

# ARTIGO DE REVISÃO

## Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local

## Nonsteroidal antiinflammatory drugs and their local pharmacology

*Estela Maris Freitas Muri<sup>1</sup>, Maria Matilde de Mello Sposito<sup>2</sup>, Leonardo Metsavaht<sup>3</sup>*

### RESUMO

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) são geralmente usados para reduzir a dor e inflamação resultantes de diversos tipos de lesões. Apesar de normalmente serem administrados por via oral, seu uso local tem atraído a atenção de profissionais da área médica e de pesquisadores interessados em comprovar a disponibilidade aumentada desses medicamentos em locais próximos a área lesionada. A presente revisão enfatiza a terapia local, principalmente a via intradérmica, como uma alternativa altamente promissora para a administração de AINES.

### PALAVRAS-CHAVE

Farmacologia, Antiinflamatórios não Esteróides, Ferimentos e Lesões/reabilitação

### ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often used to reduce pain and inflammation from various types of injuries. Although these drugs are usually orally taken, localized administration has attracted the attention of medical professionals and researchers interested in proving the enhanced availability of these medicines close to the injuries. This review briefly analyzes the localized therapy, especially the intradermal one, as a promising alternative to the administration of NSAIDs.

### KEYWORDS

Pharmacology, Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal, Wounds, and Injuries/Rehabilitation

1 Farmacêutica, Mestre e Doutora em Química Orgânica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora e Pesquisadora da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal Fluminense.

2 Médica Fisiatra, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordenadora de Ensino e Pesquisa do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde.

3 Médico Ortopedista e Fisiatra, Mestre em Ortopedia e Traumatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e CSO do Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde.

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Instituto Brasil de Tecnologias da Saúde  
Dr. Leonardo Metsavaht  
Rua Visconde de Pirajá, 407/307 - Ipanema  
Rio de Janeiro - RJ  
Cep 22410-003

## INTRODUÇÃO

O processo inflamatório corresponde a uma resposta a uma lesão, a qual pode ser provocada por diferentes agentes (ex. infecções, ação de anticorpos ou traumas). O processo inflamatório pode ser dividido em 3 etapas: 1) Uma fase aguda, caracterizada por uma vasodilatação local e uma permeabilidade capilar aumentada; 2) Uma fase subaguda caracterizada pela infiltração de leucócitos e células fagocitárias; 3) E uma fase crônica proliferativa onde ocorre a degeneração do tecido e fibrose.<sup>1</sup>

Uma lesão tissular periférica leva à liberação de mediadores químicos (ex. citocinas, histamina, bradicininas, serotonina, eicosanóides e radicais livres). Estes promovem e facilitam a transmissão dolorosa levando à hiperalgesia. Ocorrem, também, alterações inflamatórias com os sintomas de calor, rubor, dor e edema, além da liberação de neurotransmissores excitatórios (ex. aspartato, glutamato e substância P).<sup>2</sup>

Em nível central, os neurotransmissores citados são liberados na medula espinhal e ativam os receptores NMDA, provocam a atuação de 2º mensageiros (tais como, fosfolipase C, AMP cíclico, fosfatidilinositol (IP-3)), promovem a abertura dos canais de cálcio aumentando o influxo destes íons para o interior das membranas celulares, além de estimular a formação de oncogenes.<sup>3</sup>

Os eicosanóides, um dos mais importantes mediadores do processo inflamatório, são formados a partir do ácido araquidônico (AA), liberado dos fosfolípidios de membranas celulares pela ação da enzima fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). O AA serve de substrato para quatro grupos de enzimas: ciclooxigenase (COX), 5-lipoxigenase (5-LO), 12-lipoxigenase (12-LO) e 15-lipoxigenase (15-LO). Através de uma série de reações em cascata são formados os mediadores pró-inflamatórios: prostaglandinas (PG), tromboxanas (TX) e leucotrienos (LT) (Figura 1).<sup>4</sup>

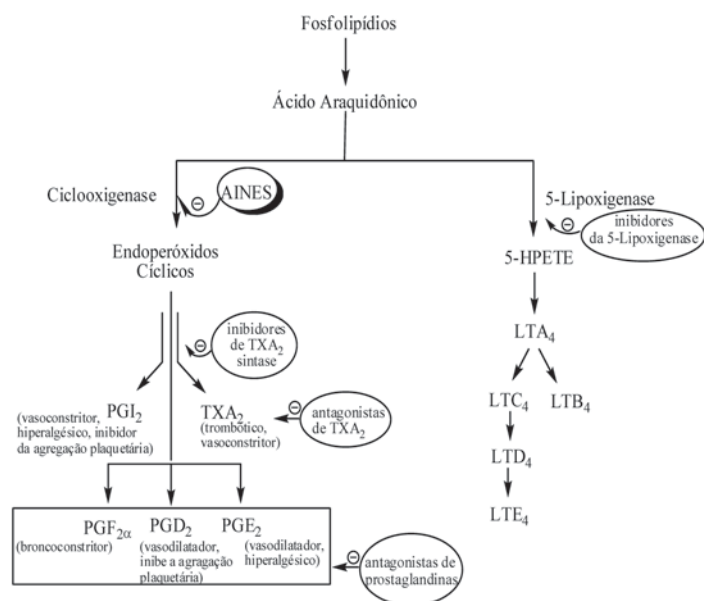


Figura 1 - Cascata simplificada do ácido araquidônico mostrando os eicosanóides e suas funções fisiológicas.

Em 1990, foi descoberto que a COX existe em duas isoformas, COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma enzima presente constitutivamente na maioria das células e está relacionada à homeostase normal e citoproteção gástrica. A COX-2 é uma enzima induzida nas células inflamatórias por algum estímulo inflamatório.<sup>5,6</sup> Recentemente foi proposta a existência de uma terceira isoforma da COX, denominada COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias antiinflamatórias.<sup>7,8</sup>

Este texto tem por objetivo apresentar de forma concisa e completa o conhecimento atualizado sobre os efeitos e usos da aplicação local de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) como alternativa terapêutica para as condições musculoesqueléticas.

## MÉTODO

A estratégia de busca bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: Pubmed, Medline, base Bireme (Biblioteca Virtual em saúde), Scopus, Science Finder e Cochrane Library, além de livros didáticos. Todos os anos disponíveis foram pesquisados, sendo usadas as seguintes palavras-chave e frases relevantes: NSAIDS, topical uses of NSAIDS, NSAIDS intradermal, local effects of NSAIDS, mechanism of action, pharmacology of NSAIDS, side effects of NSAIDS, hepatotoxicity, eicosanoids and inflammation, transdermal delivery, Local Enhanced Topical Delivery of NSAIDS.

## Agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINES)

### Mecanismo de ação

Os efeitos terapêuticos e colaterais dos AINES resultam principalmente da inibição da enzima COX, reduzindo assim, a síntese das PG e diminuindo a intensidade do processo inflamatório. De acordo com as funções fisiológicas das isoformas da COX, postulou-se que AINES inibidores específicos da COX-2 impediriam o processo inflamatório sem causar os efeitos colaterais gástricos resultantes da inibição da COX-1. Em geral, os AINES inibem de forma variável as duas isoformas da COX em suas dosagens terapêuticas. Eles também antagonizam os receptores de PG, reduzem a permeabilidade capilar, diminuindo o edema e vermelhidão, e inibem a liberação de PGE<sub>1</sub>, o que leva a redução do estado febril.<sup>9</sup>

### Indicações terapêuticas

Os AINES apresentam propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. São as drogas de primeira escolha no tratamento de doenças reumáticas e não-reumáticas como, artrite reumatóide, osteoartrite e artrite psoriática, assim como nas seqüelas de traumas e contusões e ainda nos pós-operatórios. É o principal tratamento para a dor leve e moderada devido as suas propriedades analgésicas prolongadas e diminuem a temperatura corporal elevada sem provocar dependência química.<sup>1,10</sup>

### Efeitos adversos

A principal limitação no uso dos AINES são os seus efeitos gastrointestinais que estão entre os mais graves, incluindo náuseas, dor abdominal e úlcera gástrica.<sup>8</sup> Os AINES inibidores seletivos de COX-2 parecem minimizar esses efeitos.<sup>11</sup> Os AINES não oferecem efeitos cardioprotetores, e podem agravar problemas renais em paciente idosos, com insuficiência cardíaca, diabéticos, cirróticos, dentre outros. Alguns AINES têm sido

associados a efeitos de hepatotoxicidade.<sup>1,12</sup> O uso dos AINES está relacionado a uma elevação da pressão sanguínea, sendo esse efeito mais evidenciado em pacientes que fazem uso de drogas anti-hipertensivas.<sup>13,14</sup>

#### Farmacocinética

A maioria dos AINES são ácidos fracos facilmente absorvidos no trato gastrointestinal, com picos de concentração entre 1-4h. Ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas (95-99%) e sofrem metabolismo hepático e excreção renal.

#### Classificação

Os AINES podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou mecanismo de ação. Na tabela 1 observamos os principais fármacos de acordo com estas classificações.<sup>1,3</sup>

### Farmacologia e Efeitos locais dos AINES

A administração local de drogas, mais precisamente de AINES, apresenta inúmeras vantagens em relação a outras formas de administração. Dentre elas estão: i) evitar problemas gastrointestinais; ii) evitar o metabolismo hepático de primeira passagem; iii) reduzir efeitos sistêmicos; iv) manter uma liberação constante do princípio ativo no sítio de aplicação.<sup>15</sup>

**Tabela 1** - Classificação dos AINES de acordo com sua estrutura química e mecanismo de ação.

Classes terapêuticas	Nome genérico ou químico	Efeitos mais importantes	Mecanismo de ação
Salicilatos	Ácido salicílico Ácido acetilsalicílico (AAS) Diflunisal	Aliviam dor de baixa intensidade; são efetivos antipiréticos; apresentam efeitos sobre o trato gastrointestinal (TGI)	Inibidores não seletivos de COX
Derivados do ácido acético	Diclofenaco de sódio Indometacina Sulindaco Etodolaco Cetorolaco	Potência moderada, superior ao AAS, bem como os efeitos no TGI Efeitos antiinflamatórios comparáveis aos salicilatos Pró-droga; baixa incidência de toxicidade sobre o TGI Menor ação sobre o TGI comparados a outros AINES Potente analgésico; moderada ação antiinflamatória	Inibidores não seletivos de COX
Derivados do ácido fenilntranílico	Ácido mefenâmico Ácido flufenâmico	Ação central e periférica; efeitos sobre o TGI; antagonizam diretamente certos efeitos das PGs Ação antiinflamatória	Inibidores não seletivos de COX
Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno Naproxeno Cetoprofeno	Inibidores não seletivos da COX com efeitos terapêuticos e colaterais comuns aos outros AINES	Inibidores não seletivos de COX
Derivados do ácido enólico	Piroxican Meloxican	Inibidor não seletivo da COX Modesta seletividade para COX-2	Inibidores não seletivos de COX
Derivados coxibes	Celecoxibe Rofecoxibe	Menores índices de reações adversas gastrointestinais e maior risco cardiovascular	Inibidores seletivos de COX-2

### Administração tópica de AINES

A administração tópica tem como objetivo a penetração do princípio ativo nos tecidos, tais como músculo e articulações, abaixo do sítio de aplicação. Historicamente, o principal problema associado à eficácia do uso tópico dos AINES é a questão do acesso ao tecido alvo, se o princípio ativo penetra nos tecidos mais profundos por difusão simples, a partir do local de aplicação, ou se a droga é absorvida pela circulação sanguínea local e subsequentemente distribuída pela circulação sistêmica.<sup>15,16</sup>

Uma terapia local adequada em determinadas condições como, dores musculares e articulares, baseia-se principalmente, em uma disponibilidade local aumentada da droga (LETD, do inglês, Local Enhanced Topical Delivery).<sup>17</sup> Estudos foram realizados na tentativa de mostrar a eficácia da LETD. Perfis de tempo-concentração no tecido muscular e razões tecido-plasma foram obtidos após a administração tópica e intravenosa (i.v.) do piroxican em ratos in vivo. As diferenças marcantes entre os resultados obtidos, para os sítios dosados e não-dosados, dão suporte à hipótese na qual a administração tópica pode levar a um aumento na concentração local da droga nos tecidos subjacentes, tal como o músculo, sem antes entrar na circulação geral. É claro que outras variáveis precisam ser provadas para definir os determinantes da LETD e seletividade da disponibilidade tópica (local vs. sistêmico), dentre as quais, a área de superfície, permeabilidade, propriedades físico-químicas e veículos das drogas.<sup>18</sup>

Nakayama et al estudaram um modelo farmacocinético descrevendo a disponibilidade intradérmica de drogas aplicadas topicamente em ratos, avaliando as contribuições relativas da penetração direta e da circulação sistêmica para as camadas musculares mais profundas. As drogas incluídas nesse estudo foram: antipirina, diclofenaco, ácido salicílico, cetoprofeno, felbinaco, propranolol e flubiprofeno. Os estudos concluíram que a penetração direta foi predominante nos primeiras horas após a administração e a contribuição da circulação sistêmica foi maior em períodos mais longos. Além do fato de que a maior contribuição da penetração direta foi observada para a antipirina (90,8%) e a menor para o felbinaco (43,3%).<sup>19,20</sup>

Em um contexto clínico existem alguns estudos importantes de revisão sobre a eficácia do uso tópico de AINES em condições crônicas ou agudas.<sup>21,22</sup> Outro importante estudo foi realizado por Russel, através de uma abordagem clínica duplo-cego, com 200 pacientes para tratamentos em relação às lesões agudas de partes moles (torção ou tendinite). Os pacientes do grupo tratamento receberam 5mg de piroxican 0,5% em gel aplicados topicamente 4 vezes ao dia. Os autores registraram uma redução significativa da dor (espontânea e ao movimento) nos lugares afetados, melhora do grau de mobilidade nas articulações e melhora da sensação de pressão e da dor ao toque, com o uso do piroxican na forma de gel, comparados ao grupo placebo.<sup>24</sup>

Estudos realizados com adesivos de diclofenaco epolamina demonstram sua significativa eficácia clínica no alívio da dor relacionada a osteoartrite, entorse no tornozelo e epicondilite, mostrando um perfil de segurança similar ao placebo.<sup>24,25</sup> Um recente trabalho de revisão de testes clínicos sobre o uso de adesivos de diclofenaco epolamina mostra que essa forma de administração transdérmica

fornece alívio da dor em um determinado tempo no qual supostamente não haveria diclofenaco no plasma, demonstrando a ação local em termos de acúmulo tecidual sob o adesivo.<sup>26</sup>

A literatura fornece dados suficientemente comprovados que sugerem que o tratamento tópico de lesões músculo-esqueléticas pode ser considerado como uma alternativa para pacientes com riscos de efeitos sistêmicos.<sup>26,27,28</sup>

### Administração intradérmica de AINES

Lundell et al publicaram um dos primeiros trabalhos relatando o efeito local de pequenas doses de AINES administrados por via intradérmica em voluntários saudáveis. O principal objetivo desse trabalho foi a adaptação de modelos de hiperalgesia induzida por bradicinina ou queimadura para testar os efeitos do pré-tratamento com ceterolaco através de injeções intradérmicas a 5 mm de profundidade. Enquanto que a adaptação do modelo de hiperalgesia induzida por bradicinina não logrou sucesso, devido à falta de hiperalgesia após a administração de bradicinina, o pré-tratamento com ceterolaco teve um efeito seletivo na hiperalgesia pós-queimadura, reduzindo a intensidade da dor. Esse trabalho enfatiza a efetividade da injeção intradérmica do ceterolaco resultando em uma analgesia local.<sup>29</sup>

Um estudo realizado por Dogrul et al mostrou que a administração intradérmica de 3-300mg de alguns AINES na calda de ratos produziu uma resposta antinociceptiva, sendo que a mesma dose administrada oralmente não apresentou o mesmo efeito. Estes resultados sugerem que os AINES apresentam um efeito antinociceptivo localizado em sítios periféricos, devido às altas concentrações da droga nesses locais.<sup>30</sup>

Uma terapia alternativa para pacientes que não podem fazer uso de AINES de ação sistêmica e que utiliza medicamentos intradérmicamente consiste na mesoterapia. A mesoterapia foi desenvolvida na década de 50 pelo médico francês Michael Pistor e consiste da injeção de uma mescla variável de medicamentos loco-regionalmente à afecção dolorosa, na camada intradérmica da pele.<sup>31</sup> A principal vantagem deste método consiste na grande concentração de medicamentos por um período prolongado na área da lesão. No caso dos AINES, evitaria seus efeitos sistêmicos indesejados, tais como, os distúrbios gastrointestinais e hipertensão arterial.

Um dos trabalhos mais completos, do ponto de vista prático, foi realizado por Corbel, o qual demonstrou que a quantidade de medicamento remanescente no local da injeção 10 minutos após a aplicação corresponde a 50% do injetado por via intradérmica superficial, contra apenas 16% encontrados com injeções mais profundas.<sup>32</sup>

Diversas afecções traumatológicas e ortopédicas podem ser tratadas com o uso intradérmico de AINES, dentre outros medicamentos componentes da mescla, com inúmeras vantagens quando comparadas aos tratamentos sistêmicos. Metsavaht et al trataram, com este método, 64 casos de epicondilite lateral do cotovelo ao longo de 5 anos e obtiveram 75% de ótimos e bons resultados.<sup>33</sup> Metsavaht et al descreveram o tratamento de tendinites do manguito dos rotadores do ombro com o protocolo mesoterápico, em um estudo prospectivo e aleatorizado com 36 pacientes, dentre os quais, 26, obtiveram resultados considerados excelentes.<sup>34</sup>

## CONCLUSÃO

A utilização local de AINES como forma terapêutica no alívio de afecções inflamatórias e dolorosas tem despertado o interesse de muitos profissionais da saúde e pesquisadores, pois apresenta inúmeras vantagens em relação ao uso sistêmico, principalmente evitando as reações gastrointestinais.

A terapia intradérmica adequada, baseando-se principalmente em uma disponibilidade local aumentada da droga, por um período prolongado, tem encontrado embasamento clínico-científico traduzido por diversos trabalhos científicos descritos nessa revisão. Esta via de administração pode ser considerada uma alternativa terapêutica para indivíduos impossibilitados de fazer uso oral de AINES.

## REFERÊNCIAS

- Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2021.
- Serhan CN, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entrée for resolomics. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30(1):69-95.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia com student consult.* 6th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Serhan CN, Olin E. Unorthodox routes to prostanoid formation: new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. *J Clin Invest.* 2001;107(12):1481-9.
- Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem.* 1990;265(28):16737-40.
- Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Drug Class Review on Cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitors and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). Portland: Oregon Health & Science University; 2006.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13926-31.
- Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yañez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?—Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci.* 2004;7(2):217-26.
- Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med.* 2000;132(2):134-43.
- Berenbaum F. New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 2:S1-7.
- Weideman RA, Kelly KC, Kazi S, Chung A, Roberts KW, Smith HJ, et al. Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: a historical cohort analysis. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1322-8.
- Goldkind L, Laine L. A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):213-20.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092-102.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1071-80.
- Solignac M. Assessment of a topical NSAIDs in the treatment of pain and inflammation. The example of Flector Plaster, a local bioadhesive plaster containing diclofenac epolamine. *Presse Med.* 2004;33(14 Pt 2):3S10-3.
- Petersen B, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):1-9.
- Sarigüllü Özgüney I, Yeşim Karasulu H, Kantarci G, Sözer S, Güneri T, Ertan G. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(4):88.

18. McNeill SC, Potts RO, Francoeur ML. Local enhanced topical delivery (LETD) of drugs: does it truly exist? *Pharm Res.* 1992;9(11):1422-7.
19. Higaki K, Asai M, Suyama T, Nakayama K, Ogawara K, Kimura T. Estimation of intradermal disposition kinetics of drugs: II. Factors determining penetration of drugs from viable skin to muscular layer. *Int J Pharm.* 2002;239(1-2):129-41.
20. Higaki K, Nakayama K, Suyama T, Amnuait C, Ogawara K, Kimura T. Enhancement of topical delivery of drugs via direct penetration by reducing blood flow rate in skin. *Int J Pharm.* 2005;288(2):227-33.
21. Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(4):925-50.
22. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs.* 2000;60(3):555-74.
23. Russell AL. Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries: a double-blind study comparing efficacy and safety. *Clin Invest Med.* 1991;14(1):35-43.
24. Brühlmann P, de Vathaire F, Dreiser RL, Michel BA. Short-term treatment with topical diclofenac epolamine plaster in patients with symptomatic knee osteoarthritis: pooled analysis of two randomised clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(12):2429-38.
25. Joussellin E. Flector Tissugel® in the treatment of painful ankle sprain. *J Traumatol Sport.* 2003;20:1S5-9.
26. Petersen B, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):1-9.
27. Mazières B, Rouanet S, Velicy J, Scarsi C, Reiner V. Topical ketoprofen patch (100 mg) for the treatment of ankle sprain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Sports Med.* 2005;33(4):515-23.
28. Esparza F, Cobián C, Jiménez JF, García-Cota JJ, Sánchez C, Maestro A, et al. Topical ketoprofen TDS patch versus diclofenac gel: efficacy and tolerability in benign sport related soft-tissue injuries. *Br J Sports Med.* 2007;41(3):134-9.
29. Lundell JC, Silverman DG, Brull SJ, O'Connor TZ, Kitahata LM, Collins JG, et al. Reduction of postburn hyperalgesia after local injection of ketorolac in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1996;84(3):502-9.
30. Dogrul A, Gülmez SE, Deveci MS, Gul H, Ossipov MH, Porreca F, et al. The local antinociceptive actions of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the mouse radiant heat tail-flick test. *Anesth Analg.* 2007;104(4):927-35.
31. Pistor M. What is mesotherapy. *Chir Dent Fr.* 1976;46(288):59-60.
32. Corbel D. Initiation à l'ID-thérapie mésothérapie. Paris: SIMEP; 1989.
33. Metsavaht L, Metsavaht O, Knackfuss I, De Gervais J. Mesoterapia para o tratamento da epicondilite lateral no cotovelo. *Med Reabil.* 1998;48:23-6.
34. Metsavaht L, Metsavaht O, Neto VG, Knackfuss, I. Mesoterapia nas tendinites do maguito dos rotadores do ombro. *Med Reabil.* 1999;50:17-22.