos buscam sanar com o uso de vários tratamentos médicos.¹ Como a dor causada pela incisão cirúrgica é de natureza somática, os agentes opioides convencionais são normalmente usados para o alívio da dor. No entanto, os opioides estão associados a vários efeitos adversos, como apneia, problemas pulmonares, complicações cardiovasculares, náusea e vômito, desconforto gastrointestinal, prurido, retenção urinária e uma provável dependência do medicamento se o uso for prolongado.¹⁻⁴

Os médicos fazem um esforço para usar drogas analgésicas menos caras, cujo efeito no tratamento seja melhor e com menos efeitos adversos. Os opioides convencionalmente usados no perioperatório incluem fentanil, sufentanil, alfentanil e remifentanil. O uso de fentanil é mais frequente por ser um agente de ação curta e resposta rápida, altamente lipossolúvel, que pode se ligar a receptores opioides rapidamente e resultar em alívio eficaz da dor. O fentanil pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa ou intranasal.⁵ Também pode ser usado em bloqueio do neuroeixo, na mucosa e na pele. A morfina é outro opioide amplamente usado. O efeito da morfina na redução da dor é um décimo do efeito de fentanil. É menos lipossolúvel do que fentanil e é usada por via intramuscular, intravenosa, oral e neuraxial. A morfina é particularmente usada em casos de edema pulmonar. Todos os opioides são metabolizados no fígado. Portanto, seus efeitos adversos são semelhantes, mas com gravidade diferente.¹

O acetaminofeno é um analgésico não opioide. Ao contrário dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

(AINEs), que inibem a produção de prostaglandinas (PGD₂) e a reação inflamatória em todo o corpo,⁶ o acetaminofeno inibe a produção de prostaglandinas apenas no cérebro e na medula espinhal. Além disso, reduz a neurotransmissão da dor através da fibra nervosa tipo c. O acetaminofeno tem um efeito direto sobre o hipotálamo, que é o centro de regulação da temperatura corporal, e pode reduzir a febre. Tem um efeito anti-inflamatório fraco e raramente é usado para tratamento de doença inflamatória. Acetaminofeno é metabolizado no fígado.⁷

Em relação às vantagens e desvantagens de fentanil, que é um agente opioide, e acetaminofeno, que é um AINE, este estudo foi feito para avaliar e comparar o efeito desses dois analgésicos no alívio da dor pós-operatória, a dose total de morfina consumida em 24 horas (h) e o estado hemodinâmico de pacientes submetidos a cirurgias urológicas.

Material e métodos

Este ensaio clínico randômico e simples-cego foi conduzido no Hospital Shahid Beheshti, afiliado à Universidade Hamadan de Ciências Médicas, no oeste do Irã, de março a setembro de 2013. O termo de consentimento informado foi assinado por todos os participantes e responsáveis. O Comitê de Ética da universidade aprovou o procedimento acordado, bem como todo o ensaio.

De acordo com os resultados de uma revisão sistemática feita por Tzortzopoulou et al.⁸ em 2011, a proporção de alívio da dor nas primeiras quatro horas após a cirurgia foi de 50% nos pacientes que receberam acetaminofeno e 16% naqueles que receberam placebo. Com base nesses resultados, chegamos a um tamanho de amostra de 39 indivíduos

Tabela 1 Características dos pacientes

Características	Acetaminofeno (n=40)		Fentanil (n=40)		p
	Número	Porcentagem	Número	Porcentagem	
<i>Nível de escolaridade</i>					0,485
Analfabeto	3	7,50	3	7,50	
Nível fundamental	8	20,00	13	32,50	
Nível médio	6	15,00	8	20,00	
Nível superior	14	35,00	12	30,00	
Acadêmico	9	22,50	4	10,00	
<i>Portador de doença crônica</i>					0,615
Não	37	92,50	39	97,50	
Sim	3	7,50	1	2,50	
<i>Uso de fármacos para doenças crônicas</i>					0,615
Não	37	92,50	39	97,50	
Sim	3	7,50	1	2,50	
<i>Classificação ASA^a</i>					0,615
CP-I	37	92,50	39	97,50	
CP-II	3	7,50	1	2,50	

Comparação das características dos grupos acetaminofeno e fentanil pelo teste do qui-quadrado.

CP: classificação do paciente.

^a Classificação do estado físico feita pela *American Society of Anesthesiologists*.

(arredondado para 40) para cada grupo e um tamanho total de amostra de 80% em um nível de significância de 95% e poder estatístico de 90%. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para os grupos acetaminofeno e fentanil.

A população do estudo incluiu pacientes entre 18 e 65 anos, classificação ASA I ou II, programados para litotripsia transuretral. Os pacientes com qualquer das seguintes características foram excluídos do estudo: (a) hipersensibilidade ao acetaminofeno ou fentanil; (b) doenças sistêmicas conhecidas, como disfunção hepática, insuficiência renal, distúrbios hemorrágicos ou hipertensão; (c) deformidade da coluna vertebral; (d) uso de analgésicos, álcool, opioides ou substância psicotrópica no momento da inscrição; (e) gravidez. A pressão arterial foi medida em posição sentada no momento da internação (tabela 1).

Os pacientes elegíveis foram randomicamente designados para os grupos acetaminofeno e fentanil com o uso de um método sistemático de alocação aleatória. Para tal, o primeiro paciente foi aleatoriamente designado para um grupo com lançamento de moeda e, em seguida, todos os outros pacientes foram designados para um grupo. Essa ação foi repetida até que o tamanho da amostra fosse atingido. As alocações permaneceram ocultas aos pacientes. Além disso, os medicamentos foram administrados 15 minutos (min) antes do fim da cirurgia; logo, os pacientes desconheciam os medicamentos recebidos.

Assim, um ensaio de não inferioridade foi feito para mostrar que a eficácia do medicamento teste (acetaminofeno) não era clinicamente inferior à do medicamento ativo usado como comparador (fentanil).

O grupo acetaminofeno recebeu 2g de propacetamol (equivalente a 1g de paracetamol)⁹ e o grupo fentanil recebeu 2mcg.kg⁻¹ de fentanil por via intravenosa 15min antes do fim da cirurgia. O método padrão de raquianestesia foi o mesmo para todos os pacientes. Todos os pacientes

receberam 10mL.kg⁻¹ de solução de Ringer antes da cirurgia, em seguida receberam 10mg de bupivacaína a 0,5% (2mL) mais 50mcg de fentanil por meio de uma agulha cônica 23G. Monitoração cardíaca foi feita durante a cirurgia. A pedido dos pacientes, uma injeção de morfina (5mg por dose) foi administrada por via intravenosa para reduzir a dor pós-operatória. A dose total de morfina recebida nas primeiras 24h de pós-operatório foi registrada para cada paciente.

Os desfechos de interesse foram: (a) a intensidade da dor pós-operatória avaliada a cada 6h nas primeiras 24h após a cirurgia, mediante o uso de uma escala visual analógica (*Visual Analogue Scale – VAS*), de 0–10 pontos (0 = sem dor e 10 = pior dor possível, que provoca o choro do paciente;¹⁰ (b) a dose total de morfina consumida para alívio da dor nas primeiras 24h após a cirurgia; (c) o estado hemodinâmico, inclusive pressão arterial sistólica e diastólica e frequência cardíaca e a saturação de oxigênio da hemoglobina arterial (SpO₂), que foi avaliada antes da cirurgia e a cada 6h nas primeiras 24h de pós-operatório, com monitoração cardíaca e oximetria de pulso.

O teste *t* foi usado para análise das variáveis contínuas e o teste do qui-quadrado para as variáveis nominais. Todas as análises estatísticas foram feitas com o nível de significância fixado em 0,05.

Resultados

Dos 210 pacientes identificados, 111 eram inelegíveis e 19 se recusaram a participar. Os 80 pacientes restantes foram randomicamente alocados nos grupos acetaminofeno e fentanil, 40 foram alocados no grupo acetaminofeno e 40 no grupo fentanil (fig. 1). Não houve perda de paciente para o acompanhamento do estudo. Portanto, a análise teve como base os dados dos 80 pacientes (72 homens e oito mulheres).

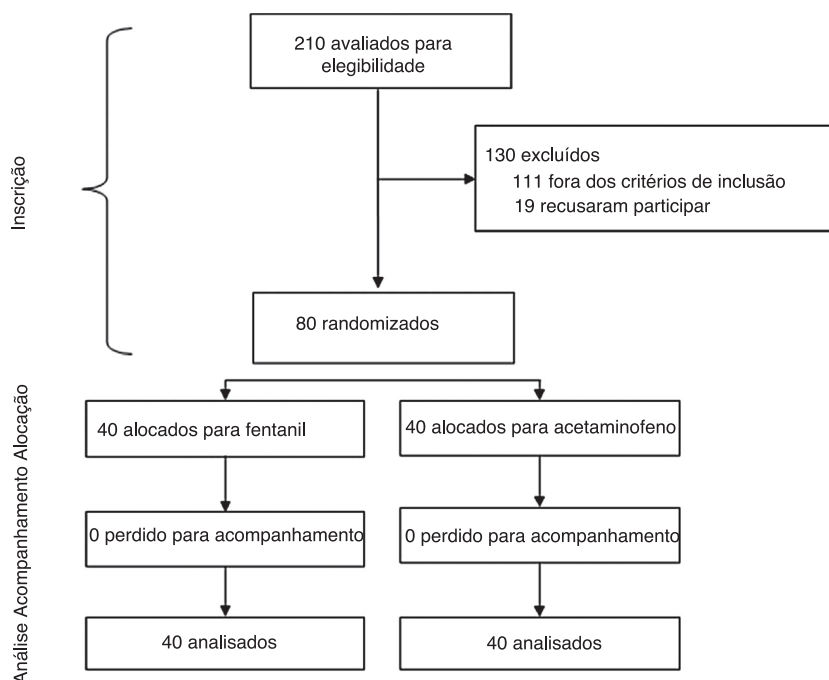


Figura 1 Fluxograma do progresso através das fases de randomização dos dois grupos do estudo.

A média de idade (DP) dos pacientes nos grupos acetaminofeno e fentanil foi de 38,13 (13,28) e 38,95 (12,50) anos, respectivamente ($p=0,776$).

A [tabela 2](#) mostra os efeitos de paracetamol e de fentanil administrados por via intravenosa para o alívio da dor pós-operatória, bem como a dose total de morfina administrada nas primeiras 24h e a resposta hemodinâmica. O escore médio da dor pós-operatória nas primeiras horas após o procedimento de litotripsia transuretral foi um pouco maior no grupo paracetamol do que no grupo fentanil, mas foi menor em seis, 12, 18 e 24h após a mesma cirurgia, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, exceto em 12 e 18h após a cirurgia ($p=0,031$ e $p=0,022$, respectivamente).

Nas primeiras horas após a cirurgia, nenhum paciente recebeu tratamento com opioide. O uso de opioides por via intravenosa em seis, 12, 18 e 24h de pós-operatório foi mais frequente no grupo fentanil do que no grupo acetaminofeno, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Em média, o uso de morfina no grupo fentanil foi maior (4,25mg) do que no grupo acetaminofeno (2,5mg), mas as diferenças não foram estatisticamente significativas.

O estado hemodinâmico, inclusive a pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência cardíaca em uma, seis, 12, 18 e 24h de pós-operatório, foi praticamente o mesmo nos dois grupos. A saturação média da SpO₂ foi significativamente maior no grupo acetaminofeno do que no grupo fentanil, exceto na 1^a e na 12^ah após a cirurgia. Após a cirurgia, as médias de saturação da SpO₂ nos grupos acetaminofeno e fentanil foram: 96,85% e 95,90% na 6^ah; 96,95% e 96,2% na 18^ah e 97,10% e 96,40% na 24^ah, respectivamente. As diferenças foram estatisticamente significativas em 6–18–24h de pós-operatório ($p < 0,05$).

Discussão

Os opioides são amplamente usados como primeira linha de terapia paliativa para o tratamento da dor intensa. No entanto, estão associadas a vários efeitos adversos.¹¹ Por outro lado, as novas gerações de medicamentos não opioides, que agora são produzidos por novas tecnologias, têm efeito analgésico comparável aos agentes opioides. A eficácia dos medicamentos não opioides, como o acetaminofeno intravenoso (propacetamol), para o alívio da dor pós-operatória em cirurgias urológicas (litotripsia transuretral) foi o desfecho avaliado neste estudo. Os resultados de nosso estudo indicaram que o acetaminofeno intravenoso poderia ser usado com sucesso em substituição ao fentanil para o alívio da dor em pacientes submetidos a cirurgias urológicas.

Nossos resultados indicaram que a SpO₂ foi menor nos pacientes que receberam fentanil do que naqueles que receberam paracetamol. Isso pode ser atribuído aos efeitos adversos dos opioides na função pulmonar, deprimem a função cerebral e causam hipoventilação e apneia.^{12,13}

O acetaminofeno é geralmente usado por via oral como analgésico suplementar associado a outros analgésicos para aliviar a dor pós-operatória.¹⁴ Entretanto, ensaios clínicos, conduzidos recentemente nos EUA e Canadá, mostraram que o paracetamol pode ser usado por via intravenosa para o alívio da dor após a cirurgia.^{15,16} O acetaminofeno tem um efeito leve na dor pós-operatória se for usado por via oral em uma dose de 155–325 mg.¹⁷ Porém, evidências atuais mostraram que a prescrição intravenosa de acetaminofeno tem um efeito analgésico considerável.¹⁸

Vários estudos foram feitos para avaliar o efeito analgésico do paracetamol na dor pós-operatória após cirurgias ortopédicas, cardíacas e abdominais, em comparação com

Tabela 2 Características pós-operatórias

Sinais e sintomas pós-operatórios (h)	Acetaminofeno (n = 40) Média ± DP	Fentanil (n = 40) Média ± DP	p		
<i>Dor (VAS; 0 a 10)</i>					
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000 ^a		
1	0,05 ± 0,32	0,00 ± 0,00	0,320 ^a		
6	2,98 ± 3,6	4,04 ± 3,16	0,165 ^a		
12	2,23 ± 2,93	3,78 ± 3,37	0,031 ^a		
18	1,25 ± 1,72	2,53 ± 2,98	0,022 ^a		
24	0,78 ± 1,58	1,00 ± 1,60	0,529 ^a		
<i>Saturação periférica de oxigênio (SpO₂%)</i>					
0	95,90 ± 1,72	95,43 ± 2,04	0,263 ^a		
1	96,43 ± 2,45	95,98 ± 2,08	0,379 ^a		
6	96,85 ± 1,63	95,90 ± 1,66	0,012 ^a		
12	96,63 ± 1,98	96,08 ± 1,82	0,199 ^a		
18	96,95 ± 1,32	96,20 ± 1,77	0,035 ^a		
24	97,10 ± 1,17	96,40 ± 1,74	0,038 ^a		
	Número	Porcentagem	Número	Porcentagem	p
<i>Frequência do uso de morfina</i>					
0	0	0,00	0	0,00	1,000 ^b
1	0	0,00	0	0,00	1,000 ^b
6	9	22,50	13	32,50	0,317 ^b
12	8	20,00	16	40,00	0,051 ^b
18	3	7,50	4	10,00	0,692 ^b
24	0	0,00	1	2,50	0,314 ^b
Dose de resgate de morfina (mg)		2,5 ± 3,39		4,25 ± 5	0,071 ^a

Comparação dos sinais e sintomas clínicos nos grupos acetaminofeno e fentanil com o uso do teste t^a e do teste do qui-quadrado^b.

Dados expressos em média ± desvio-padrão (DP).

VAS: escala visual analógica.

outros fármacos analgésicos, como AINEs, inibidores da ciclo-oxigenase e metamizol.¹⁹⁻²¹

O acetaminofeno apresenta custo-benefício quando comparado com opioides com vários efeitos adversos, como náusea, vômito, desconforto pulmonar, desconforto gastrointestinal, disfunção renal e distúrbios hematológicos.²²⁻²⁴ No entanto, o efeito analgésico dos medicamentos não opioides depende diretamente do local da cirurgia. Por exemplo, acetaminofeno é mais eficaz do que metamizol no alívio da dor após cirurgia de retina,²⁵ mas é menos eficaz após a microdissectomia lombar.²⁶

Em 2011, Choudhuri et al.²⁷ fizeram um ensaio clínico randômico com 80 pacientes candidatos à cistectomia laparoscópica. Eles avaliaram o efeito analgésico de paracetamol em comparação com o placebo e mostraram que a média do escore VAS para o alívio da dor foi menor no grupo acetaminofeno do que no grupo placebo. Além disso, relataram que a quantidade total do agente opioide (fentanil) consumida no grupo de intervenção foi menor do que a consumida no grupo controle (50 mg vs. 150 mg, respectivamente). Estudos semelhantes, conduzidos por Cakan et al.²⁸ em 2008 e Salihoglu et al.¹³ em 2009, avaliaram o efeito analgésico de paracetamol na dor após colecistectomia e mostraram resultados semelhantes.

Em 2011, Tzortzopoulou et al.⁸ fizeram uma revisão sistemática, incluíram 36 estudos que envolveram 3.896 pacientes e avaliaram o efeito analgésico pós-operatório de paracetamol em comparação com o placebo em crianças e adultos. Os autores relataram um alívio da dor de 50% no grupo acetaminofeno em comparação com 16% no grupo placebo. Além disso, a quantidade total de opioides consumida nas primeiras quatro horas após a cirurgia no grupo de intervenção foi 30% menor do que no grupo controle.

Este estudo teve algumas limitações. Primeiro, foi feito como um ensaio simples-cego e, embora muitas mensurações feitas neste estudo não tenham sido influenciadas pelo julgamento do examinador, como a intensidade da dor, a frequência do uso de opioides e os valores da SpO₂, essa natureza do ensaio pode aumentar a possibilidade de viés de mensuração. Segundo, a nossa amostra incluiu pacientes entre 18 e 65 anos submetidos a cirurgias urológicas. Portanto, os resultados deste estudo podem não ser generalizáveis para crianças ou pacientes candidatos a outros tipos de cirurgia. A generalização dos resultados para esses pacientes precisa de mais investigações. Apesar de suas limitações, este estudo foi bem-sucedido na avaliação e comparação da eficácia de paracetamol e

fentanil administrados por via intravenosa na dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia urológica.

Conclusão

Os resultados deste estudo indicaram que o acetaminofeno intravenoso é um medicamento seguro e sem efeitos adversos importantes. Esse medicamento pode reduzir a dor pós-operatória de modo eficiente em pacientes submetidos a cirurgias urológicas. Acetaminofeno e fentanil administrados por via intravenosa proporcionam quase o mesmo efeito analgésico, mas o acetaminofeno é mais seguro e tem menos efeitos adversos. Contudo, mais investigações são necessárias para generalizar os resultados deste estudo para outros tipos de cirurgia. A comparação do efeito de acetaminofeno ao de outros agentes opioides é sugerida.

Financiamento

Vice-Chanceler de Pesquisa e Tecnologia da Universidade Hamadan de Ciências Médicas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Vice-Reitor da Universidade Hamadan de Ciências Médicas, Pesquisa e Tecnologia pela aprovação deste estudo. A Faezah Majzooobi e Farzaneh Roozbahani pela colaboração.

Referências

- Ronald DM, Eriksson LI, Fleisher LA, et al. *Miller's anesthesia*. 7th ed. New York: Churchill Livingstone; 2010.
- Bakan M, Umutoğlu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65:191–9.
- Stoelting RK, Miller RD. *Basic of anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007.
- Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin*. 2015;95:301–18.
- Kerr D, Taylor D, Evans B. Patient-controlled intranasal fentanyl analgesia: a pilot study to assess practicality and tolerability during childbirth. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24:117–23.
- Kugathas S, Audouze K, Ermler S, et al. Effects of common pesticides on prostaglandin D2 (PGD2) inhibition in SC5 mouse Sertoli cells, evidence of binding at the COX-2 active site, and implications for endocrine disruption. *Environ Health Perspect*. 2016;124:452.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw Hill; 2011.
- Tzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS, et al. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. CD260071.
- Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:374–81.
- Haghighi M, Sedighinejad A, Ettehad H, et al. Acetaminophen versus fentanyl for post-operative pain after lower limb surgery: a randomized controlled trial. *J Pioneer Med Sci*. 2016;6:38–41.
- Karanges EA, Blanch B, Buckley NA, et al. Twenty-five years of prescription opioid use in Australia: a whole-of-population analysis using pharmaceutical claims. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:255–67.
- Marshansky S, Mayer P, Rizzo D, et al. Sleep, chronic pain, and opioid risk for apnea. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017.
- Salihoglu Z, Yildirim M, Demiroglu S, et al. Evaluation of intravenous paracetamol administration on postoperative pain and recovery characteristics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2009;19:321–3.
- Holmer Petterson P, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:867–70.
- Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42:50–7.
- Wallden J, Thorn SE, Wattwil M. The delay of gastric emptying induced by remifentanyl is not influenced by posture. *Anesth Analg*. 2004;99:429–34.
- Barden J, Edwards J, Moore A, et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD004602.
- Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest*. 1997;1997:474–81.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, et al. Comparative effect of paracetamol NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*. 2002;88:199–214.
- Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:822–3.
- Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth Analg*. 2001;92:1569–75.
- Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:279–86.
- Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, et al. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:1473–6.
- Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:293–8.
- Landwehr S, Kiencke P, Giesecke T, et al. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1569–75.
- Grundmann U, Wornle C, Biedler A, et al. The efficacy of the nonopioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg*. 2006;103:217–22.
- Choudhuri AH, Uppal R. A comparison between intravenous paracetamol plus fentanyl and intravenous fentanyl alone for postoperative analgesia during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Assay Res*. 2011;5:196–200.
- Cakan T, Inan N, Culhaoglu S, et al. Intravenous paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but does not decrease narcotic requirements. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20:169–73.