

# Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas\*

## *Use of diclofenac in clinical practice: review of the therapeutic evidence and pharmacologic actions*

Mauro Geller<sup>1</sup>, Abouch Valenty Krymchantowski<sup>2</sup>, Marcio Steinbruch<sup>3</sup>, Karin Soares Cunha<sup>4</sup>, Márcia Gonçalves Ribeiro<sup>5</sup>, Lisa Oliveira<sup>6</sup>, David Ozeri<sup>7</sup>, João Paulo Lima Daher<sup>8</sup>

\*Recebido da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil e Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Teresópolis, RJ, Brasil.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) apresentam atividade farmacológica de inibição das isoenzimas ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2) em graus diversos, cujos perfis de segurança variam individualmente. A eficácia é semelhante, porém os possíveis eventos adversos são relevantes nas decisões do tratamento prescrito. O diclofenaco está disponível internacionalmente há mais de 40 anos, tendo seu perfil farmacológico e de segurança documentados em diversos estudos básicos e clínicos. O objetivo desta revisão da literatura foi de apresentar aspectos da dor e do uso de diclofenaco na prática clínica, incluindo

as indicações as questões de segurança e a eficácia do medicamento.

**CONTEÚDO:** Esta revisão da literatura apresentará a farmacologia básica do diclofenaco, bem como evidências terapêuticas com o uso deste fármaco em diversas condições dolorosas e suas implicações na prática clínica.

**CONCLUSÃO:** O diclofenaco tem demonstrado eficácia clínica no tratamento de diversas condições dolorosas, entre estas lombalgias, artrites, dores pós-traumáticas e pós-cirúrgicas, dismenorreias, bem como cólica renal e biliar. Vale ressaltar que, na avaliação de um paciente apresentando dor e ao decidir um plano de tratamento e na prescrição de qualquer medicamento, cabe ao médico avaliar cuidadosamente o paciente para determinar o melhor curso de ação no indivíduo, levando-se em consideração o histórico médico do paciente, comorbidades e uso de medicamentos concomitantes, a fim de proporcionar a melhor alternativa terapêutica, com redução máxima da dor e inflamação e a restauração da funcionalidade de forma mais segura.

**Descritores:** Anti-inflamatório não esteroide, Diclofenaco, Eficácia, Segurança.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The nonsteroidal anti-inflammatory-drugs (NSAIDs) exhibit pharmacological activity inhibiting the isoenzymes cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in varying degrees, and their safety profiles vary individually. Their efficacy is similar, but the possible adverse effects are relevant in deciding treatment prescriptions. Diclofenac has been available internationally for over 40 years, and its pharmacological and safety profile has been documented in numerous preclinical and clinical studies. The objective of this literature review was to present aspects of pain and the use of diclofenac in clinical practice, including indications, safety issues, and efficacy of the drug.

**CONTENTS:** This literature review will present the basic pharmacology of diclofenac, as well as evidence for the therapeutic use of this drug in several painful conditions and the implications for clinical practice.

**CONCLUSION:** Diclofenac has shown clinical efficacy in the treatment of a variety of painful conditions, including lumbagos, arthritis, post-traumatic and post-surgical pain, dysmenorrhea, as well as renal and biliary colic. It is important to note that in the evaluation of a patient presenting pain and when deciding a

1. Professor Titular de Imunologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis (Fundação Educacional Serra dos Órgãos - UNIFESO); Professor Titular de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas; Médico do Hospital Israelita Albert Einstein; Professor da Genética Clínica do IPPMG-UFRJ; Professor da *New York University*. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

2. Diretor e Fundador do Centro de Avaliação e Tratamento da Dor de Cabeça do Rio de Janeiro; *Fellow do American Headache Society*. Teresópolis, RJ, Brasil

3. Médico do Hospital Israelita Albert Einstein e Hospital Nove de Julho; Especialização em Cirurgia Vascular no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil

4. Professora do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF); Professora Adjunta das Disciplinas de Patologia Oral, Estomatologia e Estomatopatologia, Pólo Universitário de Nova Friburgo (UFF). Nova Friburgo, RJ, Brasil

5. Professora Adjunta de Genética Clínica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Chefe do Serviço de Genética Clínica - IPPMG-UFRJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

6. Pesquisadora Bolsista do Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis (UNIFESO). Teresópolis, RJ, Brasil

7. *Technion Israel Institute of Technology Faculty of Medicine*. Haifa, Israel

8. Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF); PhD em Patologia (UFF). Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 11 de janeiro de 2011

Aceito para publicação em 15 de setembro de 2011

Endereço para correspondência:

Dr. Mauro Geller

Departamento de Imunologia e Microbiologia

Avenida Alberto Torres, 111 - Alto

25964-004 Teresópolis, RJ.

Fone: (21) 3875-6660

E-mail: mgeller@feso.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

treatment plan and the prescription of any medication, it is up to the physician to carefully assess the patient to determine the best course of action in that individual, taking into account the patient's medical history, co-morbidities, and use of concomitant medications, in order to provide the best therapeutic alternative, with a maximum reduction of pain and inflammation and restoration of functionality in the safest possible way.

**Keywords:** Diclofenac, Efficacy, Nonsteroidal anti-inflammatory, Safety.

## INTRODUÇÃO

A classe de fármacos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINES) inclui diversos ácidos orgânicos independentes, que compartilham propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, sendo utilizados no tratamento da dor branda a moderada. Estes fármacos inibem a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), isoenzimas da ciclo-oxigenase, que assim agem como inibidores diretos da síntese de prostaglandina e tromboxano a partir do ácido araquidônico. COX-1 é a forma constitutiva da COX, encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, onde está envolvido na produção de prostaglandinas, responsáveis pela proteção da parede do estômago (prostaglandina  $E_2$ ), a agregação plaquetária (tromboxano  $A_2$ ) e função renal (prostaglandina  $I_2$ )<sup>1</sup>. COX-2 é a forma induzida na presença de inflamação, mas pode também ser encontrada em tecidos cerebrais e renais, na ausência de inflamação. A suprarregulação da COX-2, em algumas áreas do sistema nervoso central (SNC) leva à produção de prostaglandinas (tais como  $PGE_2$ ) que estão envolvidas na dor, febre e inflamação<sup>2</sup>.

Os AINES individuais inibem a COX-1 e COX-2 em graus variados e, portanto, quando utilizados em doses equivalentes, os perfis de segurança destes fármacos variam individualmente, mas há pouca diferença de um para outro em termos de eficácia<sup>2</sup>. Os AINES que possuem maior preferência para a COX-1 tendem a apresentar maiores taxas de efeitos colaterais gastrointestinais, enquanto aqueles que inibem preferencialmente a COX-2 podem apresentar risco elevado de eventos adversos cardiovasculares<sup>3,4</sup>. Estas questões devem ser levadas em consideração ao decidir sobre o regime de tratamento ideal em termos individuais.

O objetivo deste estudo foi enfatizar o uso do AINE diclofenaco na prática clínica, incluindo as indicações, as questões de segurança e a eficácia do medicamento.

## FARMACOLOGIA DO DICLOFENACO

O diclofenaco pertence ao subgrupo dos AINES derivados do ácido fenilacético, utilizado principalmente na forma de sal sódico ou potássico. Pode ser administrado pelas vias oral, intramuscular, retal ou tópica. Quando ingerido por via oral, o diclofenaco está sujeito a metabolismo de primeira passagem com cerca de 60% atingindo a circulação sistêmica na sua forma inalterada<sup>5,6</sup>. Em concentrações terapêuticas, o diclofenaco apresenta ligação às proteínas plasmáticas de mais de 99%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 30 minutos após a administração. Sua meia-vida terminal no plasma é de cerca de 1-2 horas. No entanto, o diclofenaco é capaz de entrar no líquido si-

novial, onde as concentrações podem persistir e continuar a exercer uma resposta terapêutica, mesmo quando ocorre diminuição das concentrações plasmáticas<sup>7,8</sup>. Do metabolismo do diclofenaco decorre 4'-hidroxiclofenaco, 5'-hidroxiclofenaco, 3'-hidroxiclofenaco e 4',5'-dihidroxiclofenaco<sup>7,9</sup>. A excreção ocorre principalmente na urina (60%), bem como, na bile (35%), sob a forma de glicuronídeo e conjugados de sulfato. Menos de 1% é excretado como diclofenaco inalterado<sup>5,6</sup>.

O diclofenaco é indicado para o tratamento de dor branda a moderada e inflamação no âmbito clínico e pós-operatório. Está disponível em formulações orais nas formas de sais de sódio, potássio ou sódio/misoprostol; formas tópicas atualmente disponíveis incluem gel, adesivo transdérmico e solução. O diclofenaco é utilizado no tratamento de ampla gama de doenças e condições, incluindo distúrbios osteomusculares e articulares, distúrbios periarticulares, distúrbios do tecido mole e condições dolorosas, como cólicas renais, gota aguda, dismenorreia, enxaqueca, febre e queratoses actínicas. A solução tópica ocular do diclofenaco na forma de solução oftálmica a 0,1% é utilizada na prevenção de miose intraoperatória durante extrações cirúrgicas de cataratas, na inflamação pós-operatória, dor nos defeitos epiteliais da córnea após cirurgia ou trauma, como também no tratamento sintomático da conjuntivite alérgica<sup>10,11</sup>. O diclofenaco é o AINE mais frequentemente prescrito em todo o mundo, classificado como o 8º medicamento mais comercializado no mundo, tendo sido utilizado por mais de um bilhão de pacientes desde a primeira aprovação pelas autoridades sanitárias<sup>12-14</sup>.

## A DOR NA PRÁTICA CLÍNICA

A *International Association for the Study of Pain* (Associação Internacional para o Estudo da Dor) define a dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão"<sup>15</sup>. A distinção entre os tipos de dor é importante, uma vez que as causas e o tratamento de cada tipo de dor podem variar. A dor é classificada em diversas categorias, de acordo com mecanismos fisiológicos, mecanismos neuroquímicos, duração e gravidade, localização anatômica, sistema envolvido, bem como causas e características temporais, embora essas categorias não sejam universalmente uniformizadas<sup>16,17</sup>.

A dor pode ser classificada em duas categorias fisiológicas: nociceptiva ou neuropática. A dor nociceptiva resulta da estimulação de receptores específicos da dor (também denominadas de nociceptores), em resposta a estímulos térmicos, mecânicos ou químicos. Esta categoria pode ser subdividida em duas outras, a somática e a visceral, em função de quais receptores ou nervos estejam envolvidos. A dor somática é geralmente bem localizada, afetando tecidos como a pele, músculos, articulações, ossos e ligamentos. Pode ser descrita como: dor localizada profundamente, aguda ou vaga, enervante, pontadas, latejante, ou semelhante à pressão. A dor visceral, por outro lado, é geralmente mais difusa e menos localizada, sendo frequentemente descrita como vaga ou profunda, do tipo câimbra ou cólica, proveniente dos órgãos internos das principais cavidades do corpo (tórax, abdômen ou pelve)<sup>18,19</sup>.

A dor neuropática decorre do sistema nervoso periférico e cen-

tral, como resultado da atividade neural anormal causada por doenças ou lesões no sistema nervoso, podendo persistir na ausência das mesmas. As causas mais comuns da dor neuropática incluem degeneração, inflamação, infecção e pressão nervosa. A dor neuropática classifica-se em: 1- simpático-mediada - decorrente de lesão do nervo periférico e (está associada a alterações autonômicas); 2- não simpático-mediada, devido à lesão do nervo periférico, na ausência de alterações autonômicas; e 3- de origem central, resultante de atividade anormal do sistema nervoso central. As características clínicas da dor neuropática podem variar muito de paciente para paciente e podem ser desafiadoras no tratamento. As características comuns incluem sensibilidade à dor aumentada e sensações de queimadura superficial ou dores lancinantes, que podem estar associadas com áreas de déficit sensorial ou instabilidade autonômica<sup>15,20</sup>.

A base molecular da dor envolve subunidades dos canais de sódio na membrana celular dos neurônios nociceptivos, que controlam a geração de impulsos nervosos. Estes impulsos nervosos propagam-se a partir do gânglio da raiz dorsal para o cérebro. Até o momento, foram identificados dez genes que codificam as isoformas distintas de proteínas dos canais de sódio, entre estes, o SCN9A. Este gene codifica Na(v) 1,7 - um canal de sódio específico, localizado em neurônios ganglionares nociceptivos e simpáticos, onde se postula que ocorra a modulação do sinal de dor. Esta teoria é apoiada pelo fato de que uma mutação deste gene foi identificada em famílias cujos membros não possuíam sensibilidade à dor, entretanto eram saudáveis e apresentavam função simpática nervosa preservada<sup>21-23</sup>.

A sensação de dor inicia-se periféricamente nos nociceptores, as terminações nervosas das fibras aferentes primárias. Os diversos nociceptores são diferenciados pelo tipo de estímulo a que respondem, assim como a natureza da resposta. Nociceptores mielinizados, incluindo os receptores mecanotérmicos, (que respondem ao calor), e os mecanorreceptores de alto limiar, são compostos por fibras de condução rápida A-delta. Estes nociceptores são responsáveis pela dor aguda imediata. Fibras C amielínicas são classificadas como nociceptores C-polimodais, que respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos. Em comparação aos nociceptores A-delta, os nociceptores C-polimodais são aferentes primários de condução lenta, com campos receptivos menores e são responsáveis pela dor tardia ou maçante. No entanto, a maior parte dos estímulos nociva afeta a maioria ou todos os nociceptores aferentes primários em diferentes graus e a soma destes efeitos produz a experiência subjetiva de dor<sup>24</sup>.

A nociceção na face e no crânio é transmitida através dos corpos celulares nos gânglios sensoriais dos nervos cranianos V, VII, IX e X. Nas demais partes do organismo, os estímulos nocivos são transmitidos através dos aferentes primários, (cujos corpos celulares situam-se no interior dos gânglios da raiz dorsal) da medula espinhal. Os aferentes primários acessam a medula espinhal através do trato de lissauer, aonde subsequentemente efetuam sinapses com neurônios de segunda ordem no corno dorsal. O trato espinotalâmico serve como principal via de ascensão para a informação nociceptiva atravessa o tronco cerebral e atinge o tálamo, o qual funciona como um relé de distribuição de sinais nociceptivos a alvos corticais e extracorticais. O SNC possui um sistema modulatório, através do qual a informação nociceptiva

aferente pode ser alterada em áreas do cérebro como o córtex somatossensorial, o hipotálamo, a área periaquedutal cinza, a ponte e o cerebelo. A estimulação destas áreas provoca analgesia. Os sistemas opioide, noradrenérgico e serotoninérgico estão envolvidos no controle descendente da informação nociceptiva<sup>24,25</sup>.

A classificação da dor pela duração inclui duas categorias: a aguda e a crônica. A duração da dor aguda varia na literatura entre uma a quatro semanas e até três meses e é considerado um mecanismo vital que oferece proteção e representa um sintoma de doença subjacente. A dor aguda geralmente apresenta um início súbito e surge como resultado de doença, inflamação ou lesão tecidual (como trauma ou cirurgia). Ainda que seja muitas vezes acompanhada de sintomas emocionais, a dor em geral é autolimitada e na maioria dos casos, a causa pode ser diagnosticada e tratada<sup>26</sup>. Em contrapartida, independentemente das diferenças quanto à duração das dores aguda e crônica, a dor crônica pode sinalizar uma condição de maior gravidade, embora que na maioria dos casos, não desempenhe função fisiológica, ou represente um sintoma, e sim um processo patológico. A dor crônica pode ser agravada por fatores ambientais e psicológicos e é resistente à maioria dos tratamentos médicos, muitas vezes causando problemas relevantes para os pacientes afetados<sup>27</sup>.

Independentemente dos sistemas de classificação para dor, é incontestável que ela, como entidade clínica, representa uma das questões mais importantes na área da saúde. O impacto das dores aguda e crônica na sociedade é relevante; a dor crônica é considerada a causa mais frequente de sofrimento e incapacidade que prejudica gravemente a qualidade de vida<sup>28</sup>. O *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Acidente Vascular Cerebral) estima que até 85% de todos os americanos experimentarão pelo menos um episódio de dor crônica em suas vidas. O custo estimado das condições dolorosas, incluindo dor nas costas, dores de cabeça e alterações osteomusculares, excede 61 bilhões de dólares por ano apenas em empresas dos EUA, levando em conta a produtividade perdida e desempenho reduzido<sup>29</sup>. Estudo transversal realizado na Suécia em 1999 relatou prevalências de dor atual de 49% e dor crônica de 54%<sup>30</sup>. Estudo realizado na Austrália constatou que 11% dos homens e 13,5% das mulheres sofrem de dor crônica diária suficientemente grave para interferir com as atividades cotidianas<sup>31</sup>. Além disso, escores inferiores de saúde têm sido associados a uma elevada incidência de morbidade e mortalidade em diversas populações<sup>32,33</sup>.

### A ação do diclofenaco na dor

Ainda não se conhece os mecanismos exatos de ação por trás da atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética do diclofenaco. No entanto, entre outros mecanismos de ação, acredita-se que estas atividades estejam associadas à inibição da síntese das prostaglandinas. Assim como outros AINES prototípicos, o diclofenaco inibe a síntese das prostaglandinas em tecidos, através da inibição da ciclo-oxigenase, em particular as isoenzimas COX-1 e COX-2, que demonstraram ação catalítica, promovendo a formação de prostaglandinas na via do ácido araquidônico<sup>2,34</sup>.

A COX-1 é normalmente encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, no estômago e rins, onde está envolvida na produção de prostaglandinas, que são responsáveis pela proteção

da parede gástrica (PGE<sub>2</sub>), agregação plaquetária (TXA<sub>2</sub>) e função renal (PGI<sub>2</sub>).<sup>1</sup> A COX-2 é geralmente produzida em resposta à inflamação, mas pode também ser encontrada em tecidos cerebrais e renais, na ausência de inflamação. A suprarregulação da COX-2 em algumas áreas do sistema nervoso central (SNC) leva à produção de prostaglandinas (tais como PGE<sub>2</sub>), que estão envolvidas na dor, febre e inflamação. Acredita-se que a inibição da COX-2 no local da inflamação é responsável pela ação terapêutica do diclofenaco, enquanto que a inibição da COX-1 pode contribuir para os efeitos adversos no trato gastrointestinal, bem como para a inibição da agregação plaquetária. O diclofenaco está classificado entre os mais eficazes inibidores da prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e é declaradamente de 3 a 1000 vezes mais potente quando comparado com outros AINES, na inibição da atividade da COX-2.<sup>1,34,35</sup>

O diclofenaco não age diretamente sobre a hiperalgesia e não afeta o limiar de dor. Seu efeito é indireto, decorrente da inibição da produção adicional das prostaglandinas responsáveis pela sensibilização dos nociceptores. As ações anti-hiperalgesia do diclofenaco são obtidos por meio da hiperpolarização glicinérgica de neurônios pós-sinápticos. Apesar de o mecanismo exato ser desconhecido, diclofenaco poderia também suprimir a síntese de prostaglandinas (principalmente PGE<sub>2</sub>) no hipotálamo.<sup>36-39</sup> Esta supressão explicaria sua ação antipirética, encontrada em estudos pré-clínicos na dose de 0,5 mg/kg comparável com a indometacina (1,2 mg/kg), ibuprofeno (24 mg/kg), fenilbutazona (35 mg/kg), naproxeno (55 mg/kg) ou ácido acetilsalicílico (185 mg/kg).<sup>39</sup>

Estudos pré-clínicos de AINE em modelos de dor utilizando ratos confirmaram um efeito significativo destes fármacos no processamento nociceptivo medular.<sup>40</sup> O mecanismo de ação do diclofenaco parece integrar componentes periféricos e centrais do sistema nervoso.<sup>41,42</sup> Injeções por via venosas de diclofenaco em ratos, nas doses de 5, 10 e 15 mg/kg, resultaram em inibição dose-dependente da atividade evocada por fibra-C em neurônios do tálamo, confirmando um efeito central do diclofenaco na antinociceção.<sup>43</sup> Björkman e col. confirmaram estes achados e relataram também efeito antinociceptivo central do diclofenaco em resposta a estímulos nocivos viscerais, que foram reversíveis pela naloxona. No entanto, estímulos somatossensoriais nocivos não foram atenuados pelo diclofenaco.<sup>44</sup>

No teste da formalina, o diclofenaco oral produziu um efeito antinociceptivo, na dose de 1-10 mg/kg, que foi revertido pela L-NAME ou glibenclamida, sugerindo que seu efeito antinociceptivo inclui participação local e medular na via do canal óxido nítrico-potássio. Ambas as administrações, subaracnoidea e local, resultam em antinociceção, com interação entre os dois efeitos.<sup>42,43</sup> A principal ação analgésica do diclofenaco também pode ser decorrente da infra-regulação funcional de receptores de dor periférica sensibilizados, após a estimulação cGMP pela via do ácido nítrico-arginina.<sup>36</sup>

### **Experiência clínica com diclofenaco no tratamento de dor**

#### *Dor Lombar*

Há uma vasta experiência com evidências clínicas sobre a utilização do diclofenaco em diversas condições dolorosas. No tratamento da dor lombar, diclofenaco e outros AINES estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo, para alívio sintomático

de curto prazo em pacientes sem comprometimento do nervo ciático.<sup>45</sup> A eficácia foi demonstrada em inúmeros estudos, conforme relatos de revisões da literatura.<sup>46-48</sup> O tratamento com AINES está incluído nas recomendações das diretrizes clínicas nacionais para lombalgia aguda em diversos países.<sup>49</sup> Além do alívio da dor, aspectos importantes da terapia medicamentosa para a dor lombar incluem a restauração da mobilidade e da funcionalidade do paciente, (capacidade de realizar atividades diárias sem restrições e sem ajuda de outras pessoas). Pacientes com dor lombar tratados com diclofenaco demonstraram melhoras significativas nestas áreas, além de relatar alívio da dor. Em ensaios clínicos comparativos com ácido acetilsalicílico (2,7 g/dia), o tratamento com diclofenaco (150 mg/dia) produziu alívio da dor significativamente maior em pacientes com dor lombar<sup>50</sup> e quando comparado ao ácido acetilsalicílico (900 mg/dia), o tratamento com diclofenaco resultou em melhora significativa na capacidade funcional em pacientes com dor lombar crônica.<sup>51</sup> A eficácia analgésica do diclofenaco foi estabelecida como sendo igual a da proquazone<sup>52</sup> ou ibuprofeno na redução de dor e o efeito analgésico ocorreu mais rapidamente com o diclofenaco do que com ibuprofeno.<sup>53</sup>

#### *Osteoartrite e artrite reumatoide*

O diclofenaco é comumente utilizado no tratamento da osteoartrite e da artrite reumatóide, tanto na forma oral quanto na forma tópica.<sup>54</sup> Uma característica farmacológica importante do diclofenaco é a sua persistência nos chamados “compartimentos efeito”, após o declínio natural dos níveis plasmáticos. O líquido sinovial e o tecido inflamado foram identificados como “compartimentos efeito” do diclofenaco.<sup>55</sup> A eficácia do diclofenaco na dor da osteoartrose também tem sido atribuída à capacidade do diclofenaco de interferir com o efeito da substância P. Esta é constituída por um neuropeptídeo pró-inflamatório que desempenha um papel em várias condições inflamatórias e que está presente no plasma e no líquido sinovial de pacientes com artrite. A substância P induz à quimiotaxia de monócitos e células polimorfonucleares, em um processo que é considerado um passo crucial no desenvolvimento de doenças artríticas.<sup>56-60</sup> Em pacientes com artrite reumatoide, doses diárias de 75-100 mg foram relatadas como comparáveis em eficácia ao ácido acetilsalicílico ou indometacina em doses diárias de 3-5 g ou 75-100 mg, respectivamente. A eficácia do diclofenaco em osteoartrose foi comparável à dos fármacos naproxeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diflunisal, indometacina, cetoprofeno, sulindaco, furbiprofeno, ácido mefenâmico e piroxicam. O diclofenaco foi tão eficaz quanto a indometacina ou o sulindaco no tratamento da espondilite anquilosante.<sup>38</sup>

#### *Dismenorreia*

O diclofenaco também tem sido amplamente administrado no tratamento da dismenorreia. Uma revisão de Cochrane (2006), sobre o uso de AINES no tratamento de sangramento ou dor associado ao dispositivo intrauterino (DIU), constatou que o uso do diclofenaco e outros AINES foram benéficos na redução do fluxo menstrual e no alívio da dor em pacientes portadoras de DIU.<sup>61</sup> Em pacientes com dismenorreia primária, a administração de 50-150mg diárias de diclofenaco, por via oral, mostrou-se mais eficaz que o placebo, quer no alívio da dor, quer na redução do sangramento menstrual.<sup>62,63</sup> O diclofenaco apresentou ação

semelhante à nimesulida tanto na redução da intensidade da dor como no volume do fluxo menstrual<sup>64</sup>. A dor (cólica) menstrual resulta do aumento da contratilidade miométrial e da constrição de pequenos vasos sanguíneos do endométrio, que ocasiona isquemia tecidual, ambos associados à níveis elevados de prostaglandinas. A inibição da síntese das prostaglandinas decorrente da administração do diclofenaco alivia os sintomas da dismenorreia<sup>64,65</sup>. Estudos adicionais revelaram que, além de reduzir a dor, a administração do diclofenaco também impactou de forma positiva no desempenho do exercício, assim como nas medidas objetivas e subjetivas da qualidade do sono, restaurando estas a níveis semelhantes àqueles observadas nos períodos de ausência de sangramento menstrual<sup>66,67</sup>.

#### *Dor pós-operatória e pós-traumática*

O diclofenaco tem se mostrado útil no tratamento da dor pós-operatória e pós-traumática. O uso do diclofenaco por via intramuscular em dor pós-operatória foi avaliado em pacientes com artrose submetidos à artroplastia, comparativamente com petidina ou placebo. Os pacientes tratados com 75 mg de diclofenaco relataram dor menos intensa, em comparação com aqueles tratados com petidina (50 mg) ou placebo e os efeitos colaterais foram menos frequentes entre os pacientes tratados com diclofenaco<sup>68</sup>. Após amigdalectomia, crianças que receberam supositórios de diclofenaco sódico (1-3 mg/kg) no pós-operatório apresentaram significativamente menos dor, menor elevação da temperatura, maior ingestão oral, e voltaram a ingerir líquidos muito mais precocemente em relação aos pacientes tratados com xarope de paracetamol (10-15 mg/kg)<sup>69</sup>. Em pacientes submetidos a cirurgias proctológicas, injeção por via muscular de diclofenaco (75 mg) reduziu a intensidade média da dor por cerca de 80% até 30 minutos após a injeção e redução de dor adicional ocorreu ao longo dos 30 minutos subsequentes. A analgesia foi mantida por mais de oito horas<sup>70</sup>.

Após cirurgias odontológicas, prescrições de 50 mg de diclofenaco e 100 mg de pentazocina por via oral mostraram-se igualmente eficazes, proporcionando alívio significativo da dor uma, duas e quatro horas após a administração<sup>37</sup>. O diclofenaco (50 mg) também aliviou a dor da polpa dentária induzida experimentalmente, aumentando o limiar da dor em 15 minutos após a administração, atingindo um valor máximo após 30 minutos. Os pacientes-controle que utilizaram placebo não apresentaram modificações no limiar de dor<sup>71</sup>. A administração de diclofenaco antes e após a remoção cirúrgica dos terceiros molares resultou em efeito significativo sobre o edema e o trismo, em comparação ao placebo; o diclofenaco proporcionou maior alívio da dor no primeiro dia pós-operatório<sup>72</sup>. As medidas de dor, trismo e edema foram avaliados em estudo semelhante, em pacientes submetidos à extração dentária bilateral dos terceiros molares e a administração de diclofenaco por via oral (25 mg duas vezes ao dia um dia antes da cirurgia, 50 mg três vezes por dia no primeiro, segundo e terceiro dia pós-operatório e 25 mg quatro vezes ao dia no quarto dia do pós-operatório) propiciou alívio da dor significativamente maior em cada uma das avaliações em relação ao placebo<sup>73</sup>.

Em pacientes apresentando condições pós-traumáticas, 25 mg de diclofenaco por via oral, foi administrado três vezes ao dia e comparado ao placebo durante o período de tratamento de 14

dias. Os resultados constataram melhora substancial ou ausência total de dor espontânea nos pacientes tratados com diclofenaco<sup>74</sup>. Gutierrez<sup>75</sup> avaliou os efeitos do diclofenaco sobre a dor e sinais inflamatórios em pacientes com contusões e entorses. A administração de diclofenaco (75 mg) por via endovenosa a cada 12 horas durante três dias, em pacientes com contusões e entorses, permitiu uma redução na dor espontânea de 88% e redução de 86% na dor induzida, enquanto que a melhora do edema e de outros sinais e sintomas de inflamação alcançaram 95%. Quatro doses ou menos por paciente, em média, foram necessárias para supressão da dor e dos sinais inflamatórios e apenas 16 dos 50 pacientes incluídos no estudo necessitaram de administração de diclofenaco durante a totalidade do período de tratamento preestabelecido inicialmente de três dias<sup>75</sup>.

#### *Pós-parto*

Faustle<sup>76</sup> avaliou os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios do diclofenaco após o parto. Entre as mulheres tratadas imediatamente após a sutura da incisão da episiotomia com 100 mg de diclofenaco supositório, seguida de tratamento oral com 50 mg três vezes ao dia, a formação de edema na lesão estava ausente em 90% dos pacientes<sup>76</sup>. Em outro estudo, o diclofenaco por via muscular (75 mg) foi comparado com placebo em mulheres submetidas à cesariana. Foi constatada redução em 73% e 88% na intensidade da dor realizadas, respectivamente, 30 e 60 minutos após administração do diclofenaco, em comparação com 23% e 9%, respectivamente, nos indivíduos que receberam placebo. Estas, posteriormente foram medicadas com diclofenaco e após 30 e 60 minutos, registrou-se alívio de dor de 86% e 96%, respectivamente<sup>77</sup>.

#### *Cólica renal e biliar*

O diclofenaco também tem se mostrado eficaz no tratamento de cólicas renais e biliares, já que ambas as condições clínicas estão relacionadas ao aumento da síntese de prostaglandinas. Na obstrução renal, a cólica ureteral desencadeia a liberação renal de prostaglandina E<sub>2</sub>, que por sua vez aumenta o fluxo sanguíneo e eleva a pressão capilar glomerular, resultando em aumento da diurese, o que aumenta a pressão na pelve renal, ocasionando a dor das cólicas renal e ureteral. Em pacientes com cólica renal aguda, o uso de 75 mg de diclofenaco por via muscular foi comparado com placebo, com avaliações da intensidade da dor após 15 e 30 minutos, bem como, após 1, 2 e 4 horas. O alívio da dor em cada momento atingiu uma percentagem mais elevada entre os pacientes tratados com o diclofenaco (59, 86, 91, 86 e 86%) em comparação com os indivíduos tratados com placebo (25, 39, 39, 36 e 43%)<sup>78</sup>. Lundstam e col.<sup>79</sup> em estudo duplamente encoberto compararam a prescrição de 50 mg de diclofenaco por via muscular com formulação composta no tratamento de pacientes com cólica renal. A formulação era constituída por: 0,15 mg nitrato de metilscopolamina; 20 mg cloreto de papaverina; 6,6 mg cloreto de morfina; 3 mg cloridrato de noscapina e 0,4 mg cloreto de codeína. Alívio da dor parcial ou completa em 30 minutos após a medicação foi relatado por 91% (31 de 34) dos pacientes tratados com o diclofenaco em comparação a 63% (20 de 32) dos pacientes tratados com a formulação<sup>79</sup>. Na cólica biliar, a síntese e a liberação das prostaglandinas estão aumentadas pela obstrução

cística do canal ou por lesão da mucosa. Consequentemente, a pressão no interior da vesícula aumenta como resultado da elevação da secreção de água ou da redução de absorção pela vesícula biliar, desencadeando a cólica biliar<sup>80</sup>. O alívio da dor decorrente de cólica biliar após tratamento com diclofenaco intramuscular foi descrito em três estudos clínicos, com alívio de dor alcançado dentro de 30 minutos após a administração do fármaco. O alívio da dor foi superior ao placebo nos dois estudos comparativos<sup>81-83</sup>.

### **A combinação do diclofenaco com as vitaminas B: evidências clínicas de potencialização analgésica e anti-inflamatória**

Enquanto o diclofenaco foi descrito no alívio significativo da dor em diversas condições clínicas, a adição das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> ao diclofenaco, tem evidenciado ação potencializadora dos efeitos analgésicos e anti-inflamatórios deste AINE, através de uma interação sinérgica, proporcionando benefícios de um início de ação mais rápida, redução no tempo de tratamento e reduções posológicas<sup>84-91</sup>. A experiência clínica geral com a combinação das vitaminas B e o diclofenaco em estudos clínicos têm demonstrado excelentes resultados em diversos quadros clínicos de dor.

#### *Pós-operatório*

Perez-Flores e col.<sup>84</sup> em estudo piloto, de alívio da dor pós-tonsilectomia, constataram que a combinação de diclofenaco com as vitaminas do complexo B foi superior ao uso isolado do diclofenaco. Nas primeiras 48 horas pós-cirúrgicas, a posologia total do diclofenaco para manter a analgesia foi 45% menor entre os pacientes que receberam a terapia combinada<sup>84</sup>. Medina-Santillán e col. em estudo similar, no qual metade dos pacientes receberam uma infusão por via intravenosa com 100 mg de tiamina, 100 mg de piridoxina e 5 mg de cianocobalamina durante um período de 12 horas antes da cirurgia. Todos os pacientes receberam 50 mg de diclofenaco por via venosa oito horas antes da cirurgia. Após a tonsilectomia, os dois grupos novamente receberam 50 mg de diclofenaco, e aos pacientes medicados com vitaminas do complexo b, estas foram readministradas. As avaliações sobre a intensidade da dor foram realizadas através de escala analógica visual (EAV); a administração subsequente do diclofenaco ocorreu conforme solicitação do paciente. As pontuações de EAV no período pós-operatório após administração do diclofenaco foram semelhantes entre os grupos. Entretanto, os pacientes que receberam a combinação de vitamina B requereram significativamente menos diclofenaco (30%) para o controle adequado da dor em relação ao grupo que não recebeu as vitaminas<sup>85</sup>. Juntos, estes dois estudos piloto em amigdalectomia sugerem que a adição das vitaminas do complexo B ao diclofenaco pode reduzir as doses de diclofenaco necessários para alívio da dor. Em ambos os estudos, o perfil de segurança da associação foi excelente, sem relatos de complicações hemorrágicas ou eventos adversos no trato gastrointestinal.

#### *Osteoartrite*

A eficácia e segurança do uso da combinação oral de diclofenaco com as vitaminas do complexo B foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, em pacientes portadores de osteoartrite. Os pacientes que receberam a combinação da vitaminas B e diclofenaco relataram melhoras significativas em ter-

mos de funcionalidade, dor e mobilidade após tratamento de 14 dias. A segurança da combinação foi considerada excelente, sem relatos de eventos adversos sérios e não tendo sido observado alterações significativas sobre os parâmetros laboratoriais avaliados durante o estudo<sup>86</sup>.

#### *Dor lombar*

A administração da associação de 25 mg diclofenaco e vitaminas B (50 mg de vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>6</sub> e 0,25 mg vitamina B<sub>12</sub>) a pacientes acometidos por doenças degenerativas dolorosas da coluna cervical e lombar resultaram em um início mais rápido de alívio da dor em relação à administração isolada do diclofenaco e aumento significativo no número de pacientes sem relato de dor após 7 dias de tratamento<sup>87</sup>. Brüggeman e col. compararam os efeitos do diclofenaco oral isolado e com a combinação de vitaminas B e diclofenaco com a mesma dosagem do estudo anterior, em pacientes acometidos por dor lombar aguda vertebral. O período de tratamento pré-estabelecido de duas semanas poderia ser encerrado após a primeira semana, caso ocorresse o alívio significativo da dor. Apesar de um percentual superior de pacientes recebendo o tratamento combinado ter alcançado o objetivo de encerrar o estudo após uma semana de tratamento (53/184, 28,8% para a combinação versus 48/192, 25%), esta diferença não atingiu significância estatística. As avaliações da intensidade da dor produziram resultados superiores para o grupo de tratamento combinado. Embora efeitos adversos tenham sido relatados para ambos os grupos de tratamento, não houve diferenças significativas entre os dois grupos<sup>88</sup>.

Vetter e col.<sup>89</sup> compararam o uso de diclofenaco (50 mg) e deste associado a vitaminas do complexo B (tiamina 50 mg, piridoxina 50 mg e cianocobalamina 0,25 mg) em pacientes apresentando doenças dolorosas da coluna vertebral com alterações degenerativas. A duração do tratamento foi estabelecida em duas semanas, com a opção de encerrá-lo após a primeira semana, se houvesse alívio completo da dor. Dezenove pacientes (16%) tratados com a associação suspenderam o tratamento em uma semana devido à melhora da dor, em comparação a 10 (8%) dos pacientes tratados unicamente com o diclofenaco, uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Todos os parâmetros utilizados para avaliar o alívio da dor demonstraram resultados superiores com a terapia combinada, quando comparada com a administração do diclofenaco isoladamente. Efeitos adversos foram observados em ambos os grupos de tratamento, entretanto, não houve diferenças entre os dois grupos<sup>89</sup>.

Em pacientes com lombalgia aguda, foi realizado um estudo em que comparou-se o uso do diclofenaco (25 mg, via oral, três vezes ao dia) e deste associado a tiamina (50 mg), piridoxina (50 mg) e cianocobalamina (0,25 mg) (três vezes ao dia). O período de tratamento durou no máximo sete dias; em caso de alívio total da dor, o paciente poderia ser retirado do estudo após 3-4 dias de tratamento. O tratamento combinado foi relatado como sendo estatisticamente superior ao do diclofenaco isolado após 3-4 dias de tratamento, em escores e escala analógica visual de dor, bem como avaliações de dor noturna e diurna. Dor ao movimento também foi avaliada antes e durante o período de tratamento; após 3-4 dias de tratamento, 72% (44/61) dos pacientes que receberam o tratamento combinado não relataram dor ou apenas

referiram dor branda, em comparação a 39% (24/61) dos pacientes medicados com diclofenaco isoladamente. Parâmetros de mobilidade e funcionalidade também foram avaliados. Os pacientes que receberam terapia combinada apresentaram uma melhora mais rápida em relação aos pacientes que receberam monoterapia com diclofenaco, entre pacientes tratados com a associação, 49% (30/61) estavam aptos a interromper o tratamento após 3-4 dias, comparados a 25% (15/61) dos pacientes tratados com diclofenaco isoladamente. Não houve diferenças entre os dois grupos quanto à tolerabilidade<sup>90</sup>.

No estudo DOLOR, Mibielli e col.<sup>91</sup> compararam o tratamento isolado por via oral com diclofenaco versus a associação de: 50 mg de diclofenaco, 50 mg de nitrato de tiamina, 50 mg de cloridrato de piridoxina e 1 mg de cianocobalamina em pacientes com lombalgia aguda. O estudo incluiu um período de tratamento de no máximo sete dias, com avaliações intercaladas nos dias 3 e 5 de tratamento. Os pacientes poderiam ser retirados do estudo nos dias 3 ou 5 caso alívio significativo da dor fosse obtido. Os autores relataram que um número significativamente maior de pacientes (87/187; 46,5%) tratados com a associação estavam aptos a interromper o estudo devido ao tratamento bem sucedido no 3º dia de tratamento, em comparação com os indivíduos tratados apenas com diclofenaco (55/185, 29%). Após cinco dias de tratamento, um número significativamente maior de indivíduos medicados com a associação relatavam alívio completo da dor em comparação ao grupo tratado com a monoterapia (83% vs 43%). Além disto, o tratamento da combinação produziu melhoras superiores nas avaliações clínicas de mobilidade e funcionalidade. Não houve diferenças significativas no perfil de segurança entre os dois tratamentos<sup>91</sup>.

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A SEGURANÇA DO USO DO DICLOFENACO NA PRÁTICA MÉDICA

Os efeitos adversos do diclofenaco são em sua maioria leves e transitórios e sua incidência e severidade são comparáveis com os demais AINES da classe. A incidência global de efeitos adversos associados ao uso do diclofenaco está estimada em cerca de 12%, sendo os mais frequentes aqueles no trato gastrointestinal, relatados em 7,6% dos pacientes, seguidos de efeitos relacionados ao SNC em 0,7% e alergias ou reações locais em 0,4%<sup>11,55,92,93</sup>. As reações adversas mais comuns que afetam o trato gastrointestinal incluem dor epigástrica, náuseas, vômitos e diarreia e, menos frequentemente, úlcera péptica e sangramento gastrointestinal<sup>11,55,92,93</sup>. A cefaleia ocorre em cerca de 3% a 9% dos pacientes tratados com diclofenaco e vertigem em 1-3% dos pacientes. Efeitos adversos no sistema nervoso ocorrem em menos de 1% dos pacientes medicados com a droga e incluem sonolência, depressão, insônia, ansiedade, mal estar e irritabilidade<sup>94</sup>.

Entre os efeitos adversos hematológicos associados ao uso do diclofenaco encontra-se o aumento do risco de anemia aplásica. Estima-se que o diclofenaco possa aumentar em dez vezes este risco em pacientes suscetíveis, manifestando-se como anemia hemolítica, trombocitopenia, epistaxe, púrpura, leucopenia, neutropenia e agranulocitose. O uso de diclofenaco também tem sido associado com a inibição da agregação plaquetária, ao tempo de sangramento prolongado, ao sangramento localizado e espontâneo, bem como aos hematomas. O diclofenaco não deve

ser prescrito a pacientes portadores ou com história de discrasias sanguíneas ou depressão da medula óssea<sup>95</sup>. Irritação ocular foi relatada com o uso de diclofenaco oral, incluindo a secura ocular<sup>96</sup>. Efeitos adversos relatados raramente incluem tromboflebite, diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, sintoma semelhante à angina e choque ou alterações circulatórias<sup>93,97</sup>.

O diclofenaco deve ser prescrito com cautela a pacientes com restrição de ingestão de sódio<sup>11,92</sup>. O uso do diclofenaco pode causar redução da função renal, acarretando retenção de líquidos, cuja manifestação principal é o edema. Outros efeitos adversos renais incluem azotemia, proteinúria, insuficiência renal aguda, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, aumento da uréia e da creatinina séricas, bem como necrose papilar renal em menos de 1% dos pacientes tratados<sup>11</sup>. A insuficiência renal aguda resultante da administração de diclofenaco evoluiu para estado crônico em um paciente<sup>98</sup>.

A administração de diclofenaco pode ocasionar a elevação dos níveis séricos das transaminases e hepatite sintomática. A hepatotoxicidade é postulada como resultado de uma reação metabólica idiossincrática e não como resultado da toxicidade intrínseca do diclofenaco. Em pacientes com porfiria hepática, o diclofenaco pode desencadear um ataque agudo<sup>99</sup>. Foram também relatadas erupções cutâneas ou prurido, como também reações mais graves, incluindo dermatite bolhosa e eritema multiforme<sup>11,99</sup>.

## CONCLUSÃO

O diclofenaco está disponível no arsenal médico há mais de 40 anos, onde o perfil farmacológico de segurança e eficácia foi documentado em inúmeros trabalhos. O curso dos processos dolorosos e inflamatórios apresenta-se como desafio constante aos profissionais da saúde. O diclofenaco tem demonstrado eficácia clínica no tratamento de diversas condições dolorosas, entre estes lombalgias, artrites, dores pós-traumáticas e pós-cirúrgicas, dismenorrias, bem como cólica renal e biliar. Pesquisas demonstraram que o diclofenaco isolado ou em associação com as vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> mostram-se úteis nos tratamentos de processos algicos e no controle anti-inflamatório. O efeito potencializador das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> sob o diclofenaco oferece o potencial benefício de redução de tempo de terapia e a possível redução de risco de efeitos adversos devido a um menor tempo de tratamento.

Seu perfil de segurança é bem conhecido, o que levou a uma tendência atual à prescrição de diclofenaco, em função da experiência recente com inibidores exclusivos da COX-2, como, por exemplo, os coxibes. Embora estes novos fármacos possam apresentar reduzido risco de efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal, há considerável incerteza sobre os riscos em longo prazo associados com o uso destes agentes, particularmente no que diz respeito à toxicidade cardiovascular. Vale ressaltar que, na avaliação de um paciente apresentando dor e ao decidir um plano de tratamento e na prescrição de qualquer medicamento, cabe ao médico avaliar cuidadosamente o paciente para determinar o melhor curso de ação no indivíduo, levando-se em consideração o histórico médico do paciente, co-morbidades e uso de medicamentos concomitantes, a fim de proporcionar a melhor alternativa terapêutica, com redução máxima da dor e inflamação e a restauração da funcionalidade de forma mais segura.

## REFERÊNCIAS

1. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
2. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996;52(S5):13-23.
3. Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116(1):4-15.
4. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56(3):387-437.
5. Day RO, McLachlan AJ, Graham GG, et al. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(3):191-210.
6. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac: therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(3):184-213.
7. Fowler PD, Shadforth MF, Crook PR, et al. Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(3):389-94.
8. Liauw H, Walter S, Lee I, et al. Effects of diclofenac on synovial eicosanoid product formation in arthritic patients. *J Clin Pharmacol* 1985;25:455-74.
9. Maggi CA, Lualdi P, Mautone G. Comparative bioavailability of diclofenac hydroxyethylpyrrolidine vs diclofenac sodium in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(2):207-8.
10. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1998;35(3):244-85.
11. Small RE. Diclofenac sodium. *Clin Pharm* 1989;8(8):545-8.
12. IMS Health Inc. IMS National Prescription Audit, 2007 12 months preceding July, 2008.
13. Barden J, Edwards J, Moore RA, et al. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Rev (Online)* 2004(2):CD004768.
14. Gottlieb NL. The art and science of nonsteroidal anti-inflammatory drug selection. *Semin Arthritis Rheum* 1985;15(2S1):1-3.
15. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, H. Merskey & N. Bogduk, eds. IASP Press, Seattle, 1994.
16. Woolf CJ, Bennett G, Doherty M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77(3):227-9.
17. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Loeser JD, Bonica JJ, (editors). *Bonica's management of pain*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
18. Hallenbeck JL. Palliative care perspectives. Chapter 4: Pain Management. Oxford: University Press; 2003.
19. Holdcroft A, Power IN. Management of pain. *BMJ* 2003;326(7390):635-9.
20. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999;353(9168):1959-64.
21. Waxman, SG. Neurobiology: a channel sets the gain on pain. *Nature* 2006;444(7121):831-2.
22. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444(7121):894-8.
23. Limer KL, Nicholl BI, Thomson W, et al. Exploring the genetic susceptibility of chronic widespread pain: the tender points in genetic association studies. *Rheumatology* 2008;47(5):572-7.
24. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413(6852):203-10.
25. Fields, HL. *Pain*. McGraw-Hill Information Services Company, Health Profession Division, New York; 1987.
26. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140(6):441-51.
27. Bonica JJ. The management of pain. In: Lea and Febiger, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia; 1990.
28. Good M. Pain as human experience. Berkeley: University of California Press; 1992. p. 1
29. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003;290(18):2443-54.
30. Gerdle B, Bjork J, Henriksson C, et al. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *J Rheumatol* 2004;31(7):1399-406.
31. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, et al. Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001;89(2-3):127-34.
32. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of 27 community studies. *J Health Soc Behav* March 1997;38(1):21-37.
33. Mossey JM, Shapiro E. Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health* August 1982;72(8):800-8.
34. Vane J. The mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;135:2.
35. Zeilhofer HU. Prostanoids in nociception and pain. *Biochem Pharmacol* 2007;73(2):165-74.
36. Tonussi CR, Ferreira SH. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol* 1994;251(2-3):173-9.
37. Kantor TG. Use of diclofenac in analgesia. *Am J Med* 1986;80(S4B):64-9.
38. Skoutakis VA, Carter CA, Mickle TR, et al. Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Drug Intel Clin Pharmacol* 1988; 22(11):850-9.
39. AHFS Drug Information. (CR) Copyright 1959-2008, Selected Revisions October 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Accessed via: www.medscape.com.
40. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263(1):136-46.
41. Burian M, Tegeder I, Seegel M, et al. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(2):113-20.
42. Ortiz MI, Lozano-Cuenca J, Granados-Soto V, et al. Additive interaction between peripheral and central mechanisms involved in the antinociceptive effect of diclofenac in the formalin test in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;91(1):32-7.
43. Jurna I, Brune K. Central effect of the non-steroid anti-inflammatory agents, indometacin, ibuprofen, and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurons of the rat thalamus. *Pain* 1990;41(1):71-80.
44. Björkman R, Hedner J, Hedner T, et al. Central, naloxone-reversible antinociception by diclofenac in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990;342(2):171-6.
45. Roelofs PD, Reyo RA, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine* 2008;33(16):1766-74.
46. Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society / American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2007;147(7):505-14.
47. Cherkin DC, Wheeler KJ, Barlow W, et al. Medication use for low back pain in primary care. *Spine* 1998;23(5):607-14.



48. Moore N. Diclofenac potassium 12.5 tablets for mild to moderate pain and fever: a review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Invest* 2007;27(3):163-95.
49. Koes BW, van Tulder MW, Ostelo R, et al. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: an international comparison. *Spine* 2001;26(22):2504-13.
50. McIntosh IB. Voltarol in acute lumbar pain – a general practice study. In: Chiswell RJ, Birdwood GRF, (editors). *Current themes in rheumatology. Condensed report of a Geigy symposium, Albufeira, Portugal, February 1981.* Northampton: Cambridge Medical Publishers 1981. p. 29.
51. Simpson J. Voltarol in the management of low back pain in hospital practice. In: Chiswell RJ, Birdwood GRF, (editors). *Current themes in rheumatology. Condensed report of a Geigy symposium, Albufeira, Portugal, February 1981.* Northampton: Cambridge Medical Publishers 1981. p. 30.
52. Radi I. Biarison (proquazone) in low back pain. Presented at the Biarison Workshop during the 30<sup>th</sup> anniversary of the European League Against Rheumatism, Zurich, April 28-30, 1977.
53. Dürriegl T, Pucar I. Clinical testing of diclofenac sodium in degenerative and non-articular rheumatic diseases. *Med Monatsschr* 1977;31(9):420-2.
54. Zacher J, Altman R, Bellamy N, et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin* 2008;24(4):925-50.
55. Brune K. Persistence of NSAIDs at effect sites and rapid disappearance from side-effect compartments contributes to tolerability. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):2965-95.
56. Marshall KW, Chiu B, Inman RD. Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):87-90.
57. Sacerdote P, Carrabba M, Galante A, et al. Plasma and synovial fluid interleukin-1, interleukin-6 and substance P concentrations in rheumatoid arthritis patients: effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs indomethacin, diclofenac and naproxen. *Inflamm Res* 1995;44(11):486-90.
58. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):143-201.
59. Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33(6):555-76.
60. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Phys* 2004;201(2):167-80.
61. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD006034.
62. Riihiluoma P, Wuolijoki E, Pulkkinen MO. Treatment of primary dysmenorrhea with diclofenac sodium. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 1981;12(3):189-94.
63. Ingemanson CA, Carrington B, Sikstrom B. Diclofenac in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1981;30:632-39.
64. Ingemanson CA, Carrington B. Comparison between diclofenac and naproxen in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1984;36:1203-9.
65. Weingold AB. Dysmenorrhea. in: Rakel RE. *Current Therapy.* Philadelphia: WB Saunders Co; 1984. p. 858-9.
66. Chantler I, Mitchell D, Fuller A. Diclofenac potassium attenuates dysmenorrhea and restores exercise performance in women with primary dysmenorrhea. *J Pain* 2009;10(2):191-200.
67. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, et al. Diclofenac potassium restores objective and subjective measures of sleep quality in women with primary dysmenorrhea. *Sleep* 2009;32(8):1019-26.
68. Lindgren U, Djupsjö H. Diclofenac for pain after hip surgery. *Acta Orthop Scand* 1985;56(1):28-31.
69. Tawalbeh MI, Nawasreh OO, Husban AM. Comparative study of diclofenac sodium and paracetamol for treatment of pain after adenotonsillectomy in children. *Saudi Med J* 2001;22(2):121-3.
70. Espinosa OA. Analgesic effect of diclofenac sodium in anorectal surgery. *Pren Med Mex* 1977;42:347-50.
71. Tsuzuki M, Yoshida S, Takata S, et al. Clinical trial of GP 45,840 – a new analgesic anti-inflammatory agent. *Shikai Tendo (Prospect of Dental Field)* 1973;41:14.
72. Mayer M, Weiss P. A double-blind trial of the anti-inflammatory and analgesic action of diclofenac following maxillary surgery. *Dtsch Zahnarzt Z* 1980;35:559-63.
73. Mayer M, Weiss P. Results of an intra-individual comparative double-blind study on the effect of diclofenac sodium (Voltaren) versus placebo in bilateral wisdom tooth extraction. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1980;4:106-9.
74. D'Angelo D, Vieira Gomes J. Los problemas que plantea la evaluación de los fármacos antiinflamatorios en el tratamiento de las lesiones traumáticas agudas. In: García Morteo O, Ed. *Escolllos en los ensayos clínicos y posibles soluciones metodológicas.* International symposium at seventh Panamerican Congress on Rheumatology, Bogota, 1978. Bern: Hans Huber; 1980. p. 52-7.
75. Gutierrez GM. A nonsteroidal antiphlogistic, diclofenac sodium, in traumatology. *Invest Med Int* 1979;6:173-77.
76. Faustle RO. Verhütung von schmerzhaften Schwellungen nach mediolateraler Episiotomie durch antiphlogistische Therapie. *Krankenhausarzt*; 1979. p. 52:3.
77. Polato D, Vincenti E, Pitton MA, et al. Double-blind study on diclofenac in pain relief after caesarean section. *Acta Anaesth* 1982;33:711-5.
78. Timbal Y, Berutti A, Barnaud P. Voltaren in acute renal colic. *Gaz Med Fr* 1981;88:5557-8.
79. Lundstam S, Leissner KH, Wahlander L, et al. Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic. *Lancet* 1982;1(8281):1096-7.
80. Svanvik J, Thornell E, Zettergren L. Gallbladder function in experimental cholecystitis. *Surgery* 1981;89(4):500-6.
81. Brogginini M, Corbetta E, Grosse E, et al. Diclofenac sodium in biliary colic: a double-blind trial. *Br Med J* 1984;288(6423):1042.
82. Kral JG, Lundstam S, Tvelt E. Biliary pain treated by prostaglandin inhibition. *Am J Gastroenterol* 1983;78:685.
83. Lundstam S, Ivarsson L, Lundblad L, et al. Treatment of biliary pain by prostaglandin synthetase inhibition with diclofenac sodium. *Curr Ther Res* 1985;37:435-9.
84. Perez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, et al. Combination of diclofenac plus B vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc* 2003;46:88-90.
85. Medina-Santillán R, Pérez-Flores E, Mateos-García E, et al. A B-vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: a double-blind study. *Drug Dev Res* 2005;66(1):36-9.
86. Nunes CP, de Oliveira PC, de Oliveira JM, et al. A double-blind, comparative, placebo-controlled study in two arms of the safety and efficacy of the anti-inflammatory and analgesic action of the association of cyanocobalamin, pyridoxine chlorhydrate, thiamine mononitrate and diclofenac sodium in tablets, in patients with osteoarthritis. *Rev Bras Med* 2005;62(11):486-91.
87. Lettko M. Additive clinical efficacy of B-vitamins orally co-administered with the NSAID diclofenac. From: *B Vitamins in Pain: Associated Symposium to the 5<sup>th</sup> World Congress on Pain, Hamburg, Federal Republic of Germany, August 2, 1987,* eds: H.U. Gerbershagen, M. Zimmermann – Frankfurt am Main: pmi Verl; 1988.

88. Bruggemann G, Coehler CO, Koch EMW. Results of a double-blind study: diclofenac + vitamins B1, B6, and B12 versus diclofenac in patients with acute symptoms in the lumbar spinal region: a multi-center study. *Klin Wochenschrift* 1990;68(2):116-20.
89. Vetter G, Bruggemann G, Lettko M, et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes. *Z Rheumatol* 1988;47(5):351-62.
90. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced need for diclofenac with concomitant B-vitamin therapy: results of a double-blind clinical study with reduced diclofenac dosage (75mg diclofenac vs. 75mg diclofenac plus B-vitamins daily) in patients with acute lumbago. *Klin Wochenschr* 1990;68(2):107-15.
91. Mibielli MA, Cohen JC, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(11):2589-99.
92. Willkens RF. Worldwide clinical safety experience with diclofenac. *Semin Arthritis Rheum* 1985;15(S1):105-10.
93. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, et al. Diclofenac Sodium: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980;20(1):24-48.
94. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch Intern Med* 1991;151(7):1309-13.
95. George S, Rahi AH. Thrombocytopenia associated with diclofenac therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(4):420-1.
96. Reid AL, Henderson R. Diclofenac and dry, irritable eyes. *Med J Aust* 1994;160(5):308.
97. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153(4):477-84.
98. Kulling EJ, Beckman EA, Skagius AS. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(2):173-7.
99. Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D, et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity. *JAMA* 1990;264(20):2660-2.