

# PLGILNLOOGHIIII GOLPOOPL LGOOL

UV6UVUV6P

UV6666

GLDOL

UUNNP

LOL

LI

LI

GELDOL

LI

LI

LOLO

LOLO

## ABSTRACT

There is controversy in recent studies on the use of NSAIDs used to control pain and swelling after the insertion of dental implants that may interfere with the osteointegration process. *The purpose* of this study is to compare the effect of tramadol versus codeine in pain management after the insertion of dental implants. In conclusion, according to this study, tramadol - containing analgesics are significantly more effective than those containing codeine / caffeine in reducing postoperative pain. It was also found that the selected group of analgesics containing codeine / caffeine were significantly more effective than those containing tramadol in reducing swelling, which was reported to be significantly lower in the first 3 days in the codeine / caffeine group. As a result, codeine / caffeine-containing analgesics are effective and acceptable in reducing pain and inflammation.

**Keywords:** tramadol hydrochloride, codeine phosphate hydrate, pain management

## REZUMAT

Există controverse în studiile recente privind utilizarea AINS utilizate pentru controlul durerii și tumefacției după inserarea implanturilor dentare, care pot interfera cu procesul de osteointegrare. Scopul acestui studiu a fost de a compara efectul substanțelor pe bază de clorhidrat de tramadol în comparație cu substanțele pe bază de fosfat de codeină + cafeină, în controlul durerii după manopere de inserarea ale implanturilor dentare. În concluzie, conform acestui studiu, analgezicele cu conținut de tramadol sunt semnificativ mai eficiente decât cele care conțin codeină/cofeină în reducerea durerii postoperatorii. S-a constatat, de asemenea, că lotul de analgezice care conține codeină/cofeină sunt semnificativ mai eficiente decât cele care conțin tramadol în reducerea tumefacției, care a fost raportată a fi semnificativ mai mică în primele 3 zile la lotul codeină/cofeină. Ca rezultat, analgezicele cu conținut de codeină/cofeină sunt eficiente și acceptabile în reducerea durerii și inflamației.

**Cuvinte cheie:** clorhidrat de tramadol, fosfat de codeină, managementul durerii

## INTRODUCERE

Inserarea implanturilor dentare a devenit o intervenție chirurgicală de rutină. Este însoțită de obicei de dureri și tumefacții ușoare până la moderate, rar depășind limitele normale. Există diferite studii cu privire la severitatea durerii și tumefacției, în funcție de tipul intervenției, medicație, pragul durerii, sistemul imunitar al pacientului, experiența medi-

cului (23,13). Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul, diclofenacul și naproxenul, etoricoxibum, celecoxibum, sunt eficiente în reducerea mediatorilor inflamației care cauzează durere ușoară până la moderată și inflamație postoperatorie.

Rezultate contradictorii au fost raportate în studiile recente privind indicațiile AINS pentru con-

trolul durerii după inserarea implanturilor dentare, și anume afectarea osteointegrării implanturilor după consumul pe termen lung de AINS (peste o săptămână) (1,6,12,14,24).

Acetaminofenul (paracetamolul) este utilizat pentru ameliorarea durerii și a febrei; este de obicei combinat cu alte medicamente și este utilizat pentru tratamentul durerii ușoare până la moderată. Se crede că acetaminofenul influențează sistemul nervos central; unii cercetători au remarcat că scade pragul durerii prin inhibarea activității ciclooxigenazei-3. Acetaminofenul nu inhibă enzima COX-1 în țesuturi; prin urmare, nu are efecte secundare gastro-intestinale. Combinația de acetaminofen cu agenți antiinflamatori nesteroidieni poate fi eficientă în tratamentul durerii acute și cronice (16,25).

Combinarea analgezicelor poate crește eficacitatea, dar fără scăderea dozei, ceea ce ar putea duce la riscuri ulterioare; prin urmare, substanțele pe bază de cofeină, codeină sau tramadol ar putea fi combinate cu acetaminofen pentru a-și crește eficacitatea (7).

Cafeina joacă un rol important în controlul durerii, structura cofeinei fiind similară cu structura adenozei, care este un inhibitor al activității neuronale în sistemul nervos central sistem (CNS) și sistemul nervos periferic (PNS), având diverse efecte modulare prin receptorii săi – s-a demonstrat că activarea receptorilor A1 și A2A conduce la antinociceptia în durerea neuropată, nociceptivă, și modele inflamatorii (26). Structura cofeinei este similară cu adenoza și, prin urmare, concurează cu adenoza pentru receptorii A2A, determinând inhibarea acestora. În ciuda acestui fapt, cofeina nu modifică eliberarea dopaminei și, prin urmare, nu are potențial asemenea cocainei. Înțelegerea acestor efecte duce la interesul reînnoit în ceea ce privește cafeina ca o opțiune nouă pentru controlul durerii (4). Cafeina își exprimă efectul său direct prin blocarea centrală a receptorilor de adenzină, care influențează semnalizarea durerii sau prin blocarea receptorilor periferici de adenzină (3,4,17),

Există și alte studii care dovedesc rolul cafeinei în diminuarea durerii prin influențarea receptorilor de adenzină în receptorii sistemului nervos central. Rezultate promițătoare au fost obținute de cercetătorii prin terapia combinată cofeină-acetaminofen pentru controlul durerii postoperatorii. Cofeina

are efecte vasoconstrictoare asupra creierului și sistemului vascular periferic, reducând durerile de cap și migrenele (2,10).

Având în vedere rezultatele conflictuale raportate în legătură cu eliminarea efectului AINS asupra osteointegrării implantului (1,6,12,24) și cu privire la importanța osteointegrării în stabilizarea implanturilor dentare, acest studiu face o comparație între 2 combinații de substanțe cu efecte analgezice care nu stimulează sângerarea.

Este un studiu clinic triplu-orb care studiază administrarea de analgezice cu conținut cafeină/codeină/acetaminofen în comparație cu analgezice cu conținut tramadol/acetaminofen, pentru a evalua severitatea durerii și inflamației postimplantar.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul randomizat triplu-orb a inclus 30 de pacienți adulți.

Criterii de selecție și includere a pacienților în studiu:

- edentație unidentară mandibulară;
- sănătoși din punct de vedere sistemic;
- lățimea și înălțimea corespunzătoare a osului, fără necesitate de greftare osoasă;
- utilizarea unui singur protocol și același sistem de implant.

Criterii de excludere:

- afecțiuni sistemice decompensate sau psihice grave;
- infecții locale;
- coagulopatii;
- sensibilitatea cunoscută la AINS, tramadol, codeină, cofeină și acetaminofen;
- sarcină sau lactație.

S-au întocmit acordurile informativ informativ ale pacienților participanți la acest studiu împreună cu broșurile informativ-explicative. Fiecare pacient a fost informat asupra introducerii în studiu și a semnat acordul informat, acesta fiind un criteriu de selecție a introducerii lui în evaluare.

Au fost împărțiți în 2 loturi de câte 15 pacienți; au fost aplicate coduri aleatorii în funcție de numărul de pacienți și de analgezice, iar pentru fiecare pacient a fost ales la întâmplare un cod. Apoi, în funcție de cod, un analgezic a fost livrat de către asistentă. Această procedură a fost executată la întâmplare, prin urmare, nici pacientul, nici medicul

nu a știut ce analgezic primește, asistenta a fost singura persoană informată (studiu clinic triplu-orb randomizat). Scopul studiului a fost explicat pacienților la început, dar nu li s-a spus cine ce medicament va primi. Pacienților li s-a comunicat să nu folosească nici un medicament suplimentar pentru durere sau inflamație. Pacienții din lotul I (n = 15) au primit analgezic pe bază de tramadol/acetaminofen 37,5 mg/325 mg și pacienții din grupul II (n = 15) au primit analgezic pe bază de codeină/cafeină/acetaminofen 8 mg/30 mg/500 mg. Toți pacienții au primit cu 1 oră înaintea intervenției 2 g amoxicilină. Durerea preoperatorie a fost evaluată utilizând o scală vizuală analogică (VAS) astfel încât durerea a fost înregistrată de la 0 – fără durere, la 10 – reprezentând durere severă. Pacienții și-au marcat nivelul de durere pe coloana de relevanță (Figura 1).



**FIGURA 1.** Scală reprezentând nivelul de durere resimțit de pacient

Durerea pacienților a fost măsurată timp de 1 oră, 4 ore, 8 ore, 12 ore, 1 zi, 2 zile și 1 săptămână după intervenție. Pentru a verifica tumefacția, am folosit criteriile VAS introduse de Pasqualini și colab., în 2005 (Tabelul 1).

**TABELUL 1.** Determinarea tumefacției, bazată pe criteriile VAS introduse de Pasqualini și colab.

VAS 0	Fără tumefacție	pacientul nu simte tumefacție
VAS 1	Tumefacție ușoară	pacientul simte o tumefacție ușoară, dar nu fără importanță
VAS 2	Tumefacție moderată	tumefacția semnificativă, fără tulburări în masticatie și deglutiție
VAS 3	Tumefacție severă	tumefacția este remarcabilă și face dificilă masticatia
VAS 4	Tumefacție foarte severă	tumefacția severă și evidentă, masticatie dificilă, trismus ușor
VAS 5	Tumefacție extremă	tumefacția foarte severă cu dificultate în masticatie și trismus persistent

## REZULTATE

Compararea durerii și tumefacției în ambele grupuri.

Durerea la 1 oră nu au arătat niciun fel de diferențe semnificative – între cele două loturi, dar la intervalele 4, 8 și 12 h severitatea durerii la lotul cu analgezic pe bază de tramadol a fost semnificativ mai mică decât la lotul cu analgezic pe bază de codeină/cafeină (p: 0,001). Este de remarcat că severitatea durerii în această perioadă a fost moderată în ambele grupuri (VAS a fost cuprinsă între 3 și 7, p = 0,001) (Tabelul 2).

**TABELUL 2.** Nivelul durerii (scor VAS) pentru codeină/cafeină versus tramadol

Parametru	Grup	n	scor VAS	SD	Min	Max	Med	p
Durere la 1 oră	codeină/cafeină	15	0,34	0,514	0	2	0,00	0,592
	tramadol	15	0,47	0,546	0	2	0,50	
Durere la 4 ore	codeină/cafeină	15	5,72	1,324	4	9	5,50	0,001
	tramadol	15	4,03	1,461	2	9	4,00	
Durere la 8 ore	codeină/cafeină	15	6,08	1,312	4	10	6,00	0,001
	tramadol	15	4,28	1,598	2	10	4,00	
Durere la 12 ore	codeină/cafeină	15	5,11	1,812	1	10	5,00	0,001
	tramadol	15	3,34	1,114	2	6	3,00	
Durere la 24 ore	codeină/cafeină	15	2,88	0,648	2	4	3,00	0,071
	tramadol	15	2,41	1,011	1	5	2,00	
Durere la 48 ore	codeină/cafeină	15	0,86	0,521	0	2	1,00	0,188
	tramadol	15	0,82	1,076	0	5	1,00	
Durere la 72 ore	codeină/cafeină	15	0,58	0,723	0	2	1,00	0,074
	tramadol	15	0,19	0,598	0	2	0,00	
Durere la 1 săpt	codeină/cafeină	15	0,15	0,491	0	1	0,00	0,083
	tramadol	15	0,00	0,000	0	0	0,00	

Valoarea maximă a severității durerii a fost la 8 ore, ajungând la minim după o săptămână. Tume-facția a fost de asemenea comparată între cele două grupuri și s-a constatat că tume-facția postoperator în prima, a doua și a treia zi în lotul cu substanță pe bază de codeină/cafeină a fost semnificativ mai scăzută decât cea din lotul cu substanță pe bază de tramadol ( $p = 0,015$ ).

Severitatea inflamației în lotul II, în comparație cu lotul I, nu a fost semnificativ diferită o săptămână mai târziu. Severitatea inflamației în ambele loturi a prezentat modificări semnificative în timpul studiului ( $p = 0,001$ ) (Tabelul 3).

Durerea a scăzut semnificativ de la început până la sfârșit în ambele grupuri ( $p = 0,001$ ). O comparație detaliată în lotul II – s-a constatat că severitatea durerii la 1 oră și la 1 săptămână a fost semnificativ mai mică decât la intervalele 4, 8 și 12 h și în ziua 1. Cu toate acestea, intervalul 1 oră și 1 săptămână nu au fost semnificativ diferite de intervalul de timp de 2 zile, 3 zile și 1 săptămână. Durerea a fost semnificativ mai puțin severă în a doua și a treia zi comparativ cu intervalele 4, 8 și 12 ore.

În lotul I, severitatea durerii la intervalul 1 săptămână și 3 zile a fost semnificativ mai mică decât

la intervalele de 4, 8 și 12 ore. Severitatea durerii la 1 oră și la 2 zile a fost semnificativ mai mică decât la 4, 8 și 12 ore.

Nu s-au observat diferențe semnificative la alte intervale de timp.

Tume-facția după intervenția chirurgicală a fost maximă la 1 zi și apoi, de la a treia zi, inflamația a scăzut până la o săptămână după intervenție. Inflamația în lotul de analgezice pe bază de codeină/cofeină a fost semnificativ mai mică decât în lotul cu analgezic pe bază de tramadol în primele 3 zile, însă diferența nu a fost semnificativă la o săptămână.

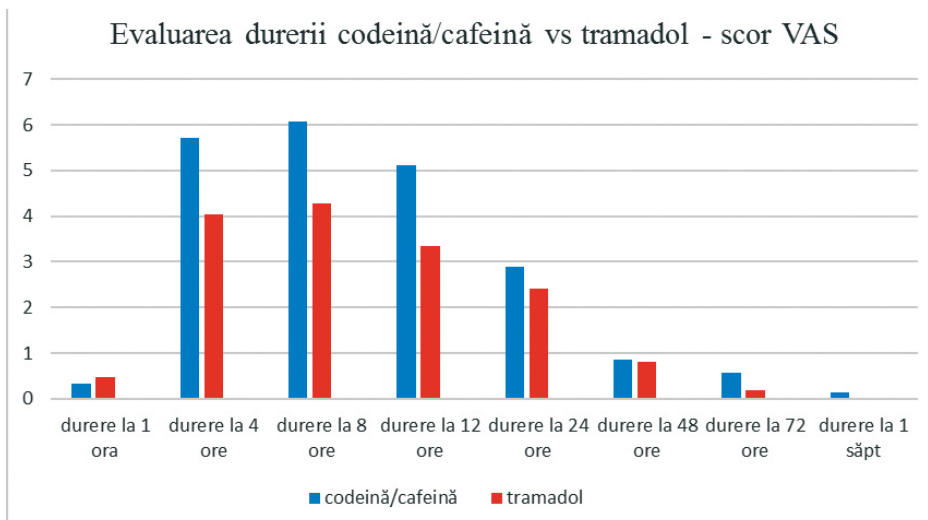
În comparațiile făcute în cadrul fiecărui grup, severitatea inflamației în lotul II, în a șaptea zi a fost semnificativ mai scăzută decât în prima, a doua și a treia zi. Nu au existat diferențe semnificative între prima, a doua și a 3-a zi.

## DISCUȚII

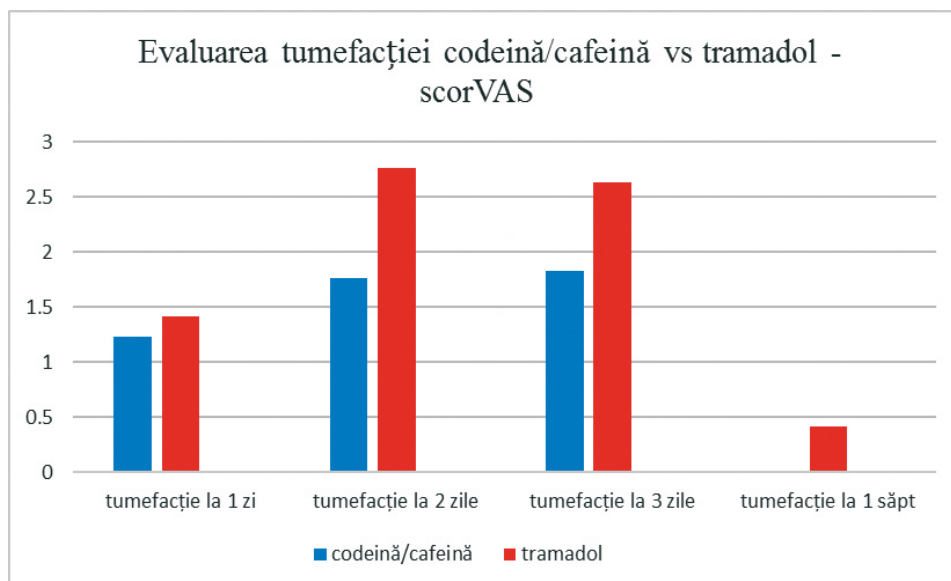
În acest studiu triplu-orb, s-a observat că severitatea durerii medii raportată de pacienții din lotul cu analgezic pe bază de tramadol/acetaminofen a fost semnificativ mai mică decât cea din lotul cu analgezic pe bază de codeină/cafeină până la 12 ore

**TABELUL 3.** Nivelul tume-facției (scor VAS) pentru codeină/cafeină versus tramadol

Parametru	Lot	n	Scor VAS	SD	MIN	Max	Med	p
Tume-facția la 1 zi	codeină/cafeină	15	1,23	0,474	0	3	1,00	0,018
	tramadol	15	1,42	0,853	0	4	1,00	
Tume-facția la 2 zile	codeină/cafeină	15	1,76	0,835	1	4	2,00	0,007
	tramadol	15	2,76	0,675	1	2	2,00	
Tume-facția la 3 zile	codeină/cafeină	15	1,83	0,698	0	3	2,00	0,001
	tramadol	15	2,63	0,602	2	4	3,00	
Tume-facția la 1 săpt	codeină/cafeină	15	0,00	0,000	0	0	0,00	0,65
	tramadol	15	0,42	0,576	0	1	0,00	



**FIGURA 2.** Severitatea durerii la diferite intervale de studiu pentru fiecare lot



**FIGURA 3.** Tendința de inflamație în timpul acestui studiu, pentru fiecare lot.

după implantare. Cu toate acestea, din prima zi după intervenție până la o săptămână, diferența nu a fost semnificativă. A fost de asemenea observat la toate intervalele de timp că severitatea tumefacției după intervenția chirurgicală în lotul II a fost semnificativ mai scăzută decât cea din lotul I.

Inserarea implantului provoacă de obicei durere și inflamație locală ușoară până la moderată și rareori severe, în funcție de timpul și dificultatea intervenției chirurgicale, densitatea osoasă, reactivitatea pacientului, efectul anestezic local (11,13,23). Prin urmare, este necesar să se prescrie medicamente analgezice și antiinflamatoare adecvate postimplantar.

Studiile au arătat că utilizarea AINS pentru controlul implantului pot afecta osteointegrarea implantului (1,6,12,14,24). Se pare că AINS au efecte negative asupra formării osoase postoperator prin enzima Cox-2 (12). Cu toate acestea, a fost arătat că acest efect negativ este temporar și nu afectează integrarea osoasă finală. Noi studii privind indicarea AINS pentru controlul durerii după intervenția chirurgicală au arătat și rezultate contradictorii, în unele cazuri care sugerează că utilizarea pe termen lung a AINS (peste o săptămână) ar putea afecta osteointegrarea implanturilor (1,6,12,14,24). Pe de altă parte, Macedo și colab. au raportat în 2015 despre cafeină că acționează ca antioxidant, anti-mutație, angiogenic și antiinflamator (17), fiind util în procesul de osteointegrare. De asemenea, are efecte vasoconstrictoare asupra vaselor periferice.

Studiile au arătat că analgezice care conțin un opioid, cum ar fi clorhidratul de tramadol și fosfatul de codeină, sunt eficiente în scăderea durerii medii după intervenția chirurgicală (10,19). Este de remarcat faptul că durerea a atins un maxim în ambele loturi la intervalul de 8 ore postoperator.

Majoritatea pacienților au avut durere mică sau deloc la 1 oră după intervenție, datorită unui efect local al anestezicului; totuși, durerea a început la 4 ore postoperator în ambele grupuri, odată cu metabolizarea anestezicului, și scade în timp până la intervalul de 1 săptămână. S-a observat că severitatea durerii în lotul I la intervalele 4, 8 și 12 ore postoperator a fost semnificativ mai mică decât cei din lotul II. Cu toate acestea, la alte intervale, durerea nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri. Chiar și la intervalele postoperatorii de 4, 8 și 12 ore, nivelul de durere în cele două grupuri a fost înregistrat ca moderat (VAS a fost între 3 și 7 ani). Cu alte cuvinte, efectele analgezice ale substanțelor pe bază de codeină/cofeină, cu o mică întârziere, erau aproape de cele ale analgezicelor pe bază de tramadol.

Tumefacția în lotul II a fost semnificativ mai mică decât tumefacția din lotul I în prima, a 2-a și a 3-a zi. Cu toate acestea, după o săptămână, nu au existat diferențe semnificative între cele 2 loturi. Severitatea tumefacției în ambele loturi s-a schimbat semnificativ în timp. Aceasta a atins un maxim în ambele loturi în a doua zi postoperator și de la a treia zi până la 1 săptămână după intervenția chirur-

gicală a scăzut. Ambele grupuri au prezentat cele mai mici inflamații locale după o săptămână.

Severitatea tumefacțiilor din lotul II a fost mai mică decât cea înregistrată în lotul I, astfel încât s-a ajuns la concluzia că efectul antiinflamator al cofeinei a fost semnificativ mai mare decât cel al clorhidratului de tramadol, care ar putea fi atribuit mecanismului vasoconstrictor al cofeinei în vasele de sânge din zona maxilo-facială prin afectarea receptorilor A1 și stimularea sistemului nervos simpatic. Acest proces ar crește eliberarea de catecolamine și ar stimula axa renină-angiotensină-aldosteron. Articole publicate susțin acest lucru, ideea naturii vasoconstrictoare a cofeinei rezultând într-o scăderea scăzută a inflamației comparativ cu opioidele (9,18).

Severitatea inflamației după intervenții chirurgicale orale, în special în absența unui proces infecțios, scade în a treia zi până în prima săptămână post-

operator (8,20,21). Rezultatele studiului confirmă această tendință în ambele grupuri.

## CONCLUZII

Conform acestui studiu, analgezicele cu conținut pe bază de tramadol sunt semnificativ mai eficiente decât cele care conțin codeină/cafeină în reducerea durerii postoperatorii. S-a concluzionat, de asemenea, că această combinație pe bază de codeină/cafeină/acetaminofen este semnificativ mai eficientă decât combinația pe bază de tramadol/acetaminofen în reducerea tumefacției postoperatorii, în primele 3 zile.

## Mențiuni

*Toți autorii au contribuție egală în realizarea acestui articol.*

## BIBLIOGRAFIE

- Alissa R, Sakka S, Oliver R, Homer K, Esposito M, Worthington HV, et al: Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Oral Implantol* 2: 185-199, 2009
- Astorino TA, Terzi MN, Roberson DW, Burnett TR: Effect of caffeine intake on pain perception during high-intensity exercise. *In tJ Sport Nutr Exerc Metab* 21: 27-32, 2011
- Barasch A, Salford MM, McNeal SF, Robinson M, Grant VS, Gilbert GH: Patterns of postoperative pain medication prescribing after invasive dental procedures. *Spec Care Dent* 31: 53-57, 2011
- Benowitz N: Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med* 41: 277-288, 1990
- Bryce G, Bomfinn DI, Bassi GS: Pre- and post-operative management of dental implant placement. Part 1: management of post-operative pain. *Br Dent J* 217: 1B-127, 2014
- Cai WX, Ma L, Zheng LW, Kruse-Gujer A, Stubinger S, Lang NR et al: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on osseointegration of dental implants in rabbit calvaria. *Clin Oral Implants Res* 26: 478-483, 2015
- Chaturvedi A, Chaturvedi S, Sivasankar R: Image-guided lumbar facet joint infiltration in nonradicular low back pain. *Indian J Radiol Imag* 19: 29-34, 2009
- Costa FWC, Soares EC, Esses DFS, Silva PG, Bezerra TP, Scarparo HC, et al: A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120 mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 3: 1-9, 2015
- Echeverri D, Montes FR, Cabrera M, Galan A, Prieto A: Caffeine's vascular mechanisms of action. *Int J Vasc Med* 20108340611 2010
- Forbes JA, Bates JA, Edquist IA, Burchheld WH, Smith FG, Schwartz MK, et al: Evaluation of two opioid-acetaminophen combinations and placebo in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1: 139-146, 1994
- Goiato MC, junior S, Ferreira J, Pellizzer EP, Moreno A, Villa LMR, et al: Systemic trans- and postoperative evaluations of patients undergoing dental implant surgery. *Clinics* 71: 156-162, 2016
- Gomes FI, Aragao MG, de Paulo Teixeira Pinto V, Gondim DV, Barroso FC, Silva AA et al: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration: a review. *J Oral Implantol* 41: 219-230, 2015
- Gonzalez-Santana H, Penarrocha-Diago M, Guarinos-Carbo, J Balguerer-Martinez J: Pain and inflammation in 41 patients following the placement of 131 dental implants. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 10: 258-263, 2005
- Jeffcoat MK, Reddy MS, Wang IC, Meuninghoff LA, Farne JB, Koth DL: The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implant. *J Am Dent Assoc* 126: 305-311, 1995, quiz 46-7
- Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim I-J, Cha IH, Lee EW: Onset of analgesia and efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther* 26: 1037-1045, 2004
- Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, Madsen F, Andersen HM, Kroner K, et al: Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomized, double-blind, multi-center study. *Pain* 43: 309-318, 1990
- Macedo RM, Brentegani LG, Lacerda SAD: Effect of coffee intake and intraperitoneal caffeine on bone repair process – a histologic and histometric study. *Braz Dent J* 26: 175-180, 2015
- Merry AF, Gibbs RD, Edwards 1, Ting GS, Frampton C, Davies F, et al: Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 104: 80-88, 2010
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ: Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* BCD008659, 2011
- Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P: Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 52-57, 2005
- Pouchain E, Costa Bezerra T, Soares E: Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar

- surgery: a split-mouth, prospective, randomized double-blind study. *Inter J Oral Maxillo Surg* 44: 876-884, 2015
22. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Campenois C: Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 102:822-831, 2005
  23. Spin-Neto R, Pones A, Wenzel A, Sakkura CE: Patient discomfort following single-tooth implant placement: a randomized controlled trial of immediate vs. conventional tooth restoration. *OHDM* 13: 441-445, 2014
  24. Winnett B, Tenenbaum HC, Ganss B, Jøkstad A: Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 27: e1-7, 2014
  25. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kurner M, Pysopoulos N: Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Trans Hepatol* 4:131-142, 2016
  26. Zylka MJ: Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med* 17: 188-196, 2011