

**Secretaria Municipal de Saúde  
Departamento de Assistência Farmacêutica  
Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CFT)**

**ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINE)**

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) exercem sua função através da inibição das duas isoformas da enzima cicloxigenase (COX1 e COX2), comprometendo a produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. Há mais de 20 AINE disponibilizados comercialmente<sup>1</sup>. São utilizados devido aos seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos para o manejo de algias no setor de Emergência que incluem enxaqueca<sup>2</sup>, cólica renal<sup>3</sup>, dor lombar<sup>4</sup> entre outros. A Relação Municipal de Medicamentos de Florianópolis (REMUME) atualmente conta com três AINE para uso parenteral disponíveis no setor de emergência: diclofenaco 25 mg/mL ampola de 3 mL Intramuscular (IM), tenoxicam 20 mg injetável IM/Intravenoso (IV) e cetoprofeno 50 mg/mL ampola 2mL IV.

O objetivo deste parecer é avaliar a literatura médica disponível sobre a eficácia e segurança dos AINE no atendimento da dor aguda. Para isto, foi utilizada a estratégia PICO: P – pessoas com dor aguda que procuram atendimento médico; I – cetoprofeno, tenoxicam ou diclofenaco injetáveis; C – placebo, dipirona via oral ou parenteral, opioide via oral ou parenteral, AINE via oral ou injetável disponíveis no Brasil; O – alívio da dor (tempo e intensidade), recorrência da algia, alteração em escore de sintomas ou escala visual analógica (EVA), incidência de efeitos adversos e internação hospitalar. Foi realizada pesquisa na base de dados Medline, via Pubmed, com os seguintes descritores (injections OR "Administration, Intravenous" OR "Injections, Intramuscular") AND (ketoprofen OR diclofenac OR tenoxicam) NOT postoperative. A pesquisa foi realizada no dia 04 de maio de 2017. Os limites foram o tipo de estudos, incluídos ensaios clínicos randomizados controlados ou revisões sistemáticas e pesquisas em humanos.

Esta pesquisa gerou 129 artigos, após leitura do título restaram 34 e sobraram 20 após leitura do abstract. Após a leitura do texto completo, 11 estudos foram excluídos, 2 por não conseguirmos acesso ao texto completo, 2 que se intitulavam revisão sistemática e continham uma referência cada já avaliada previamente, 3 por estudarem o dexcetoprofeno (e não cetoprofeno) e 4 por não terem relação com o PICO, restaram 9

estudos. Oito ECR e 1 revisão sistemática. Mais uma revisão sistemática foi incluída após análise das referências bibliográficas dos estudos selecionados e outra após a Consulta Pública. Totalizaram 11 estudos. Nove estudaram pacientes com cólica renal no setor de Emergência, 1 enxaqueca e 1 cólica biliar. Dentre os ECR, 7 continham um braço com diclofenaco 75 mg IM, 2 piroxicam 40 mg sublingual (SL), 1 tenoxicam 20 mg IV.

No estudo de Pathan et al., 2016 (5) pacientes com cólica renal em hospital terciário no Qatar, foram randomizados para três tratamentos: diclofenaco 75 mg IM, morfina 0,1 mg/Kg IV e paracetamol 1g IV. Desfecho primário era a proporção de participantes atingindo pelo menos 50% redução da dor inicial em 30 minutos. Analisados 1644 pacientes por intenção de tratar (547/549/548). O diclofenaco reduziu mais a dor. Desfecho primário foi alcançado em 68% dos pacientes no grupo diclofenaco e 61% no grupo morfina (odds ratio [OR] 1.35, 95% CI 1.05–1.73,  $p=0,0187$ ). Menos efeitos adversos aconteceram no grupo diclofenaco em relação ao grupo morfina. Grupo diclofenaco (7 [1%] participantes, OR 0.31; [IC 95% 0.12–0.78],  $p=0.0088$ ).

Estudo de KandaSwamy et al., 2015 (6) comparou a eficácia de piroxicam (n=50) 40 mg sublingual e diclofenaco 75 mg IM (n=50) para cólica renal num ECR duplo cego (a pessoa que administrava o medicamento não estava cegada). Estudo realizado numa Emergência de hospital terciário na Índia. Os desfechos eram o alívio completo da dor, medida por EVA (0-10 sem dor até pior dor possível) e escala categórica de resposta verbal (sem dor, dor leve, dor moderada, dor forte) e facial em 30 minutos, 1 hora e 3 horas, alívio significativo da dor em 30 minutos e utilização de medicamentos de resgate. Não houve diferença nos dois grupos em nenhum dos desfechos estudados. Nenhum efeito adverso significativo avaliado em ambos grupos.

Edwards et al. (7) realizou revisão sistemática, atualizada em 2011, para avaliar a eficácia analgésica e efeitos adversos de uma dose única de dipirona em adultos com cólica renal. A dipirona IM foi comparada com os AINE diclofenaco 75 mg IM e flurbiprofeno 150 mg via oral. A dipirona IV com diclofenaco 75 mg IV e IM e, associada a escopolamina, com o cetorolaco 30 mg IV. O diclofenaco foi comparado com dipirona 1 g IM em um estudo e dipirona 2 g IM em dois estudos. A resposta (proporção de pacientes com pelo menos 50% alívio da dor) com dipirona 1 g foi 62% (72/116 pacientes) e com diclofenaco 75 mg IM 68% (78/116). A resposta com dipirona 2g IM foi de 65% nos dois estudos (80/124), o diclofenaco 75 mg IM foi 68% e 82% (média 70%, 100/143 pacientes). Um estudo apresentou informações sobre dipirona IV 1g e diclofenaco 75 mg IV – administrado em seis horas. A resposta com dipirona foi de 73% (23/32) e com diclofenaco 82% (18/22). Um estudo

apresentou informação sobre dipirona 2g IV e diclofenaco 75 mg IV em seis horas. A resposta com dipirona 2g foi de 89% (27/30) e 82% (18/22) para diclofenaco. A conclusão da revisão sistemática foi que informação limitada mostrou que dipirona é um tratamento efetivo para cólica renal. A eficácia de dipirona IM foi menor quando comparada ao diclofenaco 75 mg. Havia informação insuficiente para fazer análise de segurança.

Holdgate et al., 2004 (8) realizou revisão sistemática para comparar a eficácia de AINE e opióides para tratamento da cólica renal. O estudo incluiu 20 ECR e os desfechos analisados foram avaliação da intensidade da dor pelos pacientes, tempo para alívio da dor, necessidade de analgesia de resgate, frequência de recorrência da dor e número de pacientes com efeitos adversos. Os AINE incluídos com suas respectivas doses nos estudos foram: indometacina 100 mg IV, diclofenaco 75 mg IM, indometacina 100 mg via retal, ceterolaco 60 mg IV, tenoxicam 40 mg IV, diclofenaco 150 mg VO, indometacina 50 mg IV, diclofenaco 50 mg IM, ceterolaco 10 mg IM, ceterolaco 90 mg IM, ceterolaco 30 mg IM, diclofenaco 100 mg retal. O desfecho dor avaliada pelos pacientes na EVA mostrou melhora com o uso de AINE em relação ao opióide. A indometacina 50 mg IV mostrou uma diferença de -8,73 (-17,33 a -0,12) na escala de (0-100) e o diclofenaco 75 mg IM -4,06 (-7,56 a -0,56). Foram realizadas meta-análises para os desfechos alívio completo da dor (0.87; [IC 95% 0.74-1.03 ]), uso de medicamento de resgate (0.75; [IC 95% 0.61-0.93] favorecem AINE) e incidência de vômitos (0.36; [IC 95% 0.23-0.53] favorece AINE), não houve separação pelo tipo de AINE na meta-análise.

Supervía et al., 1998 (9) publicou ECR para comparar o uso de piroxicam 40 mg sublingual ao diclofenaco 75 mg IM para tratamento de cólica renal. Desfechos foram intensidade da dor após 30 min avaliada pelos pacientes numa EVA de 10 cm e numa análise qualitativa (0-3) pelo observador e frequência do uso de petidina após 30 minutos se a dor não reduzia 50% na EVA. Quarenta pacientes em cada grupo. Houve melhora nos desfechos avaliados em ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles. Efeito adverso só foi relatado em um caso do grupo diclofenaco (tontura).

Al-Waili et al., 1998 (10) estudou 47 pacientes com cólica renal aguda que foram tratados com tenoxicam 20 mg IV versus escopolamina + dipirona em um estudo duplo cego. O desfecho primário não fica claro. O autor estudou o desfecho alívio da dor numa escala de 0 (sem dor), 4 (dor leve), 8 (dor moderada), 12 (dor forte) e 16 (dor muito forte). Associava-se mais 4 pontos para o sintoma náusea e 4 para vômitos. Desta forma, a gravidade da dor à admissão era medida numa escala de 0-24. O estudo não descreve como foi feita a randomização ou o cegamento. Vinte e cinco pacientes receberam

tenoxicam e 22 escopolamina + dipirona. Se não houvesse resposta satisfatória (não descreve como foi feita esta definição) após uma hora da injeção, então 100 mg de petidina era prescrito. Escore médio da dor na admissão foi de  $18,24 \pm 3,99$  no grupo tenoxicam e  $17,13 \pm 4,46$  no grupo escopolamina + dipirona ( $p < 0,001$ ). Dezesesseis pacientes (64%) tiveram importante redução da dor em 30 minutos após tenoxicam IV e seu escore médio de sintomas foi de  $2,35 \pm 4,01$ ,  $p < 0,001$ . Quatro (16%) pacientes mostraram melhora em 30-60 minutos e seu escore médio de sintoma foi de  $2,19 \pm 2,14$  ( $P < 0,001$ ). Cinco pacientes (20%) necessitaram petidina 100 mg IM. Com o uso de dipirona + escopolamina, 10 pacientes (45,4%) tiveram alívio significativo e seu escore médio de sintomas foi  $2,36 \pm 3,2$  ( $p < 0,001$ ) em 30 minutos. Seis pacientes (27,2%) tiveram importante alívio da dor em 30-60 minutos e escore de sintomas foi  $1,33 \pm 2,06$  ( $P < 0,001$ ). Seis pacientes precisaram petidina. Dez de 16 pacientes que tiveram resposta inicial com dipirona + escopolamina utilizaram petidina nas próximas 24 horas. Não estava descrito análise estatística para comparação do desfecho primário entre os dois tratamentos.

Marthak et al., 1991 (11) realizou um estudo simples-cego para comparar o efeito analgésico na cólica renal de diclofenaco 75 mg IM versus dipirona (1g) + escopolamina em três centros na Índia. O estudo envolveu 167 pacientes, dos quais 82 foram tratados com diclofenaco e 85 com dipirona + escopolamina. Não descreve como era realizada a randomização. Se não houvesse alívio da dor após uma hora o paciente recebia um nova dosagem de dipirona + escopolamina ou petidina. Os desfechos eram: 1) alívio da dor percebido pelo paciente em 15, 30, 45 e 60 minutos (sem alívio, alívio parcial ou completo); 2) duração da analgesia; 3) gravidade da dor medida em EVA 10 cm (0=dor mais forte imaginável até 10=sem dor) após 30 e 60 minutos; 4) eficácia global avaliada pelo médico (excelente, boa, razoável, ruim). Foram analisados 75 pacientes no grupo diclofenaco e 78 no grupo dipirona + escopolamina (14 excluídos por terem outro diagnóstico após avaliação). Houve diferença na medida de 60 minutos entre os pacientes que relataram não ter tido alívio da dor com vantagem para o diclofenaco (2 vs 10  $p < 0,05$ ), demais medidas sem diferença. Não houve diferença na duração da analgesia entre os dois tratamentos. Na análise da EVA o diclofenaco foi melhor após 60 minutos (71.68 vs 62.21  $p < 0,05$ ), nas demais medidas, não houve diferença. O diclofenaco foi superior à combinação na avaliação global dos médicos pesquisadores ( $p < 0,01$ ).

García Alonso F, 1991 (12) realizou um ECR onde os pacientes foram randomizados (não detalha de forma suficiente como foi feita a randomização ou o duplo-cegamento) em quatro grupos: dipirona 1 g, dipirona 2g, diclofenaco 75 mg e petidina 100

mg todas IM no setor de Emergência para tratamento da cólica renal. Avaliações foram realizadas 15, 30, 45 e 60 minutos. Desfecho “clínico” primário foi avaliação da dor pelos pacientes (EVA 0-10) e observadores (escala categórica 0-3). Caso a dor não cedesse pelo menos 25% em 30 minutos era administrado petidina. A administração de petidina era o principal parâmetro para avaliação da eficácia do medicamento. Cento e dezesseis pacientes alocados no grupo dipirona 1g, 101 em dipirona 2g e 116 diclofenaco de sódio. 40% dos pacientes haviam recebido tratamento farmacológico antes de chegar no setor de Emergência (sem diferença entre os grupos, mas não informa qual tratamento haviam recebido). Não houve diferença no uso de medicamento de resgate (petidina). Não houve diferença em EVA.

Revisão sistemática (13) incluiu 50 estudos (5734 participantes) randomizados ou quase-randomizados, controlados ou com os desfechos primários alteração em escore de dor na primeira hora, proporção de pacientes com alívio significativo da dor, proporção de pacientes que necessitaram medicamento de resgate e recorrência da dor. Analisaram efeitos adversos como um desfecho secundário. Entre os estudos que incluíram AINE como comparativo com relação à redução em escore de dor (EVA), dois compararam dipirona IM com diclofenaco IM e tiveram resultados opostos. Outro estudo mostrou diclofenaco ser melhor neste desfecho que indometacina IV (83 participantes): MD -2.00, [IC 95% -2.43 a -1.57]. No desfecho redução significativa da dor (50%), 16 estudos incluíram AINE como comparador. Dois estudos comparam diclofenaco 75 mg IM com dipirona 1 g IM e não mostraram diferença (2 estudos, 335 participantes): RR 1.03, [IC 95% 0.72 a 1.47;  $I^2 = 78\%$ ]. Três estudos compararam diclofenaco 75 mg IM com dipirona 2g IM. Não houve diferença (3 estudos, 366 participantes): RR 1.06, [IC95% 0.81 a 1.37;  $I^2 = 67\%$ ]. Um estudo reportou resultado indicando dipirona 2 g IV ser superior ao diclofenaco 75 mg IM (103 participantes): RR 0.64 [95% CI 0.49 a 0.84]. Dois estudos compararam diclofenaco com piroxicam, não houve diferença neste desfecho (2 estudos, 144 participants): RR 0.94 [IC 95% 0.81 a 1.09;  $I^2 = 0\%$ ]. Um estudo mostrou não haver diferença na redução da dor após 120 minutos entre diclofenaco e cetoprofeno IM (1 estudo, 86 participantes): [RR 1.01, IC 95% 0.88 a 1.16].

Dez estudos analisaram diclofenaco comparado com outros AINE para o desfecho necessidade de medicamento de resgate. Não houve diferença (10 estudos, 1263 participants) RR 0.78 [IC 95% 0.59 a 1.03;  $I^2 = 0\%$ ]. O tenoxicam 40 mg IV não aparece comparado com nenhum AINE. Aparece em um estudo comparado com petidina 75 mg IV o qual não está disponível em texto completo. Há outro estudo que compara tenoxicam 40 mg IV versus tenoxicam + isossorbida 5 mg (SL) em pacientes com cólica renal.

Bigal et al., 2002 (14) realizou ECR para avaliar a utilização do diclofenaco 75 mg IM, comparado com placebo nos sintomas da enxaqueca. O desfecho primário era mensuração da intensidade de dor através da escala verbal de 10 pontos. Desfechos secundários eram medida da eficácia analgésica através de escala categórica (0-ausente, 3-forte – considerado eficaz naqueles pacientes que reduziram a categoria), ausência de dor, recorrência da dor e uso de medicamento de resgate. Trinta pacientes com enxaqueca com aura e 30 sem aura foram randomizados para receber a intervenção. Igual número recebeu placebo. A intensidade da dor foi menor com diclofenaco no grupo de migrânea sem aura após 24 horas. No grupo migrânea com aura houve diferença em favor da intervenção após 60 minutos. No desfecho eficácia analgésica, no grupo da migrânea sem aura, houve diferença no desfecho primário nas medidas de 60 minutos e 24 horas após a administração da intervenção. No grupo com aura houve diferença na medida de 60 minutos tão somente. No parâmetro ausência de dor o resultado foi favorável ao placebo no tempo de 60 minutos. O diclofenaco não teve efeito nos sintomas associados de enxaqueca ademais da dor.

Akreviadis et al., 1997 (15) realizou ECR para avaliar o papel do diclofenaco 75 mg IM em relação ao placebo no alívio da dor e complicações da cólica biliar. Desfecho primário foi resposta analgésica (igual ou pior-melhora-alívio) e complicações relacionadas a colelitíase (colecistite aguda, icterícia obstrutiva, colangite e pancreatite). Cinquenta e três pacientes randomizados, placebo n=26 e diclofenaco n=27. Dor foi aliviada em sete do grupo placebo (27%) e 21 do grupo diclofenaco (78%) (p=0,0003). Administração de diclofenaco resultou numa chance três vezes maior de obter alívio completo da dor RR 3.13 (IC 95% 1.51-6,48). Embora os autores tenham relatado redução na incidência de colecistite aguda com diclofenaco (RR 0.44; 95% CI, 0.18–1.06, P=0,04), esta afirmação é questionável. Não houve diferença na ocorrência de nenhuma das outras complicações de colelitíase avaliadas. Efeitos adversos nos dois grupos não foram observados.

Devido relatos de caso de necrose tecidual após injeção de diclofenaco de sódio IM (16) a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) relembra as recomendações para o uso seguro do diclofenaco injetável: 1) As aplicações devem ser realizadas, exclusivamente, por profissionais de saúde; 2) Deve ser realizada higiene rigorosa, com álcool, no local de aplicação da injeção; 3) O diclofenaco intramuscular deve ser administrado somente por injeção IM profunda, no quadrante externo superior da nádega. O diclofenaco não deve ser injetado em qualquer outro local. O número máximo de injeções diárias é duas, uma em cada nádega, com intervalo de algumas horas entre elas, por dois

dias; 4) O diclofenaco não deve ser no braço, pois o músculo deltóide tem menos massa muscular e, portanto, mais passível de vaso punção; 5) O diclofenaco não deve ser administrado na região subcutânea devido ao risco aumentado de necrose; 6) Após a introdução da agulha, realizar a aspiração do êmbolo para se certificar que a mesma está posicionada fora da luz vascular. Constatado que não houve punção de nenhum vaso, manter a agulha imóvel durante toda a aplicação. A presença de sangue na seringa ou na agulha exige interrupção imediata da aplicação; 7) Aplicar a injeção de forma lenta; 8) No caso de dor indevida no local da injeção, a administração deve ser interrompida; 9) Ler a bula do medicamento antes da administração.

O diclofenaco 75 mg IM é o AINE com mais pacientes estudados para controle da dor aguda, especialmente para o manejo da cólica renal, motivo da maioria dos estudos. Encontramos somente um estudo com cetoprofeno em comparação a outro AINE (diclofenaco). Há outros estudos com dexcetoprofeno (dexcetoprofeno é o S(+) enantiômero do composto racêmico cetoprofeno) e estes estudos foram excluídos. O tenoxicam não foi comparado ao diclofenaco e a nenhum outro AINE em nenhum desfecho, em qualquer cenário estudado.

**RECOMENDAÇÃO:** exclusão do cetoprofeno e tenoxicam e manutenção do diclofenaco 75 mg IM

## Referencias:

1. Solomon DH, NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action. Up to Date. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=NSAIDs&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=NSAIDs&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)> Acesso em: 15 julho 2018
2. Valade D, Lucas C, Calvel L, Plaisance P, Derouet N, Meric G, Lanteri-Minet M, Giroud M Migraine diagnosis and management in general emergency departments in France. Cephalalgia. 2011 Mar;31(4):471-80. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0333102410378178>> Acesso em: 15 julho 2018
3. Carter MR, Green BR. Renal calculi: emergency department diagnosis and treatment. Emerg Med Pract. 2011 Jul;13(7):1-17.
4. Ashbrook J, Rodgdakis N, Goodwin P, Yeowell G, Callaghan M. Management of acute low back pain in the ED: a systematic review. Emerg Med J. 2017 Dec;34(12):A889. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/emered-2017-207308.43>>. Acesso em 10 julho 2018
5. Pathan S, Mitra B, Straney L, Afzal M, Anjum S, Shukla D et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. The Lancet [Internet]. 2016 ;387(10032):1999-2007. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00652-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00652-8)> Acesso em: 25 março 2018

6. KandaSwamy G, Dhanasekaran A, Elangovan A, Vedanayagam K. Randomized Double Blinded Placebo Controlled Trial Comparing Diclofenac and Piroxicam in Management of Acute Renal Colic and Its Clinical Implications. *Urology Journal* [Internet]. 2015; 12(2). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.22037/uj.v12i2.2878>>. Acesso em: 25 agosto 2017
7. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyron for acute renal colic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003867. DOI: 10.1002/14651858.CD003867
8. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* [Internet]. 2004;328(7453):1401. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmj.38119.581991.55>>. Acesso em: 25 agosto 2017]
9. Supervía A, Pedro-Botet J, Nogués X, Echarte JL, Mínguez S, Iglesias ML, Gelabert A.. Piroxicam fast-dissolving dosage form vs diclofenac sodium. *BJU International* [Internet]. 1998;81(1):27-30. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00505.x>>. Acesso em: 25 agosto 2017
10. Al-Waili N, Saloom K. Intravenous Tenoxicam to Treat Acute Renal Colic: Comparison with Buscopan Compositum [Internet]. *Journal of Pakistan Medical Association*. 1998. Disponível em: <[http://jpma.org.pk/full\\_article\\_text.php?article\\_id=3968](http://jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=3968)>. Acesso em: 21 Outubro 2017
11. Marthak K, Gokarn A, Rao A, Sane S, Mahanta R, Sheth R et al. A multi-centre comparative study of diclofenac sodium and a dipyron/spasmolytic combination, and a single-centre comparative study of diclofenac sodium and pethidine in renal colic patients in India. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 1991 ;12(6):366-373. Disponível em: <<https://doi.org/10.1185/03007999109111506>>. Acesso em: 13 outubro 2017
12. García Alonso F. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *European Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 1991;40(6):543-546. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00279966>>. Acesso em: 29 outubro 2017
13. Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD006027. DOI: 10.1002/14651858.CD006027.pub2
14. Bigal M, Bordini C, Speciali J. Diclofenaco intramuscular no tratamento agudo da migrânea: um estudo duplo cego placebo controlado. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2002;60(2B):410-415. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000300014>>. Acesso em: 26 agosto 2017
15. Akreviadis E, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1997;113(1):225-231.
16. Marques Filho J. Necrose tecidual após injeção de diclofenaco de sódio. *Revista Brasileira de Reumatologia*[Internet].2003;43(4):273-274. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042003000400014>>. Acesso em: 1 agosto 2017