

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

KARINY DE ALMEIDA RAPOSO

LARISSA HELER DA SILVA DUARTE

SINDROME DE NICOLAU: UM ESTUDO DE CASO

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

KARINY DE ALMEIDA RAPOSO

LARISSA HELER DA SILVA DUARTE

SINDROME DE NICOLAU: UM ESTUDO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Dr. Bruno Eduardo Nunes

DUQUE DE CAXIAS

2021

Ficha Catalográfica
(enviado pela Biblioteca)

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

KARINY DE ALMEIDA RAPOSO
LARISSA HELER DA SILVA DUARTE

SINDROME DE NICOLAU: UM ESTUDO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. Dr. Bruno Eduardo Nunes _____

Prof. Avaliador _____

Em _____ de _____ 2021

DUQUE DE CAXIAS

2021

DEDICATÓRIA

Às nossas famílias, que são fundamentais bases de apoio nessa missão que nos foi designada, e ao nosso orientador Bruno, por todo seu empenho, paciência e dedicação conosco.

AGRADECIMENTOS

KARINY DE ALMEIDA RAPOSO

Em primeiro lugar, a Deus que fez com que meus objetivos fossem alcançados durante todos os meus anos de estudo.

Aos meus pais Rosane e Dimas, que estiveram ao meu lado, pelo amor incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de toda a minha jornada.

Ao professor Bruno, por ter sido meu orientador e ter desempenhado tal função com dedicação e amizade, sempre disponível para compartilhar todo seu vasto conhecimento.

LARISSA HELER DA SILVA DUARTE

Primeiramente à Deus que me acompanha e acompanhou por toda essa caminhada e que me deu a oportunidade e o dom de nessa vida, servir à sociedade exercendo a medicina.

Aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram e não mediram esforços para que eu realizasse o grande sonho da minha vida.

Aos meus colegas de faculdade que estiveram comigo em todos os momentos e compartilharam de todas as alegrias e adversidades durante nossa graduação.

Aos meus professores que ensinaram e compartilharam suas experiências profissionais e de vida, as quais foram de grande valia para o meu aprendizado.

Ao meu orientador, Professor Bruno Nunes que em seu imenso compromisso, profissionalismo e competência, não só nos orientou com maestria sobre o tema de nosso trabalho como também durante grande parte da nossa jornada acadêmica.

Aos meus pacientes pela confiança em mim, sendo fundamentais para que hoje, eu seja capaz de praticar e aplicar meus conhecimentos adquiridos durante os anos de estudo.

EPÍGRAFE

*Ao examinar a doença, ganhamos sabedoria
sobre anatomia, fisiologia e biologia.
Ao examinar a pessoa com doença,
ganhamos a sabedoria sobre a vida.*

Oliver Sacks

RESUMO

Introdução: A síndrome de Nicolau tem sintomas devastadores. Geralmente, é confundida com enfermidades semelhantes, também subsequentes a injeção de substâncias medicamentosas no músculo. Portanto, os profissionais de saúde precisam conhecer essa entidade clínica, uma vez que as injeções intramusculares são procedimentos comuns.

Objetivo: Analisar um caso de Síndrome de Nicolau e debater a respeito possibilidades de seu tratamento. **Métodos:** Foi efetuado relato de caso sobre Síndrome de Nicolau, pautado na realização de revisão de literatura sobre o tema, sendo selecionados 08 artigos que serviram de base para as discussões da temática. **Conclusão:** Os principais aspectos a serem observados para reduzir riscos de ocorrência da Síndrome de Nicolau na administração de medicamentos injetáveis são a verificação da real necessidade de seu uso, seleção do local e da técnica adequados, utilização do volume adequado de líquido e alternância dos locais de aplicação, quando requer mais de uma dose. Considerando que não há padrão estabelecido para o tratamento da Síndrome de Nicolau, são utilizados medicamentos via oral e tópicos na intenção de se obter uma cicatrização rápida e deter a infecção apresentada. Entretanto, a prevenção será sempre o melhor caminho, com emprego de uma técnica correta de aplicação de injeção para minimizar fatores de risco. Não existe um guideline ou protocolo específico para prevenção da Síndrome de Nicolau a ser seguido. Fica uma alerta a comunidade médica, a aprofundar conhecimentos e iniciar mais estudos sobre suas causas e consequências, pois a literatura é bastante escassa, principalmente em se tratando de publicações no Brasil.

Palavras-chave: Síndrome de Nicolau. Dermatite livedoide. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Nicolau syndrome had devastating symptoms. Generally, it is confused with similar diseases, also subsequent to injection of non-muscle drug substances. Therefore, health professionals need to understand this clinical entity, once intramuscular injections are common procedures. **Objective:** To analyze a case of Nicolau Syndrome and discuss the possibilities of its treatment. **Methods:** A case report on Nicolau Syndrome was carried out, scheduled at the completion of a literature review on the subject, with 08 articles selected that will serve as the basis for discussions on the subject. **Conclusion:** The main aspects to be observed to reduce the risk of the occurrence of Nicolaus Syndrome in the administration of medicines are subject to verification of the actual need for their use, selection of the appropriate premises and techniques, use of the adequate volume of liquid and alternation of two locations. of application, when you require more than one dose. Considering that there has not been an established parent for the treatment of Nicolau Syndrome, oral and topical medications are used in order to obtain a rapid healing of the present infection. Meanwhile, prevention will always be the best way, using a correct technique of injection application to minimize risk factors. There is no specific guideline or protocol for the prevention of Nicolau Syndrome to be followed. Alerts to the medical community, to deepen knowledge and initiate more studies on its causes and consequences, but the literature is quite scarce, mainly in dealing with publications in Brazil.

Keywords: Nicolau syndrome. Dermatitis livedoid. Diagnosis. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios não Esteroidais
i.e.	<i>id est</i> (isto é)
MG	Miligrama
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrievel System Online</i>
PUBMED	Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos
SA-RA	Síndrome de Insuficiência Respiratória do Adulto
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Síndrome de Nicolau, Necrose.....	14
Figura 2: Síndrome de Nicolau, Pós Desbridamento Cirúrgico.....	14
Figura 3: Síndrome de Nicolau, Cicatriz Atrófica.....	15
Figura 4: Início da Lesão: Necrose.....	18
Figura 5: Início da Lesão: Necrose.....	18
Figura 6: Após o início do tratamento.....	19
Figura 7: Após o início do tratamento.....	19
Figura 8: Após desbridamento.....	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3 OBJETIVOS	16
4 MATEIRAL E MÉTODOS	17
5 RELATO DE CASO.....	18
6 DISCUSSÃO	20
7 CONCLUSÃO.....	22
8 REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Nicolau é uma complicação rara da aplicação intramuscular de medicamentos e se caracteriza pela dor intensa e localizada, palidez cutânea e edema imediatamente após a aplicação, que evolui com livedo reticular, um padrão de descoloração cianótica, ou eritemato-cianótica, que assume um aspecto rendilhado, e posteriormente necrose em pele, subcutâneo podendo chegar ao músculo. ⁽¹⁾

A doença tem tido diferentes designações tais como embolia cútis medicamentosa, síndrome de Freudenthal, síndrome de Nicolau, dermite livedoide, dermite de Nicolau, dentre outras. Estes rótulos têm sido empregados indiscriminadamente para nomear todo e qualquer acidente no local de uma injeção intramuscular e, até mesmo, em casos de injeção hipodérmica com reação cáustica e/ou alérgica locais. ⁽²⁾

Apesar de incomum, a síndrome de Nicolau tem sintomas devastadores. Geralmente, é confundida com enfermidades semelhantes mais frequentes, que também são subsequentes a injeção de substâncias medicamentosas no músculo. Portanto, os profissionais de saúde precisam conhecer essa entidade clínica, uma vez que as injeções intramusculares são procedimentos comuns para a administração de drogas, estando relacionado com a via de administração e a forma farmacêutica droga e não com suas propriedades farmacodinâmicas e, portanto, não há um grupo específico responsável pelo potencial de complicação. ⁽³⁾

Existem fatores predisponentes, como a microssuspensão no veículo aquoso, em contrapartida com o oleoso, sugerindo uma prevalente gênese da embolia na síndrome. Esta síndrome foi descrita com a administração de várias drogas como penicilina benzatina, penicilina, anti-inflamatórios não esteroidais, anestésicos locais, anti-histamínicos, penicilinas e corticosteroides. ⁽⁴⁾

Com a diminuição do emprego de medicamentos oleosos ou em cristais por via muscular, houve redução da ocorrência desses eventos, e, nos anos recentes, os agentes agressores mais presentes tem sido os produtos em veículo aquoso, antigripais e anti-inflamatórios. Nas últimas décadas, foram identificados muitos outros acidentes idênticos, aumentando também o número de casos relatados em publicações médicas e congressos. Os sintomas incluem dor intensa no local da injeção, eritema e dermatite livedoide, o que leva a necrose da pele, do tecido subcutâneo e do tecido muscular. ⁽⁵⁾

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A necrose tecidual, local, induzida pela aplicação intramuscular de certos fármacos, incluindo os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e as penicilinas, recebe o nome de Síndrome de Nicolau. Trata-se de uma dermatite livedoide, de observação pouco frequente, descrita inicialmente por Nicolau em referência a injeção intra-arterial acidental de sais de bismuto em suspensão oleosa, na era pré-penicilínica, para o tratamento da sífilis. Posteriormente, foram descritos casos relacionados à aplicação de outros fármacos distintos do bismuto. ⁽⁶⁾

A natureza invasiva da injeção intramuscular, por si só, pode ser causa de reações adversas locais, como: dor, fibrose, formação de abscesso, necrose, comprometimento estético e perda da capacidade motora; e sistêmicas, como: septicemia, coagulação intravascular disseminada e morte. O risco pode ser aumentado quando o procedimento é realizado sem prescrição médica, sem a supervisão de um farmacêutico ou enfermeiro, e sem cumprimento de critérios técnicos específicos. ⁽⁷⁾

Ainda não se dispõe de evidências suficientes sobre a relação entre a Síndrome de Nicolau e fatores como idade, doença de base, porta de entrada da infecção e local de administração. ⁽⁸⁾

A região ventro glútea (músculo glúteo médio) é um excelente local para a aplicação de injeções intramusculares, por ser desprovida de grandes vasos sanguíneos que possam ser lesados e por apresentar camada de tecido adiposo pouco espessa. Como alternativas, citam a região dorso glútea (glúteo médio ou glúteo máximo), coxa (vasto lateral) e, por fim, o músculo deltoide. Este último é menos recomendado por ser menos volumoso e estar muito próximo ao nervo radial, devendo ser reservado às situações em que as outras regiões não estejam disponíveis. ⁽⁴⁾

Embora sua etiologia não esteja completamente elucidada, muitas vezes está associada à injeção intra-arterial acidental do medicamento. Os sintomas e sinais clínicos da Síndrome de Nicolau incluem dor imediata no local da aplicação, seguida de escurecimento e edema; sintomas de embolia arterial ocorrem nas extremidades inferiores, podendo evoluir para necrose; alguns pacientes podem desenvolver complicações graves, incluindo septicemia, coagulação intravascular disseminada, Síndrome de Insuficiência Respiratória do Adulto (SARA) e necrose tubular aguda. Quando há comprometimento muscular, observa-se elevação nas concentrações plasmáticas da enzima creatina quinase (CK). ⁽⁶⁾

O mecanismo da inflamação e destruição celular é incerto, mas sabe-se que ocorre uma obstrução microembólica do suprimento arterial da derme. Dados atuais, no entanto, sugerem que a embolia não seja o único fator envolvido. A lesão final seria decorrente de uma associação de três fatores: angioespasmo, trombose e embolia. A embolia e a trombose seriam causadas pela injeção do medicamento dentro da luz vascular, enquanto o angioespasmo poderia ser causado por uma série de fatores, como compressão do vaso, podendo ser pelo líquido injetado ou por um hematoma, por lesão direta do vaso pela agulha ou por reflexos do tipo artério-arterial ou veno-arterial. ⁽²⁾

Observe-se as figuras 1, 2, e 3 a seguir, que representam respectivamente a área de necrose circunscrita em região maleolar esquerda (A), a lesão após desbridamento cirúrgico com exposição do tendão (B) e, por fim, a cicatriz atrófica (C).

Figura 1: Síndrome de Nicolau, Necrose



Fonte: Silva et al. (2011).

Figura 2: Síndrome de Nicolau, Pós Desbridamento Cirúrgico



Fonte: Silva et al. (2011).

Figura 3: Síndrome de Nicolau, Cicatriz Atrófica



Fonte: Silva et al. (2011).

A lesão tecidual é reversível e a terapia rápida com substâncias vasoativas como a heparina subcutânea é benéfica. O vasoespasmos pode ser aliviado pela ação da fosfodiesterase fornecida pela pentoxifilina. Alguns estudos mencionam melhora clínica do paciente com administração de tratamento anticoagulante (i.e.heparina), esteroides intravenosos (i.e. betametasona, dexametasona ou metilprednisolona intravenosos) e terapia vasoativa (i.e. pentoxifilina).⁽³⁾

Por não haver tratamento específico para a Síndrome de Nicolau, o mais razoável é prevenir sua ocorrência, reservando-se o uso de medicamentos pela via intramuscular para as situações em que não haja alternativas mais seguras. Outras vias de administração devem ser prioritárias, mas a técnica e a dose da injeção devem ser criteriosamente prescritas quando a via intramuscular for a mais indicada.⁽⁶⁾

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar um caso de Síndrome de Nicolau e debater a respeito possibilidades de seu tratamento.

3.2 ESPECÍFICOS

- Verificar possibilidades de ocorrência da Síndrome de Nicolau;
- Descrever como é efetuado o diagnóstico da Síndrome;
- Abordar conduta a ser seguida após o diagnóstico.

4 MATERIAIS E METÓDOS

Foi efetuado um relato de caso sobre Síndrome de Nicolau, pautado na realização de uma revisão de literatura sobre o tema, através de pesquisa nos seguintes sites: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) utilizando os descritores “Síndrome de Nicolau”, “dermatite livedoide”, “diagnóstico” e “tratamento”. Sendo selecionados 08 artigos com recorte temporal de quinze anos e flexibilidade de textos integrais publicados em idiomas português e espanhol.

O caso clínico foi fornecido pelo Dr. Bruno Eduardo Nunes, com descrição do processo patológico, bem como histórico do paciente e solicitação dos exames pertinentes. A paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), liberando o uso das imagens.

5 RELATO DE CASO

Trata-se do caso de I.S.S.J, de sexo masculino, nascido em 21 de junho de 1958, portanto com 63 anos e 4 meses, em outubro de 2021, residente na cidade de Cabo Frio, Rio de Janeiro. Médico, como profissão.

O paciente apresenta hipertensão arterial sistêmica e tem prescrito valsartana + hidroclorotiazida. Tem histórico de hérnia de disco lombar e apresenta obesidade com aumento da circunferência abdominal.

O paciente relatou ter feito administração de diclofenaco de sódio intramuscular no glúteo esquerdo devido a um quadro de lombociatalgia, ministrado por enfermeira, a mesma profissional que aplica a mesma injeção no paciente por anos em episódios de dor articular e lombar, dois dias antes de comparecer no ambulatório.

No entanto, após cerca de 24 horas dessa aplicação, evoluiu com dor local e formação de mancha equimodica e reticular, com aspecto de mármore, associado a piora da dor na perna. Fez compressa morna sem grande melhoria e após 48 horas apresentou lesão com necrose da epiderme de forma progressiva, associada a piora da dor local e eritema em todo glúteo que se estendia para a coxa. No momento do exame apresentava escara entremeada com áreas de fibrina e bordas eritematosas, além de região perilesional com eritema reflexo (figuras 4 e 5).

Figuras 4 e 5: Início da Lesão: Necrose



Fonte: Dr. Bruno Eduardo Nunes (2021).

Houve a prescrição de antibiótico ciprofloxacina 500 mg, duas vezes ao dia e clindamicina 600 mg, de oito em oito horas, por sete dias; predsin 40 mg por dia, por cinco dias e, após, 20 mg por dia por 5 dias. Terminado o período, a dosagem passa a ser de meio comprimido diário até o retorno em 14 dias. Incluiu-se ainda a Ivermectina 6 mg., com 3 comprimidos, em dose única, para prevenção de strongiloidiase. (Figura 6 e 7). O curativo

foi efetuado com alginato creme. Foi recomendado o desbridamento mecânico das escaras (Figura 8).

Figuras 6 e 7: Após o início do tratamento



Fonte: Dr. Bruno Eduardo Nunes (2021).

Figura 8: Após desbridamento



Fonte: Dr. Bruno Eduardo Nunes (2021).

O paciente retornou após 14 dias, apresentando boa evolução, sem presença de escara, somente uma pequena úlcera com fundo limpo e bordas menos eritematosas e pequenas áreas com acúmulo de fibrina. A medicação foi diminuída apenas para o Predsin 5 mg, um comprimido diário por cinco dias, e, depois desse período, três vezes na semana por duas semanas. O curativo continua a ser feito com Cicabio da Bioderma, duas a três vezes ao dia.

Em um segundo retorno, após um mês da primeira consulta, a lesão eritematosa estava em fase final de cicatrização e indolor. A Recomendação foi de manter Cicabio por mais um ou dois meses, até cicatrização completa e, a seguir, alta.

6 DISCUSSÃO

Frente ao caso apresentado, inicialmente observou-se que o paciente já vinha fazendo medicações para problemas lombares há algum tempo. Como mencionado anteriormente, um dos fatores associados a Síndrome de Nicolau é justamente a frequência e constância do uso de medicamentos intramusculares. Em geral, apesar da possibilidade de ocorrerem efeitos adversos, este procedimento é seguro, se prescrito por médico e efetuado por profissional qualificado.

O medicamento utilizado contém em sua bula uma especificação para reação adversa, citando a síndrome:

Foram relatadas reações no local da injeção após administração intramuscular (técnica usada para administrar um medicamento profundamente nos músculos) de diclofenaco de sódio, incluindo dor no local da injeção, vermelhidão, inchaço, úlcera, às vezes com hematoma ou coleção de pus, e comprometimento da pele e tecido abaixo da pele (particularmente após administração incorreta no tecido adiposo) - um fenômeno conhecido como síndrome de Nicolau. ⁽⁹⁾

Portanto, acredita-se que as lesões inflamatórias dos tecidos moles locais derivam da ação cáustica do produto, de sua concentração, de seu volume e, mais raramente, da ação mecânica da agulha. A agressão às terminações nervosas tem origem semelhante. Segundo é relatado, os acidentes ocorrem com o uso de uma vasta gama de remédios tais como corticosteroides, penicilinas, interferon alfa, metoclopramida, pirazolonas, anestésicos, noradrenalina, fenobutazona, diclofenaco, quimioterápicos, vitaminas e outros.

Quanto a medicação utilizada para o tratamento o ciprofloxacina, é um antibiótico de amplo espectro, que pertence à classe das quinolonas, indicado para o tratamento de vários tipos de infecções. A duração do tratamento também varia de acordo com a infecção que se pretende tratar. Desta forma, o tratamento pode ser de um dia, sete dias, podendo durar mais de um mês.

Por sua vez, o Predsin é um corticoide indicado para o tratamento de doenças endócrinas, osteoarticulares e osteomusculares, reumáticas, do colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas, neoplásicas e outras que respondam à terapia com corticosteroides. Este medicamento tem como princípio ativo o fosfato sódico de prednisolona e pode ser encontrado em gotas e em comprimidos, mediante a apresentação de receita médica.

A utilização de Cicabio, que é um hidratante indicado para promover e acelerar a cicatrização em lesões da pele no rosto e corpo, oferece um cuidado multirreparador

específico, associando Cobre e Zinco, além de Resveratrol e Centella asiática. O curativo diário e, em alguns casos, mais de uma vez ao dia, é imperativo para a manutenção de higiene e cicatrização da ferida.

Observa-se, ainda, que algumas vezes a lesão do deltoide é acompanhada de distúrbios isquêmicos na extremidade do membro, que podem levar à necrose de dedos ou, até mesmo, da mão e do antebraço. Em quase todos os pacientes, as alterações isquêmicas da mão regrediram, mas, em alguns, a lesão evoluiu para a necrose e mumificação da polpa ou de todo o dedo. No caso estudado, foi necessário igualmente o desbridamento. Este procedimento foi realizado para retirar o tecido necrosado, morto e infeccionado das feridas, com intenção de melhorar a cicatrização e evitar que a infecção se espalhe para outros locais. Podem ser utilizadas diversas técnicas para tal e chama-se a atenção ao fato que em alguns casos a ferida não se cura ou cicatriza sem o desbridamento.

Verifica-se, por fim, que muitos casos podem se tornar cirúrgicos, dependendo da extensão e gravidade da lesão, e que se nota igualmente a rapidez com que a necrose ocorre, inclusive exemplificado nesse caso, se instaurando após apenas 48 horas da aplicação do medicamento. Nos relatos encontrados, costuma variar entre 48 horas até uma semana após a aplicação dos medicamentos, demonstrando a necessidade de um reconhecimento precoce da síndrome para que seja rapidamente iniciado o tratamento.

7 CONCLUSÃO

Pensar na síndrome de Nicolau em pacientes que receberam injeções e apresentaram quadro de dor intensa e palidez no local da injeção é de extrema importância, pois o manejo precoce e correto pode evitar complicações graves. É importante lembrar que atualmente existem alternativas de manejo que podem diminuir o tempo de resolução e deixar menos sequelas da lesão.

Os principais aspectos a serem observados para reduzir riscos de ocorrência da Síndrome de Nicolau na administração de medicamentos injetáveis são a verificação da real necessidade de seu uso, seleção do local e da técnica adequados, utilização do volume adequado de líquido e alternância dos locais de aplicação, quando requer mais de uma dose.

Considerando que não há um padrão estabelecido para o tratamento da Síndrome de Nicolau, são utilizados medicamentos via oral e tópicos na intenção de se obter uma cicatrização rápida e deter a infecção apresentada. Entretanto, a prevenção será sempre o melhor caminho, com emprego de uma técnica correta de aplicação de injeção para minimizar fatores de risco. A aspiração é importante para assegurar a injeção extra-articular, no entanto não existe um *guideline* ou protocolo específico para prevenção da Síndrome de Nicolau a ser seguido.

Fica uma alerta a comunidade médica, a aprofundar conhecimentos sobre a síndrome e abrir a possibilidade de se iniciar mais estudos sobre suas causas e consequências, pois a literatura a respeito da temática é bastante escassa, principalmente em se tratando de publicações no Brasil.

8 REFERÊNCIAS

1. Silva PCL et al. Reação Adversa A Penicilina Benzatina - Relato De Caso, 36 Congresso de Pediatria, Curitiba, 2013.
2. Duque FL, Chagas CA. Acidente por injeção medicamentosa no músculo deltoide, J. Vasc. Bras., Vol. 8, Nº 3, 2009.
3. Silva ALM et al. Síndrome de Nicolau de desenvolvimento tardio - Relato de caso, An. Bras. Dermatol. v.86, n.1, fev. 2011.
4. Senel E, Ada S, Gülec AT, Çağlar B. Nicolau syndrome aggravated by cold application after i.m. diclofenac. J Dermatol; v.35, p.18-20, 2008
5. Toro, AM; Gaviria, MA, Síndrome de Nicolau o embolia cutis medicamentosa: a propósito de un caso, Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. v.28, n.3, julio - septiembre, 2020, 264-268
6. Hoeller R, Diclofenaco intramuscular: medicamento perigoso ou uso abusivo? Conselho regional de Farmácia, Ano X, n.4, jul. 2005.
7. Vargas AU, Pochmann EL, Moreira FR, Konopka CL. Acidentes isquêmicos produzidos por injeção intra-arterial inadvertida (Embolia cutis medicamentosa) J. bras. med; v.82, n1/2, p.28-30, jan.-fev. 2012.
8. Chagas AA, Leite TFO, Pires LAS, Embolia cutis medicamentosa pós-injeção – Síndrome de Nicolau: relato de caso e revisão de literatura, J. Vasc. Bras. Jan.-Mar.; v.15, n.1, p.70-73, 2016
9. Laboratório Novartis, Voltaren - Diclofenaco de sódio, Reações adversas, 2021. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2587.pdf>, acesso em 20.nov.2021.