

**O uso de anti-inflamatórios não esteroides
nas lesões musculares e ligamentares
Prós e Contras**

(Versão final após defesa)

Luís Miguel Pereira das Neves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

junho de 2022

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Themudo Barata, por me ter incutido o interesse na área do Exercício na Saúde durante a sua disciplina de 4^o ano e por ter aceitado o convite de me orientar neste trabalho. Agradeço imenso todos os conselhos que me deu, a disponibilidade que sempre demonstrou, o pragmatismo que me incutiu e por ter contribuído para fechar com chave de ouro o meu percurso no curso de medicina com um trabalho do que me orgulho.

Aos meus pais, pelo carinho, amor e apoio incondicional ao longo desta longa jornada de 8 anos na Covilhã. Apesar de todas as adversidades que enfrentámos ao longo dos últimos anos, sempre me ensinaram a ser resiliente e a nunca virar as costas aos desafios que perante mim são colocados. Agradeço, do fundo do coração, por nunca me deixarem ir abaixo e me darem forças para ir à luta.

Aos meus amigos da cidade-neve, Andreia Maravilha, Mariana Pereira, André Vicente, Miguel Marcelino, Mafalda Mendes, Pedro Soares, Pedro Nunes e Nuno Freire, um grande obrigado pela vossa amizade e apoio. Concluo esta etapa da minha vida ao vosso lado e sei que são amizades que levarei para a vida.

Aos meus amigos de Viseu, Tiago Neves, Paulo Fernandes, José Almeida, Daniel Carvalho, Eduardo Almeida e André Nunes pelo apoio incondicional nos momentos mais difíceis, pela motivação que sempre me deram e por serem muitas vezes os meus confidentes, pelos convívios e pelas inúmeras gargalhadas que partilhamos. Agradeço-vos, do fundo do coração, por estarem presentes nos momentos em que mais precisei. Sei que posso contar sempre convosco.

Aos professores e profissionais de saúde das instituições por onde passei pela simpatia, ajuda e ensinamentos que me transmitiram ao longo deste percurso.

“Without commitment, you’ll never start, but more importantly, without consistency, you’ll never finish” – Denzel Washington

Resumo

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroides são dos medicamentos mais consumidos a nível mundial para alívio sintomático da dor de intensidade leve a moderada, associada a um vasto leque de patologias, desde condições agudas autolimitadas como dismenorreias primárias, até quadros clínicos inflamatórios crónicos como a artrite reumatoide. Uma das suas múltiplas utilizações é em contexto de lesões agudas de tecidos moles, pese embora a evidência científica sobre os seus efeitos seja muito ambígua: se por um lado pode ser útil o uso destes medicamentos para evitar dano tecidual adicional decorrente de uma resposta inflamatória exacerbada, por outro lado a inibição da inflamação pode levar a um atraso ou a uma incorreta regeneração tecidual, com consequências a nível estrutural e funcional das estruturas lesionadas.

Objetivos: Esta monografia tem como objetivo fazer uma revisão e análise crítica da literatura existente sobre os efeitos benéficos e prejudiciais do uso dos anti-inflamatórios não esteroides nas lesões agudas do músculo esquelético e dos ligamentos.

Métodos: Para a elaboração desta monografia, procedeu-se a uma revisão de artigos indexados nas bases de dados Pubmed e ResearchGate entre setembro de 2020 e junho de 2021 utilizando os termos: "Non-steroidal anti-inflammatory drugs", "NSAIDs", "soft tissue healing"; "muscle injury" e "ligament injury". A pesquisa foi efetuada sem restrição temporal, mas dando preferência à evidência científica mais recente. Após leitura de 102 *abstracts* foram escolhidos 42 artigos que mais se adequavam ao objetivo do trabalho. Foram também utilizados outros documentos como Normas de Orientação Clínica emitidas pela DGS e bibliografia relevante nas áreas de farmacologia, ortopedia, medicina desportiva e medicina física e de reabilitação.

Resultados: De forma geral, os AINEs são eficazes na diminuição da dor, edema e dano tecidual decorrentes da lesão, permitindo um retorno mais precoce ao nível de atividade física pré-lesão, sendo esses benefícios alcançados através da interferência no processo natural de cicatrização tecidual, o qual pode cursar com consequências a nível estrutural e funcional dos tecidos afetados. Os benefícios dos AINEs na lesão muscular incluem a diminuição da dor muscular (aguda e subaguda), melhoria dos parâmetros funcionais e prevenção de algumas complicações como a miosite ossificante e têm como malefícios a inibição da migração e proliferação das células satélites, com consequências a nível histológico e funcional como aumento da fibrose muscular, diminuição da geração de força e menor contratilidade. Já nos ligamentos, apesar de levar a uma melhoria precoce dos parâmetros biomecânicos, como o aumento de força e síntese de colagénio, há

evidência que aponta para o papel dos AINEs em potencializar consequências adversas como instabilidade crônica articular por aumento da laxidão da articulação.

Conclusão: A literatura analisada é consensual ao afirmar que os efeitos benéficos que os AINEs possuem nos primeiros dias após a lesão são anulados pelas consequências que estes fármacos podem apresentar a médio-longo prazo. De forma geral, a primeira linha farmacológica para alívio da dor deve recair sobre um analgésico simples como o paracetamol, evitando o uso de AINEs dado os efeitos adversos que têm no processo regenerativo. Se o contexto clínico o justificar, os AINEs devem ser prescritos na menor dose eficaz e pelo menor período temporal possível.

Palavras-chave

Anti-inflamatórios não esteroides; AINEs; cicatrização tecidual; lesão muscular; lesão ligamentar

Abstract

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory drugs are among the most widely used drugs worldwide for symptomatic relief of mild to moderate pain associated with a wide range of pathologies, from acute self-limiting conditions such as primary dysmenorrhea to chronic inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis. One of their multiple uses is in the context of acute soft tissue injuries, although the scientific evidence on their effects on soft tissues is very ambiguous: on the one hand, the use of these drugs can be useful to avoid additional tissue damage. On the other hand, the inhibition of inflammation can lead to a delay or to an incorrect tissue regeneration with consequences at the structural and functional level of the injured structures.

Objectives: The aim of this dissertation is to review and perform a critical analysis of the available scientific evidence regarding the advantages and disadvantages of the use of non steroidal anti-inflammatory drugs in acute muscle and ligament injuries.

Methods: A bibliographic research was conducted in PubMed and ResearchGate databases between September 2020 and June 2021 using the following keywords: "Non-steroidal anti-inflammatory drugs", "NSAIDs" "soft tissue healing", "muscle injury" e "ligament injury". The research was carried out with no time restriction but giving preference to the most recent scientific evidence. After reading of 102 abstracts, 42 articles were chosen that best suited the objective of the present work. Other documents such as Clinical Guidance Norms issued by the portuguese Directorate General of Health and relevant bibliography in the areas of pharmacology, orthopedics, sports medicine and physical medicine and rehabilitation were also used.

Results: In general, NSAIDs are effective in reducing pain, swelling and tissue damage resulting from injury, allowing an earlier return to the pre-injury level of physical activity. Nonetheless, these benefits are achieved through interference in the natural process of tissue healing that can occur with consequences at the structural and functional level of the affected tissues. The benefits of NSAIDs in muscle damage include the reduction of muscle pain (early and DOMS), improvement of functional parameters and prevention of some complications such as myositis ossificans. Some of the negative outcomes are the inhibition of migration and proliferation of satellite cells and increased muscle fibrosis with consequences at histological and functional levels such as decreased force generation and lower contractility. In ligaments, despite leading to an early improvement in biomechanical parameters such as increased strength and collagen

synthesis, there is evidence that points to the role of NSAIDs in adverse outcomes such as chronic joint instability due to increased joint laxity.

Conclusion: The literature analyzed is consensual in stating that the beneficial effects that NSAIDs have in the first days after the injury are nullified by the consequences that these drugs can have in the medium to long term. In general, the drug of choice for pain relief should be a simple analgesic such as paracetamol, avoiding the use of NSAIDs given the adverse effects they have on the regenerative process. If there is a clinical criterion for their, NSAIDs should be prescribed at the lowest effective dose and for the shortest period of time.

Keywords

Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs; NSAIDs; tissue healing; muscle injury; ligament injury

Índice

Resumo	v
Abstract.....	vii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
Introdução	1
Metodologia	3
Anti-inflamatórios não esteroides	5
Mecanismo de ação	5
Isoformas da enzima COX	6
Classificação dos AINEs	7
Estrutura química.....	7
Seletividade inibitória para as isoformas da COX	7
Semivida plasmática.....	8
Efeitos farmacológicos	9
Efeitos terapêuticos	9
Efeitos adversos	10
Outros efeitos adversos	12
<i>Guidelines</i> para uma correta prescrição de AINEs.....	13
Anti-inflamatórios não esteroides tópicos: qual a evidência?.....	14
Definição de lesão desportiva.....	15
Classificação das lesões de tecidos moles.....	16
Patofisiologia da dor musculoesquelética	19
Lesões musculares	21
Enquadramento	21
Diagnóstico das lesões musculares.....	21
Classificação das lesões musculares	22
Complicações das lesões musculares.....	26
Lesões ligamentares.....	27

Enquadramento	27
Classificação das lesões ligamentares.....	27
Complicações das lesões ligamentares.....	28
Processo Cicatricial.....	28
Fase inflamatória.....	29
Fases proliferativa e remodelativa musculares	30
Fases proliferativa e remodelativa ligamentares	31
Benefícios e malefícios dos Anti-inflamatórios não esteroides	33
Gerais	33
Benefícios	33
Malefícios	34
Músculo esquelético	35
Benefícios	35
Malefícios	37
Ligamento	39
Benefícios	39
Malefícios	40
Conclusões finais	43
Bibliografia	45

Lista de Figuras

Figura 1- Mecanismo de ação dos AINEs	6
Figura 2 - Semivida plasmática dos diferentes AINEs	9
Figura 3 - Utilizações habituais e potencialidades terapêuticas dos AINEs	10
Figura 4 - Esquema-resumo das diversas classificações das lesões de tecidos moles	17
Figura 5 - Modelo etiológico das lesões desportivas e a intervenção dos AINEs neste ciclo	18
Figura 6 - Abordagem inicial às lesões de tecidos moles.....	19
Figura 7 - Representação da via nociceptiva e os locais de atuação dos AINEs	20
Figura 8 - Estrutura do músculo esquelético	21
Figura 9 - Estrutura do ligamento	27
Figura 10 - Etiologias da dor inflamatória crónica.....	30
Figura 11 - Regeneração muscular mediada pelas células satélite	31
Figura 12 - Reparação ligamentar mediada pelos fibroblastos.	32

Lista de Tabelas

Tabela 1- Classificação dos AINEs segundo a sua estrutura química.....	7
Tabela 2 - Classificação dos AINEs mediante a sua seletividade para a isoforma da COX	8
Tabela 3 - Quadro-resumo dos critérios para a seleção do AINE mais adequado consoante o perfil gastrointestinal e cardiovascular do doente	13
Tabela 4 - Classificação de Munique para as lesões musculares	22
Tabela 5 – Quadro resumo da classificação das lesões ligamentares.....	28

Lista de Abreviaturas

AAFP	American Academy of Family Physicians
ACP	American College of Physicians
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
APPROVe	Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx
AVC	Acidente Vascular Cerebral
bFGF	Basic fibroblast growth factor
CK	Creatina cinase
COX	Cicloxigenase
DOMS	Delayed Onset of Muscle Soreness
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
EAMC	Exercise-Associated Muscle Cramps
EIMD	Exercise-Induced Muscle Damage
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IIMD	Impact-Induced Muscle Damage
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
LCA	Ligamento Cruzado Anterior
MyoD	Myogenic Differentiation Antigen
NOC	Norma de Orientação Clínica
PDGF	Platelet derived growth factor
PGD ₂	Prostaglandina D ₂
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandina F _{2α}
PGG ₂	Prostaglandina G ₂
PGH ₂	Prostaglandina H ₂
PGI ₂	Prostaglandina I ₂
SDMA	Symmetric Dimethylarginine
TGF-β	Transforming growth factor beta
TNF-α	Tumor necrosis factor alfa
TxA ₂	Tromboxano A ₂
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIGOR	VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos que inibem a enzima cicloxigenase, impedindo assim a biossíntese de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas e o tromboxano A₂, o que lhes confere utilidade terapêutica enquanto analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos. São das classes farmacológicas mais utilizadas a nível mundial para alívio sintomático da dor leve a moderada numa vasta gama de condições clínicas, desde patologias agudas autolimitadas como dismenorreias primárias até quadros crónicos de etiologia inflamatória, como a artrite reumatoide. São, também, bastante úteis na gestão da dor pós-operatória como parte integrante de uma estratégia multimodal para evitar a utilização de opioides. Apesar da sua eficácia ser superior quando utilizados em lesões com dano tecidual ou quando a dor é de etiologia inflamatória, atualmente, verifica-se o seu uso generalizado para o tratamento da dor de diversas etiologias devido à perceção da sua superioridade analgésica relativamente ao paracetamol, aliado à sua potente ação anti-inflamatória, bem como à sua acessibilidade e custo-efetividade. Uma das suas múltiplas utilizações é nas patologias do aparelho musculoesquelético, um grupo muito heterogêneo de lesões, que impõem um grande fardo à sociedade em termos de custos diretos (tratamento e reabilitação das lesões) e indiretos (devido à ausência laboral e desportiva).

Neste contexto tão vasto, este trabalho incide sobre as lesões de tecidos moles, nomeadamente as lesões musculares e ligamentares, visto serem aquelas nas quais a inflamação é um componente fundamental na sua patogénese. Exclui-se a parte tendinosa, visto que a histopatologia da maioria das tendinopatias revela a existência de poucas células inflamatórias com um padrão marcadamente crónico, o que atesta o caráter degenerativo destas lesões, não existindo indicação para a utilização de AINEs. A abordagem das lesões musculares e ligamentares na sua fase aguda consiste, maioritariamente, em medidas não farmacológicas coadjuvadas por fármacos analgésicos como os anti-inflamatórios não esteroides. No entanto, a utilização destes últimos nas lesões musculoesqueléticas continua a ser muito controversa, visto que a evidência científica é ambígua no que toca aos seus efeitos nos tecidos conjuntivos: se por um lado pode ser útil o uso destes fármacos para evitar a cronicidade da inflamação e o dano tecidual a ela associado, por outro lado, a inflamação é uma parte integral do processo de reparação, sendo que a sua inibição pode levar a um atraso ou a uma incorreta regeneração tecidual, com consequências a nível estrutural e funcional.

Para além dos seus possíveis efeitos deletérios na cicatrização tecidual, estes fármacos têm um perfil de efeitos adversos gastrointestinais, renais e cardiovasculares que limitam um possível tratamento crónico com estes fármacos e têm o potencial de causar

dano iatrogénico ao doente. É muito importante consciencializar a população e os profissionais de saúde que a sua utilização deve ser bem ponderada, em termos de risco/benefício, e que a sua fácil acessibilidade não corresponde à inocuidade na sua utilização.

A crescente diversidade de formas farmacêuticas e de novas moléculas no mercado tem permitido uma crescente diminuição da frequência dos efeitos adversos dos AINEs, bem como uma personalização terapêutica em função do doente e dos quadros clínicos. A diversidade de formas farmacêuticas vai desde as formulações tópicas às sistémicas, perOs ou injetáveis. Quanto às primeiras, apesar de muitas vezes ineficientes, já contam com alguma evidência científica que sustenta a sua utilização em certos casos de dor aguda musculoesquelética. No entanto, a maioria da literatura reporta-se ao uso sistémico destes fármacos, o mais utilizado e prescrito. Assim sendo, embora existam algumas referências no presente trabalho que abordam a utilizam de AINEs tópicos, a grande maioria dos artigos analisados referem-se à utilização de formulações sistémicas.

A presente monografia tem como objetivo realizar uma coletânea e análise crítica da literatura científica disponível acerca dos efeitos benéficos e prejudiciais do uso de anti-inflamatórios não esteroides nas lesões de tecidos moles, nomeadamente a nível muscular e ligamentar.

Metodologia

Para a elaboração desta monografia, procedeu-se a uma revisão de artigos indexados nas bases de dados Pubmed e ResearchGate entre setembro de 2020 e junho de 2021, utilizando os termos: "Non-steroidal anti-inflammatory drugs", "NSAIDs", "soft tissue healing"; "muscle injury" e "ligament injury". A pesquisa foi efetuada sem restrição temporal, mas dando preferência à evidência científica mais recente. Após leitura de 102 *abstracts* foram escolhidos 42 artigos que mais se adequavam ao objetivo do trabalho. Foram também utilizados outros documentos como Normas de Orientação Clínica emitidas pela DGS e bibliografia relevante nas áreas de farmacologia, ortopedia, medicina desportiva e medicina física e de reabilitação.

Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs, na grande maioria dos casos, são ácidos fracos lipossolúveis, possuindo diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Estes fármacos exibem boa biodisponibilidade em várias formulações farmacêuticas (oral, subcutânea e intramuscular) devido à sua elevada solubilidade lipídica, propriedade essa que lhes permite atravessar a barreira hematoencefálica. Ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas e a sua metabolização fica a cargo das enzimas microssomais do citocromo P450, sendo posteriormente excretados a nível biliar e renal. Além das variações alélicas destas enzimas influenciarem a eficácia farmacoterapêutica destes compostos, a variabilidade farmacogenómica determina diferentes graus de metabolismo dos fármacos dentro de alguns grupos de indivíduos ou grupos étnicos (1).

Mecanismo de ação

O seu mecanismo de ação consiste na inibição da cicloxigenase (COX), uma enzima catalítica bifuncional (com ações de peroxidase e cicloxigenase) responsável pela biossíntese de prostaglandinas e tromboxano A_2 a partir do ácido araquidónico, composto esse que integra os fosfolípidos da membrana celular.

A produção destes compostos dá-se em dois passos sequenciais, tal como exemplificado na figura 1: em primeiro lugar dá-se a conversão do ácido araquidónico na prostaglandina PGG_2 , seguindo-se a sua rápida transformação em PGH_2 . Posteriormente, a PGH_2 , mediante a ação de diversas sintetases, dá origem aos mediadores prostanoides bioativos PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 , PGD_2 e tromboxano A_2 . A inibição enzimática levada a cabo por estes fármacos é, na maioria dos casos, do tipo competitiva reversível, com a exceção do ácido acetilsalicílico que inativa a COX de forma irreversível (1–3).

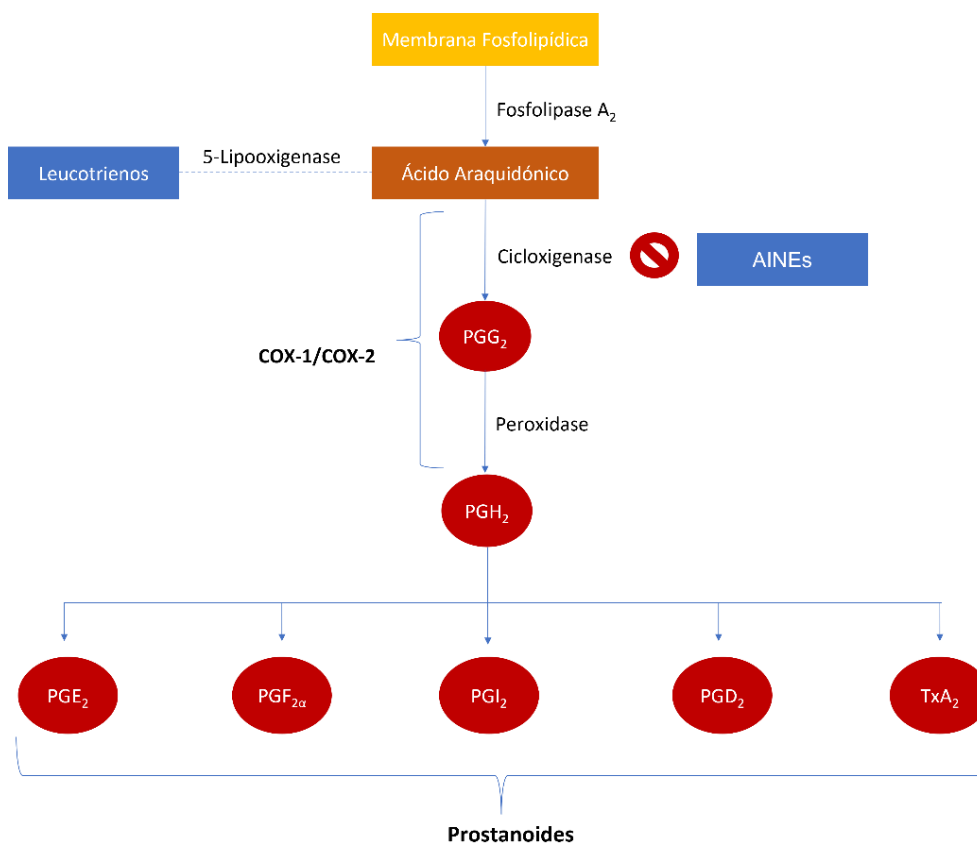


Figura 1- Mecanismo de ação dos AINEs [adaptado de Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective (1)]

Isoformas da enzima COX

É de grande importância fazer a distinção entre as diversas isoformas da enzima cicloxigenase: COX-1, Cox-2 e Cox-3. A COX-1 é uma enzima constitutiva expressa na maioria dos tecidos corporais, sendo responsável pela síntese de prostaglandinas que desempenham diversas funções homeostáticas, como são exemplos a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal e a autorregulação do fluxo sanguíneo renal. A COX-2, apesar de também ser expressa de forma constitutiva em alguns órgãos do nosso corpo, é sobretudo uma isoforma induzida por vários fatores como citocinas e endotoxinas durante estados inflamatórios. A Cox-3 foi recentemente descoberta em tecido cerebral de cães e pensa-se que seja uma variante da COX-1. Aliado ao facto de a sua importância ser desconhecida nos humanos e por não constituir um alvo farmacológico dos AINEs, a COX-3 não será abordada no presente trabalho (1–3).

Classificação dos AINEs

Estrutura química

Uma vez que os AINEs constituem uma classe farmacológica que engloba fármacos muito heterogêneos do ponto de vista estrutural e funcional, ao longo do tempo, surgiram algumas categorias para os agrupar com base em algumas propriedades, nomeadamente estrutura química, especificidade para isoforma de COX e tempo de semivida. A primeira classificação que surgiu agrupou os AINEs com base na sua estrutura química, contudo esta categorização não é consensual entre os autores, existindo divergências quanto à nomenclatura dos diferentes grupos.

Podem dividir-se os AINEs nas categorias que a seguinte tabela indica.

Tabela 1- Classificação dos AINEs segundo a sua estrutura química [Tabela construída com base nas referências bibliográficas (1,3,4)]

Classe	Exemplos
Derivados do ácido salicílico (salicilatos)	Ácido acetilsalicílico
Derivados do ácido acético	Diclofenac
Derivados do ácido antranílico	Ácido mefenâmico
Derivados do ácido propiônico	Ibuprofeno
Derivados pirazolónicos	Fenilbutazona
Derivados do indol e do indeno	Indometacina
Derivados do ácido enólico (oxicams)	Piroxicam
Derivados sulfanilâmídicos	Nimesulida
Diaril-heterocíclicos (Inibidores seletivos da COX-2)	Celecoxib
Derivados do para-aminofenol	Paracetamol*

*O paracetamol aparece em muitos livros de farmacologia inserido na família dos AINEs, mas tem pouca atividade anti-inflamatória em modelos animais e na prática clínica.

Seletividade inibitória para as isoformas da COX

Com o avanço do conhecimento científico acerca dos alvos terapêuticos dos AINEs foi possível desenvolver um novo sistema de classificação com base na sua seletividade para uma das isoformas da enzima cicloxigenase. Assim sendo, surgiram as designações de anti-inflamatórios não esteroides não seletivos (ou tradicionais) e anti-inflamatórios seletivos para a COX-2, sendo o exemplo paradigmático destes os coxibs. Estes últimos foram

desenvolvidos com a expectativa da obtenção da mesma eficácia anti-inflamatória e analgésica dos AINEs não seletivos, mas sem as consequências gastrointestinais a eles associadas. No entanto, o seu uso foi associado ao aumento dos eventos cardiovasculares major entre os seus utilizadores que levou à retirada de alguns destes fármacos dos mercados americano e europeu, como foram os casos do valdecoxib e do rofecoxib.

Para classificar os AINEs consoante a sua maior ou menor seletividade para uma das isoformas enzimáticas da COX é calculado um quociente entre a concentração de fármaco que inibe 50% da atividade da COX-1 e a concentração de fármaco que inibe 50% da atividade da Cox-2, resultando numa categorização que se encontra na tabela 2 (1,3). Se o quociente for 1, então ambas as isoformas são inibidas de maneira equivalente pelo AINE em questão; se o rácio for menos do que 1 significa que o AINE é menos seletivo para a COX-2 do que para a COX-1 e se a razão for maior que 1 o AINE é mais seletivo para a COX-2.

Tabela 2 - Classificação dos AINEs mediante a sua seletividade para a isoforma da COX [adaptado (3)]

Categorias	Seletividade para a isoforma COX	Exemplos
1	AINEs fracamente seletivos que inibem tanto a COX-1 como a COX-2	Indometacina, Naproxeno, Ibuprofeno
2	AINEs capazes de inibir as duas isoformas, com seletividade preferencial para a COX-2 (5 a 50 vezes mais seletividade para a COX-2)	Meloxicam, Celecoxib, Etodolac
3	AINEs que inibem fortemente a COX-2 mas fracamente a COX-1 (50 vezes mais seletividade para a COX-2)	NS-398 *
4	Baixa seletividade para COX-1 e COX-2	Nabumetona

*composto apenas usado em ensaios clínicos

Semivida plasmática

Mais recentemente foi possível classificar estes fármacos com base no seu tempo de semivida, em fármacos de curta duração (<6h) e os de longa duração (>6h). Os AINEs de curta duração, por terem um início de ação mais rápida, são indicados para patologias agudas, enquanto os de longa duração são utilizados para a gestão da dor crónica. (1) Na figura 2 é possível constatar a grande diversidade de semividas plasmáticas dos fármacos pertencentes a esta classe.

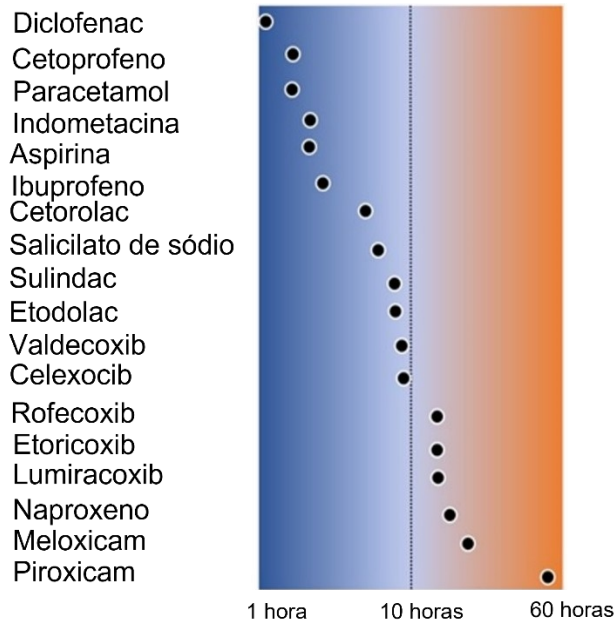


Figura 2 - Semivida plasmática dos diferentes AINEs [Adaptado de A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use (5)]. Mais uma vez, importa referir que o paracetamol, apesar de muitos livros de farmacologia o incluírem na classe dos AINEs, tem um fraco efeito anti-inflamatório, e apenas está representado neste gráfico para comparar com os restantes compostos desta família de fármacos.

Efeitos farmacológicos

Efeitos terapêuticos

Efeito anti-inflamatório: resulta da inibição da síntese de prostaglandinas com efeito vasodilatador que, por consequência, provoca uma diminuição da vasodilatação das arteríolas pré-capilares, contribuindo para a diminuição do edema e atenuação dos sinais cardinais inflamatórios.

Efeito analgésico: deve-se à inibição das prostaglandinas a nível central (com diminuição da condução do estímulo nervoso a nível medular) e a nível periférico (através da dessensibilização das terminações nervosas nociceptivas aos mediadores inflamatórios como a bradicinina ou a 5-hidroxitriptamina).

Efeito antipirético: deve-se à ação dos AINEs a nível do sistema nervoso central com bloqueio da síntese de PGE₂, impedindo assim a elevação do ponto de ajuste hipotalâmico para controlo de temperatura que iria ser provocada (2,3).

Potencialidades terapêuticas

Para além das suas utilizações convencionais, os AINEs possuem outras potencialidades terapêuticas que, embora ainda em fase experimental, apresentam resultados promissores. Uma das mais entusiasmantes é o efeito preventivo e eficácia terapêutica (quando em combinação com um esquema de quimioterapia) que os AINEs exercem sobre as massas tumorais. As células tumorais encontram-se num microambiente inflamatório, conducente à sua sobrevivência, proliferação, evasão à resposta imunitária e resistência à quimioterapia. Ao terem a capacidade de combater esse ambiente inflamatório, os AINEs bloqueiam a proliferação celular prevenindo a angiogénese tumoral e metastização, a quimio e radio resistência e provocando a apoptose celular.

Para além do efeito anticancerígeno, alguns AINEs aparentam ser úteis enquanto antiparasitários, antibacterianos e antidiabéticos:

- O diflunisal aparenta conferir osteoproteção contra osteomielite por estafilococos;
- O ácido mefenâmico mostrou-se protetor contra o parasita schistosoma;
- A aspirina e o ibuprofeno são eficazes na indução da morte celular de cryptococcus;
- O piroxicam pode ser uma estratégia alternativa para regular o metabolismo da glicose na diabetes mellitus visto que induz a inibição da dipeptidil peptidase IV;



Figura 3 - Utilizações habituais e potencialidades terapêuticas dos AINEs (Adaptado de Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective (1))

Efeitos adversos

A par dos seus efeitos benéficos, o uso de AINEs está indissociavelmente associado a um perfil de efeitos adversos, sendo os mais marcados a nível gastrointestinal, cardiovascular e renal. A dosagem e a duração do tratamento foram os principais

determinantes no que toca à severidade das complicações, sendo que para além destes fatores associados à terapêutica acrescem riscos individuais como a idade do doente, eventos adversos prévios e presença de comorbilidades (2).

Sistema gastrointestinal

Os efeitos adversos mais comuns dos AINEs ocorrem a nível gastrointestinal e são os principais limitantes do tratamento crónico com este tipo de fármacos. A sintomatologia varia desde dispepsia, náuseas, vômitos ou obstipação até casos mais graves como úlceras com hemorragia e/ou perfuração de órgão oco. Tradicionalmente, pensava-se que estes efeitos secundários se deviam, maioritariamente, à inibição das prostaglandinas gastroprotetivas PGE₂ e PGI₂ produzidas pela COX-1. No entanto, esta visão simplista foi contrariada por evidência que demonstra que a COX-2 também desempenha um papel significativo na resolução do processo inflamatório da mucosa gástrica e pela existência de mecanismos de lesão da mucosa não mediados por prostaglandinas que também são induzidos pelos AINEs (2,3).

Sistema renal

Algumas das complicações nefrológicas descritas na literatura associadas ao uso de AINEs são: distúrbios eletrolíticos (sobretudo hiponatremia e hipercaliemia), glomerulonefrite, necrose renal papilar, hipertensão associada a retenção de fluidos e acidose tubular renal. Uma utilização crónica deste tipo de fármacos pode levar ao desenvolvimento de doença renal crónica, enquanto doses altas por uma curta janela temporal estão associadas a lesão renal aguda que, na maioria dos casos, pode ser revertida com a suspensão da terapêutica, por mecanismos conhecidos que não fazem sentido aprofundar neste texto (1).

Sistema cardiovascular

O perfil de segurança cardiovascular dos AINEs é um assunto bastante controverso. A aspirina é o único fármaco desta classe que demonstrou benefício na prevenção (secundária) de eventos cardiovasculares como EAM ou AVC isquémico. Este efeito deve-se à inibição da síntese de tromboxano A₂ pela COX-1 presente nas plaquetas. No entanto, a restante classe dos AINEs apresenta efeitos cardiotoxicos, tanto os tradicionais como os seletivos para a COX-2, embora por mecanismos diferentes.

No que concerne aos AINEs não seletivos, acredita-se que a COX-1 desempenha um papel crucial na produção da PGI₂ nas células endoteliais dos vasos sanguíneos. Esta

diminuição da síntese desta prostaglandina irá levar a um distúrbio do quociente TxA_2/PGI_2 com predomínio para a ação agregante do TxA_2 , o que pode potencializar a ocorrência de eventos cardiovasculares major. (1)

Relativamente aos coxibs, mesmo após muitos anos de investigação, este tema é um dos assuntos mais enigmáticos acerca desta família de fármacos. Estudos recentes têm demonstrado que os efeitos adversos destes fármacos a nível cardiovascular não resultam da sua ação direta sobre o sistema circulatório, mas sim dos seus efeitos a nível renal, com implicações no eixo cardiorrenal. A inibição da COX-2 no endotélio renal pode aumentar a dimetilarginina simétrica (SDMA), um inibidor endógeno do óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), contribuindo para o aumento da pressão arterial, aterosclerose e fenómenos trombóticos. Importante realçar que este efeito hipertensivo é dose e tempo dependente. (1)

Mais se acrescenta, que a inibição da COX-2 foi associada a uma retenção de sódio e de água, aumentando a insuficiência cardíaca e hipertensão bem como o *remodelling* cardíaco adverso. Dois dos estudos mais icónicos que provaram este efeito cardiotóxico foram o VIGOR e o APPROVe, que demonstraram a associação do rofecoxib com a ocorrência de EAM e AVC (1).

Outros efeitos adversos

A título de exemplo são referenciados nesta secção outros efeitos adversos associados à utilização de AINEs:

- Rash cutâneo: São efeitos adversos idiossincráticos comuns, particularmente com o ácido mefenâmico (10-15%) e sulindac (5-10%). Podem variar desde rash eritematoso ou reações de fotossensibilidade até cenários mais sérios e potencialmente fatais, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (1).

- Risco de inflamação e infeção do trato respiratório: Cerca de 7% dos doentes asmáticos podem experienciar broncospasmos após a toma de aspirina (sobretudo pela maior produção de leucotrienos através da via da lipoxigenase). Além disso, existe uma entidade clínica designada como Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina caracterizada por asma, rinite crónica, pólipos nasais (Tríade de Samter) e reação aguda do trato respiratório, sendo que 50% destes quadros cursaram após uma infeção viral do trato respiratório (1).

- Hepatotoxicidade: é uma complicação séria que foi associada ao uso de AINEs (embora a sua incidência seja rara) e que pode cursar com 2 padrões clínicos diferentes:

hepatite aguda (icterícia, náuseas, febre e elevação dos níveis séricos de transaminases) ou hepatite ativa crónica (caracterizada por anormalidades serológicas e histopatológicas). Este efeito adverso já levou à retirada de bromfenac (1999) e do lumiracoxib (2008) (1).

Guidelines para uma correta prescrição de AINEs

A DGS, em 2011, emitiu uma NOC (nº 013/2011) que estabelece algumas *guidelines* para orientar a utilização de anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos, com o objetivo de minimizar a frequência dos efeitos adversos desta medicação. Deste modo, este documento estabelece que a utilização de AINEs deve ter em conta o perfil de risco cardiovascular e gastrointestinal do indivíduo:

- Em doentes com alto risco cardiovascular, os inibidores seletivos da COX-2 (nesta norma definidos como o celecoxib e o etoricoxib) estão contraindicados, sendo o naproxeno o fármaco de 1º linha neste tipo de situações, dado ser aquele com menor toxicidade cardiovascular.

- Nos doentes com alto risco gastrointestinal deve optar-se em primeira linha, por um AINE clássico associado a agentes gastroprotetores ou, se os doentes não conseguirem tolerar esta medicação, deve ser prescrito um AINE seletivo para a COX-2.

Em suma, e tal como resumido na tabela 3, na grande maioria das situações é aconselhável a utilização de AINEs não seletivos, associados a gastroproteção em doentes com comorbilidades gastrointestinais. A única indicação terapêutica para o uso de coxibs é em doentes com risco gastrointestinal acrescido e que não tolerem AINEs não seletivos associados a gastroproteção. De salientar ainda que, de acordo com norma, a primeira opção terapêutica a ser considerada deve ser o paracetamol (na dose de 3-4 g/dia, exceto se existir doença hepática ou alcoolismo) (6).

Tabela 3 - Quadro-resumo dos critérios para a seleção do AINE mais adequado consoante o perfil gastrointestinal e cardiovascular do doente [Reproduzido da NOC nº 013/2011 (6)]

	Risco CV baixo	Risco CV alto ou prevenção secundária
Risco GI baixo	Anti-inflamatório clássico	Naproxeno
Risco GI alto ou aparecimento de sintomas GI após introdução do AINE	1. ^a opção: AINE clássico associado a gastroproteção ou 2. ^a opção: inibidor seletivo da COX-2	Deve ser evitado qualquer AINE (clássico ou inibidor da COX-2)

Anti-inflamatórios não esteroides tópicos: qual a evidência?

Devido à heterogeneidade de características da dor musculoesquelética, existem situações em que os AINEs tópicos podem ser utilizados com resultados mais satisfatórios, quando comparados com as formulações sistêmicas. Uma *guideline* recente emitida pelo Comitê Clínico de Guidelines da American College of Physicians (ACP) e representantes da American Academy of Family Physicians (AAFP) recomendam, com grau de evidência moderada-certa, a utilização de AINEs tópicos como primeira linha terapêutica analgésica em doentes com dor musculoesquelética aguda de localização extra-lombar. No caso das lombalgias, a escolha deve recair sobre uma formulação oral. Este pode ser o primeiro passo para uma utilização mais frequente de formulações tópicas com concomitante obtenção dos mesmos efeitos analgésicos e minimização dos efeitos deletérios provocados por estes fármacos (7).

Lesões de tecidos moles

As patologias musculoesqueléticas englobam um vasto leque de patologias que afetam todo o tipo de pessoas, desde o cidadão sedentário até ao atleta de alta competição. Pese embora a sua incidência e prevalência sejam difíceis de determinar com exatidão, pode afirmar-se que são das causas mais comuns para o absentismo laboral e, no caso dos atletas, ausência da competição (8). Estão associados a um importante impacto económico na nossa sociedade, quer pelos custos diretos relacionados com o tratamento e reabilitação das lesões, como pelos custos indiretos que resultam do absentismo laboral e/ou desportivo que provocam (9).

De entre o vasto leque de patologias inseridas neste grupo, na presente monografia, serão abordadas as lesões agudas do músculo estriado e dos ligamentos. Esta escolha foi efetuada por dois motivos principais: em primeiro lugar, pela elevada prevalência e impacto que causam nas atividades da vida diária e na prática desportiva; em segundo lugar, e do ponto de vista clínico, porque existe uma grande ambiguidade na utilização de AINEs neste contexto, pelo que tem todo o interesse realizar uma coletânea de pontos positivos e negativos do uso desta medicação. As tendinopatias foram excluídas deste trabalho visto que, na sua maioria, a sua etiologia é predominantemente degenerativa, não existindo benefício no uso de AINEs.

Definição de lesão desportiva

O conceito de lesão desportiva é bastante abrangente e engloba toda a condição ou sintoma que tenha ocorrido como resultado direto ou indireto da participação numa atividade desportiva e que implicou, pelo menos, uma das seguintes situações:

- Interrupção das atividades desportivas por um período mínimo de 24 horas;
- Alteração qualitativa ou quantitativa das atividades desportivas;
- Motivou ida a um profissional de saúde.

Assim, é importante esclarecer que não é condição obrigatória que as lesões cursem com comprometimento da integridade anatómica de estruturas corporais, podendo apenas provocar limitações funcionais associadas, ou não, a queixas dolorosas (10).

Classificação das lesões de tecidos moles

Quanto à sua etiologia, elas podem ser divididas em dois grandes grupos:

- Lesões macrotraumáticas: resultam da aplicação de uma força superior à capacidade de resistência dos tecidos. Normalmente, o atleta consegue identificar o movimento que deu origem à sua sintomatologia. Alguns exemplos destes tipos de lesões são as entorses, as contusões e as ruturas.
- Lesões microtraumáticas (ou de *overuse*): são consequência da aplicação de forças cuja intensidade é menor do que a resistência dos tecidos. Assim, mediante a contínua exposição ao microtrauma ocorre lesão tecidual. O seu quadro sintomático é de instalação gradual, sendo difícil situar temporalmente o surgimento das queixas. Alguns exemplos são o cotovelo de tenista e o ombro do nadador (10).

Relativamente ao seu padrão temporal, as lesões podem ser agrupadas em duas grandes categorias:

- As lesões agudas ocorrem após um macrotraumatismo. Caracterizam-se por uma instalação súbita dos sinais cardinais inflamatórios (dor, calor, rubor, tumor), resultando em incapacidade/limitação funcional das estruturas afetadas. Resolvem completamente em menos de 3 meses.
- As lesões crónicas definem-se pela manutenção dos sinais e/ou sintomas, sem alívio completo, por um período mínimo de três meses. No entanto, como qualquer patologia crónica, podem ter períodos de agudização que despoletam uma resposta inflamatória semelhante às lesões agudas, pelo que a história clínica é fundamental para uma correta distinção entre o carácter agudo ou crónico destas patologias (10).

No que diz respeito à sua severidade, podem ser classificadas em 3 graus:

- Lesões minor: Na maioria das vezes não obrigam à paragem do atleta.
- Lesões moderadas: Obrigam à paragem do atleta por um tempo reduzido e necessitam de tratamento dirigido à lesão.
- Lesões major: Implicam uma paragem da atividade desportiva durante um maior período de tempo, com necessidade de tratamento adequado para a patologia em questão (10).

É importante realçar que, apesar de ser necessário cessar a atividade desportiva competitiva, o atleta deve manter sempre algum grau de atividade física.

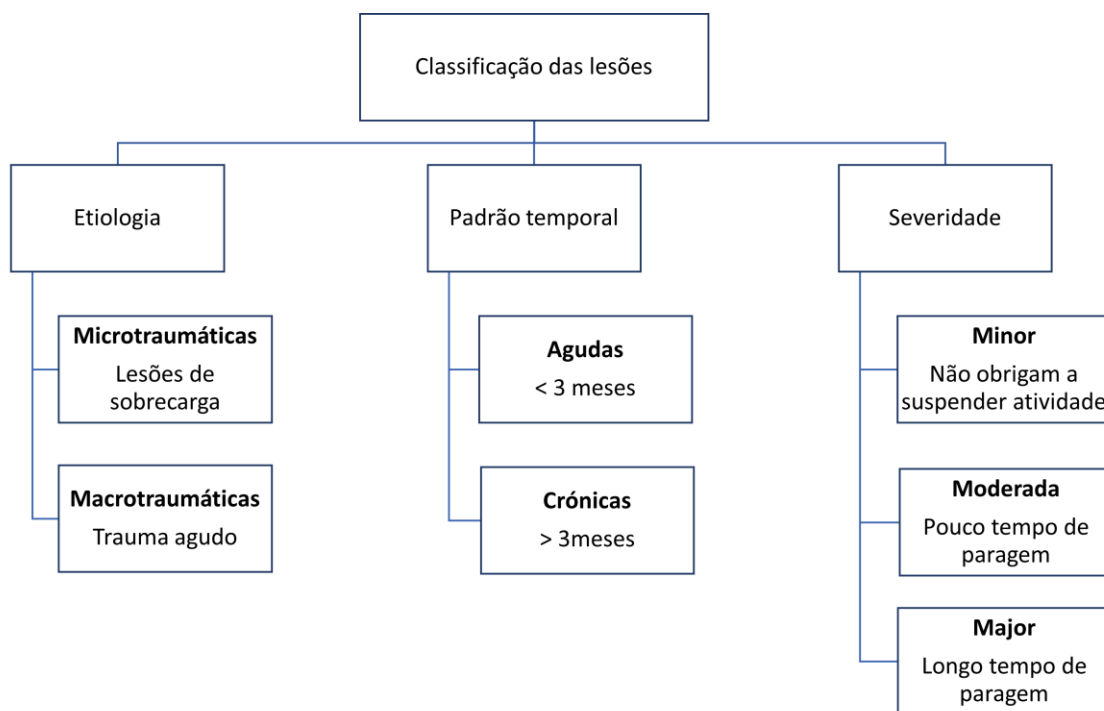


Figura 4 - Esquema-resumo das diversas classificações das lesões de tecidos moles [baseado no Manual Traumatologia no Desporto (10)]

Fatores de risco envolvidos nas lesões

A forma mais custo-efetiva de evitar a incidência e recorrência de lesões é através da adoção de estratégias eficazes ao nível da prevenção primária. Para que isso seja possível, é necessário conhecer detalhadamente a sequência causal que leva à lesão e identificar grupos de risco. Com esse objetivo, Williem et al, desenvolveram um modelo etiológico da lesão desportiva que identifica a importância de dois grandes grupos de fatores para o surgimento da lesão:

- Fatores intrínsecos: são aqueles que são inerentes ao atleta. Dentro deste grupo, podem subclassificar-se em potencialmente modificáveis (como são o caso de fatores psicossociais e condição física basal do atleta) e não modificáveis (ex: idade e antecedente pessoal de lesão).
- Fatores extrínsecos: São variáveis externas ao atleta. Também podem ser modificáveis, como é exemplo o nível nutricional adequado do atleta, ou não modificáveis, como sejam as condições atmosféricas, instalações e material desportivo.

Estas variáveis interagem entre si para modificar o risco individual de lesão, seja para potenciar a lesão, ou para diminuir a probabilidade da sua ocorrência. Uma das grandes

vantagens deste modelo é a sua ciclicidade (considerando que os atletas podem estar expostos múltiplas vezes aos mesmos fatores) e a abrangência dos possíveis resultados decorrentes da exposição do atleta aos fatores de risco: pode existir lesão com ou sem recuperação do atleta e, mesmo não existindo lesão, tem em conta os processos de adaptação tecidual à carga que foi aplicada aos tecidos (11).

Tendo em conta o objetivo desta monografia, interessa considerar a participação dos AINEs na prevenção secundária das lesões, como parte de uma estratégia multimodal para um correto tratamento, bem como na prevenção terciária, enquanto coadjuvantes para potenciar uma melhor reabilitação dos segmentos anatómicos afetados.

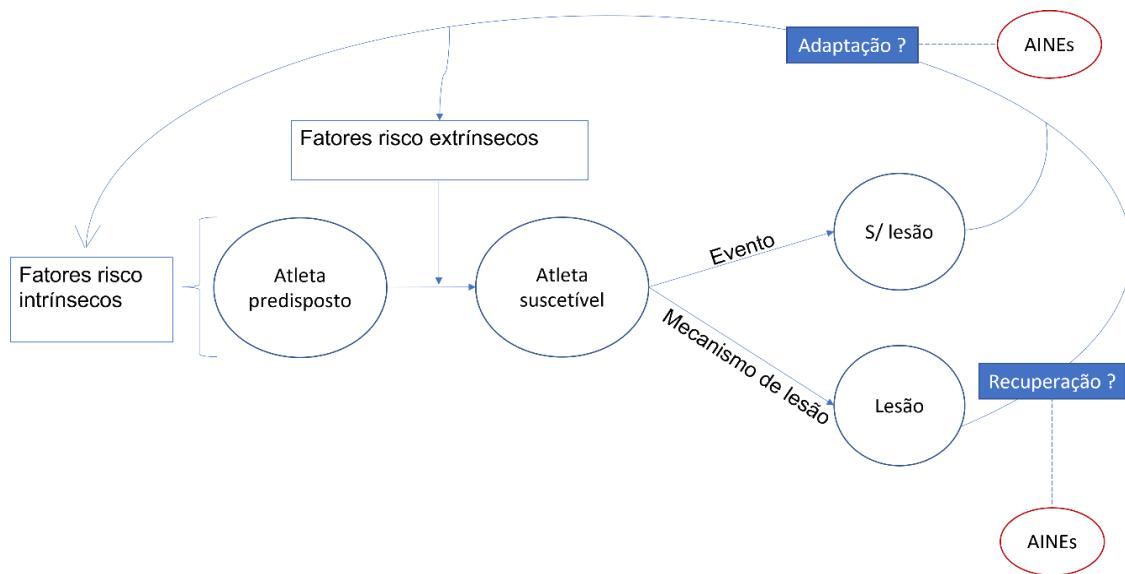


Figura 5 - Modelo etiológico das lesões desportivas e a intervenção dos AINEs neste ciclo [Adaptado de A Dynamic Model of Etiology in Sport Injury: The Recursive Nature of Risk and Causation (11)]

Abordagem inicial à lesão de tecidos moles

Na sua fase aguda é crucial uma abordagem diagnóstica e terapêutica o mais rápida e eficaz possível, visto que a evidência científica sugere que aqueles que recebem um tratamento adequado nas primeiras 48 horas de lesão têm um melhor prognóstico quando comparados com os indivíduos que não recebem tratamento (12). A abordagem inicial à lesão consiste numa estratégia multimodal que assenta, maioritariamente, em medidas não farmacológicas que se encontram plasmadas no acrónimo PEACE AND LOVE (13). Em muitas situações é necessário fazer um controlo apropriado da dor através da escolha do agente analgésico mais apropriado às características da lesão e do indivíduo, sendo que, na maioria das situações, a escolha recai sobre um AINE. É importante referir o papel essencial da crioterapia que se encontra destacado em outros acrónimos de gestão inicial da lesão

como são os casos do RICE ou PRICE. Apesar de não ser mencionado no PEACE and LOVE, a aplicação local de gelo tem todo o benefício enquanto agente analgésico e como forma de reduzir o dano tecidual.

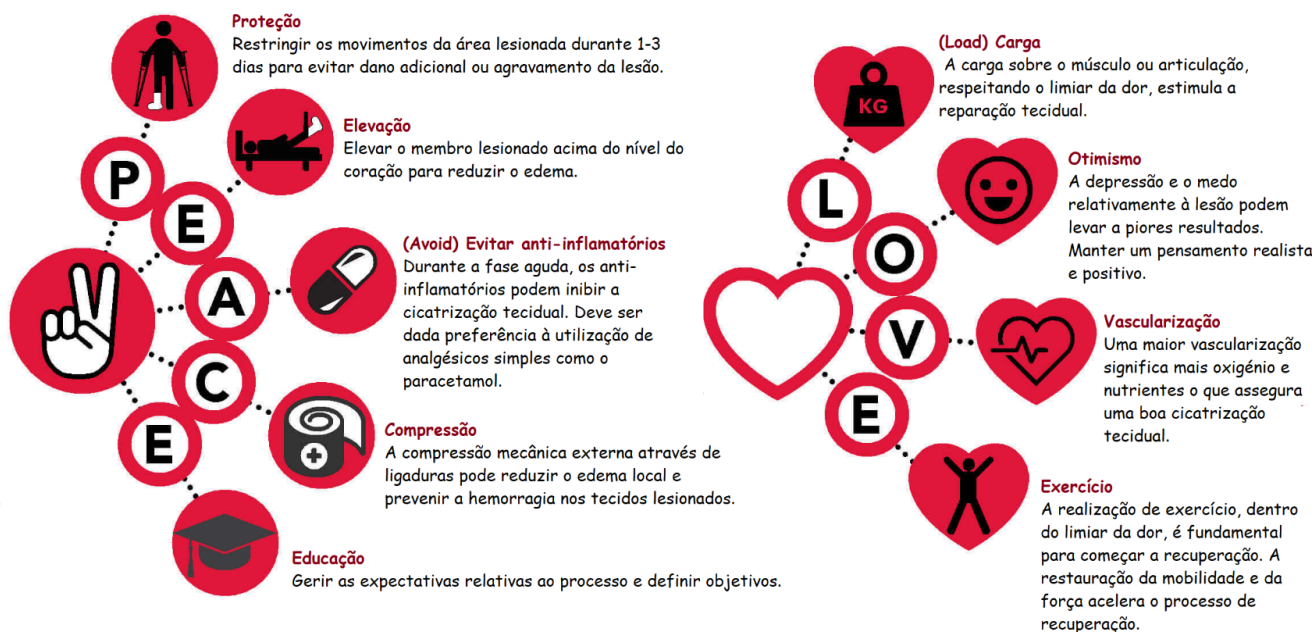


Figura 6 - Abordagem inicial às lesões de tecidos moles [Adaptado de PEACE AND LOVE FOR SOFT TISSUE INJURIES, Achilles Healers Sports Therapy (14)]

Patofisiologia da dor musculoesquelética

A dor é uma resposta neurofisiológica complexa cujo mecanismo todavia não é totalmente conhecido. Como todas as experiências subjetivas, a dor é muito difícil de caracterizar, sendo passível de ser modulada com base em experiências passadas ou expectativas pessoais.

Tudo começa com a nociceção que, por definição, é a receção, transmissão e processamento dos estímulos nódicos, tendo como função alertar o cérebro para um estímulo interpretado como danoso ou potencialmente danoso. A porta de entrada deste sistema são os nociceptores primários, recetores periféricos de terminações nervosas livres, que estão presentes em todas as partes do corpo, à exceção do cérebro. Estes são polimodais, isto é, respondem a vários estímulos mecânicos, térmicos e químicos e podem ser constituídos por de fibras C (não mielinizadas) ou Aδ (mielinizadas).

É importante compreender estes mecanismos para perceber a utilidade dos anti-inflamatórios não esteróides como agentes analgésicos. O processo inflamatório é doloroso

devido à liberação de substâncias químicas, como são exemplos: bradicinina, serotonina, adenosina trifosfato, íons hidrogênio e a prostaglandina E₂. Sendo a prostaglandina E₂ um dos prostanoides envolvidos neste processo, com capacidade de sensibilização dos nociceptores primários é fácil perceber que a propriedade anti-inflamatória destes fármacos irá funcionar, concomitantemente, com a sua função analgésica.

Estes nociceptores periféricos sinapsam com os nociceptores secundários no corno dorsal da medula, sinapse essa altamente modulável por aferências periféricas e corticais descendentes (inibitórias ou facilitadoras). A partir desse ponto, são conduzidos para centros cerebrais onde o estímulo será comparado com uma representação mental do perigo percebido pelo encéfalo. É através da comparação entre estes dois inputs (estímulo nociceptivo e representação mental do perigo) que o encéfalo irá decidir se facilitará a transmissão do estímulo doloroso ou, se por outro lado, irá inibi-lo. Assim, o cérebro é que decide, mediante a sua interpretação cerebral do estímulo, se quer ou não agir. É por isso que, atualmente, a dor é encarada como um mecanismo de proteção cerebral e não como um marcador de lesão, visto tratar-se de um mecanismo consciente (15).

A nível central, as prostaglandinas também tem ação na condução do estímulo nervoso na medula espinal, pelo que, os AINEs também atuam a esse nível.

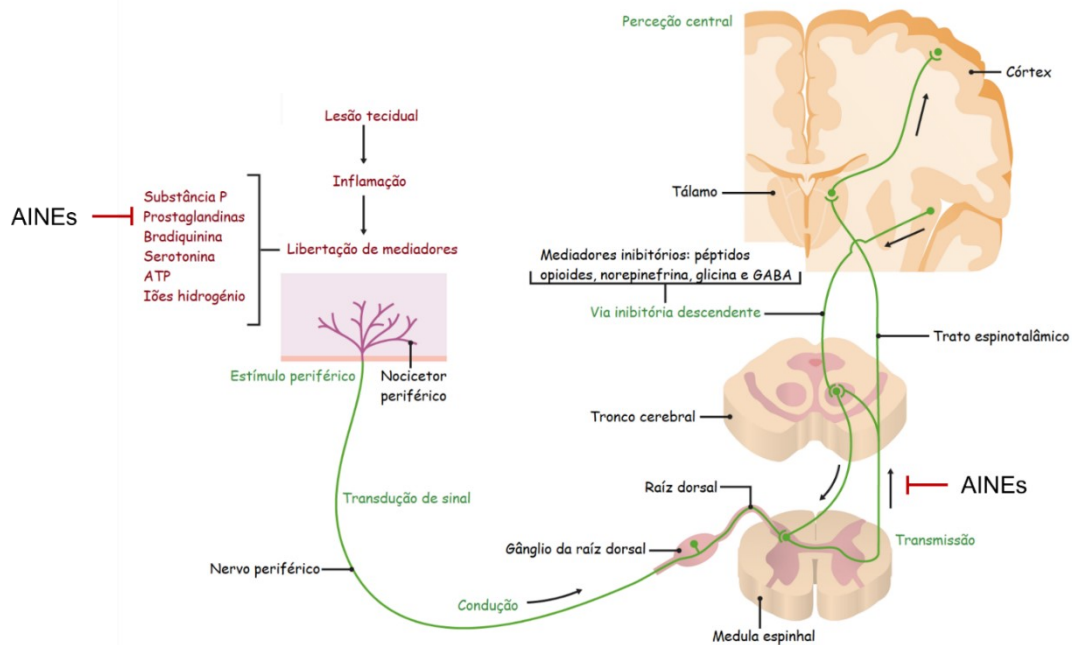


Figura 7 - Representação da via nociceptiva e os locais de atuação dos AINEs [Baseado numa representação esquemática presente na plataforma Lecturio (16)]

Lesões musculares

Enquadramento

Em contexto desportivo, as lesões musculares representam entre 10 a 55% de todas as lesões musculoesqueléticas (15). Os músculos biarticulares (ex: gastrocnémios e isquiotibiais) têm mais predisposição para a lesão devido ao maior grau de coordenação inter e intramusculares necessários para a realização de movimentos. A imagem abaixo serve para fazer uma breve revisão da constituição do músculo esquelético, que por ser sobejamente conhecida, opta-se por não aprofundar neste capítulo.

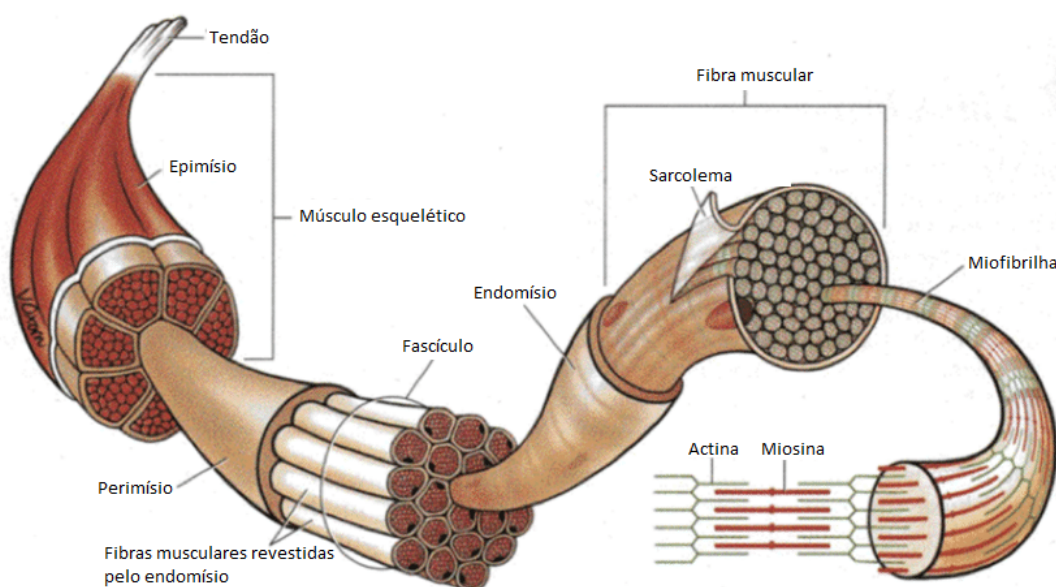


Figura 8 - Estrutura do músculo esquelético [Adaptado de Seaborne RAE. The Role of DNA Methylation in the Regulation of Skeletal Muscle Atrophy, Hypertrophy and Epigenetic Memory (17)]

Diagnóstico das lesões musculares

O diagnóstico das lesões musculares deve ser, fundamentalmente, baseado na história clínica (circunstâncias em que ocorreu o evento, sintomatologia associada, antecedentes pessoais) e num bom exame físico (com realização de inspeção do local afetado, palpação da área lesionada, comparação bilateral entre membros e avaliação funcional das estruturas lesionadas). Um exame de imagem nas primeiras 24-48h após a lesão, nomeadamente a ecografia, pode trazer informação útil para, em caso de dúvida, confirmar o diagnóstico. É importante referir que um exame, por si só, não é suficientemente sensível para determinar a presença de lesão e que a utilização deste meio

complementar de diagnóstico e terapêutica tem algum grau de incerteza associado, como são exemplos a existência de edema ou hematoma, que pode dificultar a avaliação da lesão e o facto de ser extremamente operador-dependente.

Classificação das lesões musculares

As lesões musculares são um grupo de patologias que afetam músculos de dimensões e formatos diferentes, com organizações anatómica e funcional complexas. A sua catalogação é fundamental para uniformizar a terminologia médica, de modo a criar bases científicas para o correto diagnóstico e tratamento destas condições clínicas. Ao longo do tempo, foram elaboradas classificações baseadas em diferentes critérios como achados ao exame objetivo, resultados de exames imagiológicos ou a conjugação de ambos. A classificação que melhor distingue os diferentes tipos de lesões musculares e os seus prognósticos e tratamentos é a classificação de Munique, que se encontra esquematizada na tabela abaixo.

Tabela 4 - Classificação de Munique para as lesões musculares [Adaptado de Mueller-Wohlfaht HW et al, Terminology and classification of muscle injuries in sport: The Munich consensus statement (18)]

Lesões musculares indiretas	Funcionais	Tipo 1	A Distúrbio muscular induzido pela fadiga
		Distúrbio muscular relacionado com o esforço excessivo	B Delayed Onset of muscle soreness
		Tipo 2	A Distúrbio muscular relacionado com a coluna vertebral
		Distúrbio muscular de origem neuromuscular	B Distúrbio muscular relacionado com o músculo
	Estruturais	Tipo 3	A Menor
		Rutura muscular parcial	B Moderada
Lesões musculares diretas	Contusões	Tipo 4 Rutura sub(total)	
	Lacerações		

Essa classificação distingue dois grandes grupos: as lesões musculares indiretas e as lesões musculares diretas.

O primeiro grupo é causado por forças internas aplicadas sobre o músculo, enquanto o segundo grupo é causado por forças externas. As lesões indiretas dividem-se em funcionais e estruturais, consoante exista ou não evidência macroscópica de lesão (16).

As lesões musculares indiretas funcionais dividem-se em dois tipos:

Tipo 1: Distúrbio muscular relacionado com o esforço excessivo

Subclasse A: Distúrbio muscular induzido pela fadiga

Dentro deste grupo enquadra-se o *Exercise Induced Muscle Injury* (EIMD). O EIMD deve-se a danos na estrutura muscular a nível microscópico (nomeadamente na linha Z e nas miofibras) resultantes de contrações excêntricas dos músculos. Ocorre com frequência em treinos de alta intensidade com uma carga mecânica à qual o indivíduo não está habituado.

O quadro clínico caracteriza-se por dor e diminuição da força muscular, sendo que essa sintomatologia pode estar presente logo após a lesão e até aos 14 dias subsequentes. Os mecanismos exatos ainda não foram esclarecidos, mas pensa-se que será induzida por dois mecanismos: numa primeira fase, existe afetação da estrutura do tecido muscular, nomeadamente desintegração do sarcolema e dano no aparelho contrátil. O aumento da permeabilidade da membrana leva ao extravasamento de enzimas específicas do músculo para a corrente sanguínea. O dano secundário é iniciado através de uma resposta inflamatória, com consequente migração de células inflamatória para a área lesionada, levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias.

A confirmação da lesão pode ser feita através da presença de marcadores de lesão muscular (mais concretamente a redução da força muscular após o exercício, elevação da creatina cinase (CK) e mioglobina plasmáticas, edema muscular e diminuição da amplitude de movimentos). Os AINEs, em doses altas, podem reduzir o EIMD e a dor muscular, mas também atenuam o processo adaptativo e não devem ser prescritos durante um longo período temporal (19).

Subclasse B: Miopatia do exercício (em inglês: *Delayed Onset of Muscle Soreness*)

A miopatia do exercício é um tipo particular de dor que se instala 24-72 horas após a lesão e que aparenta ser mais severa após treinos de alta intensidade, pouco frequentes e que envolvem contrações musculares excêntricas, sobretudo em grupos musculares não treinados. Em termos clínicos, caracteriza-se por dor que agrava com contração isométrica

e alivia com alongamentos; rigidez muscular; mialgias generalizadas e limitação da amplitude de movimentos das articulações adjacentes aos músculos lesionados. Podem complicar com ruturas musculares parciais (18).

Muitas teorias foram propostas para a etiologia desta miopatia: acumulação de ácido láctico, espasmo muscular, dano ao tecido conjuntivo, dano muscular, inflamação, teoria do efluxo enzimático. É provável que a sua verdadeira etiologia seja uma combinação de algumas destas teorias (20).

A miopatia do exercício (DOMS) pode ser encarado como a evolução do EIMD, correspondendo ao dano muscular inflamatório que ocorre secundariamente às lesões microscópicas do tecido muscular.

Neste tipo de lesão, os AINEs podem melhorar a dor muscular, mas não necessariamente a função muscular ou a performance desportiva. Para além disso, o seu uso por longos períodos de tempo pode ter efeitos prejudiciais na reparação muscular e na adaptação tecidual ao treino (20).

Tipo 2: Distúrbio muscular neuromuscular

Subclasse A: Distúrbio muscular relacionado com a coluna vertebral.

Sabe-se que a irritação de um trajeto nervoso pode causar o aumento do tónus do músculo-alvo dessa inervação. Estas lesões são clinicamente prevalentes, sendo o exemplo mais óbvio a lombalgia crónica, que é a patologia musculoesquelética mais frequente a nível mundial. O quadro clínico caracteriza-se por aumento do tónus muscular que provoca dor à mobilização e desaparece em repouso, apresentando reação de defesa ao estiramento muscular e dor à palpação. Contudo, um exame de imagem sem alterações não exclui esta lesão, podendo ser identificável um edema discreto entre o músculo e a sua fáscia.

Um exemplo prático destas lesões são as hérnias discais. Uma hérnia discal a nível de L₅/S₁ irá causar dor nos músculos isquiotibiais e nos gastrocnémios e limitação da flexibilidade, o que pode resultar ou mimetizar uma lesão muscular. Esta terminologia visa substituir o conceito de “dor referida” (18). Uma vez que esta lesão deriva de uma dor neuropática, os AINEs não são a escolha farmacológica adequada para este quadro.

Subclasse B: Distúrbio muscular relacionado com o músculo

Dentro desta categoria estão inseridas as câibras de esforço (*Exercise associated muscle cramps*- EAMC). São contrações involuntárias, dolorosas e espasmódicas do músculo esquelético que podem ocorrer durante ou após o exercício físico. O quadro clínico caracteriza-se por rigidez muscular devido a uma área circunscrita de aumento de tónus

muscular, manifestando-se como dor tipo cãibra que alivia com o alongamento. Embora a sua etiologia não esteja completamente esclarecida, pensa-se que possa ser atribuída à diminuição do *input* inibitório dos neurónios motores alfa. Este mecanismo provoca um ciclo de dor-contratura-dor que tem de ser frenado para a resolução do quadro.

O tratamento sintomático passa por um alongamento passivo do músculo contraturado, com vista a ajudar o músculo a relaxar. Associado a essa técnica, deve procurar-se corrigir alguns fatores sistémicos que se acreditam poderem predispor a esta situação, como são os casos da desidratação ou depleção de eletrólitos. Visto ser um quadro agudo auto-limitado, os AINEs não têm utilidade neste contexto (18).

Já as lesões musculares estruturais dividem-se em dois tipos:

Tipo 3: Rutura muscular parcial.

Subdivide-se em *minor* e moderada. Esta divisão tem em conta algumas variáveis como o diâmetro máximo da rutura, o envolvimento do perimísio, o prognóstico e tempo de paragem da competição (18).

Subclasse A: *Minor*

Rutura com diâmetro máximo inferior a um fascículo muscular. Não envolve o perimísio nem a fáscia, tem um bom prognóstico e o tempo de paragem da atividade desportiva é de cerca de 16 dias. A experiência clínica sugere que as ruturas musculares parciais, normalmente, cicatrizam sem complicações. O quadro clínico é definido pela instalação súbita de dor forte, tipo agulha ou facada, bem localizada e que agrava com o alongamento do músculo. Pode ser possível palpar defeito na estrutura das fibras musculares (18).

Subclasse B: Moderada

Rutura muscular com diâmetro máximo superior ao fascículo muscular. O quadro clínico é bastante semelhante à rutura parcial *minor*, com maior probabilidade de formação de hematoma e lesão miofascial e com possível queda do atleta. Podem cursar com afetação do perimísio externo, que é um indicador de pior prognóstico, visto que esta estrutura faz uma barreira intramuscular que ajuda a delimitar a hemorragia. A sua cicatrização pode ser complicada com a formação de cicatriz fibrótica. Normalmente, obrigam a um tempo de paragem médio de 5-6 semanas (18).

Tipo 4: Rutura sub(total) com rotura muscular completa ou subtotal ou lesão de avulsão tendinosa.

As ruturas musculares mais comuns são as subtotais, sendo incluídas também nesta categoria as avulsões tendinosas, uma vez que significam uma rutura da inserção muscular. A clínica é caracterizada por um defeito palpável a nível muscular, hematoma, retração muscular, dor com a mobilização e perda de função de localização, mais frequente na junção miotendinosa. O atleta experiencia uma instalação súbita de dor de grande intensidade e a queda é muito frequente. As localizações mais frequentes são:

- Membro superior: grande peitoral e braquial;
- Membro inferior: reto femoral proximal, os isquiotibiais proximais, o adutor longo proximal e o semitendíneo distal.

Nos exames de imagem pode ser possível detetar uma descontinuidade subtotal ou completa do músculo/tendão, com possível retração tendinosa com lesão da fáscia e hematoma intermuscular

As lesões diretas englobam as contusões e as lacerações.

As lesões indiretas (lacerações e contusões) são causadas por forças externas, como por exemplo, um golpe direto do joelho do oponente no reto femoral. Resultam em hemorragia (difusa ou circunscrita) que desloca ou comprime a fibra muscular, causando dor e perda de movimento. A sua severidade depende, sobretudo, da força de impacto e do nível de contração muscular no momento da lesão, entre outros fatores. Podem ser classificadas em ligeiras, moderadas e severas. A cicatrização respeita as 3 fases que serão abordadas posteriormente neste trabalho. Nesta categoria das contusões estão inseridas as *Impact induced muscle damage* (IIMD) que resultam da colisão com os adversários ou com a superfície de jogo (21).

As lacerações são relativamente comuns e são lesões abertas, contrariamente a todas as anteriores. Por isso, o seu tratamento é cirúrgico em vez de conservador e têm um tempo de recuperação mais curto, menos probabilidade de formação de cicatriz fibrótica, um maior retorno à força muscular basal e menos incidência de formação de hematoma.

Complicações das lesões musculares

A complicação aguda mais significativa deste tipo de lesões é a síndrome compartimental, desencadeada pela compressão dos hematomas intramusculares sobre as estruturas vasculares e nervosas. Esta complicação ocorre mais frequentemente nas contusões musculares com afetação das fibras musculares profundas do músculo, quando

estas são comprimidas contra a estrutura óssea. A longo prazo, outras complicações poderão surgir como são o caso da fibrose muscular, défices de mobilidade ou miosite ossificante.(10,15,22)

Lesões ligamentares

Enquadramento

As lesões ligamentares são casos muito frequentes em serviços de urgência ou cuidados de saúde primários e provocam um impacto muito significativo em termos de saúde. Para se ter uma ideia, anualmente, nos Estados Unidos da América, ocorrem cerca de 17 milhões de lesões ligamentares por ano, o que se traduz num custo de cerca de 40 mil milhões de dólares. (23) Entre as lesões mais comuns encontram-se as lesões do complexo ligamentar lateral do tornozelo e lesões ligamentares no joelho. Para recordar a anatomia do ligamento, a figura abaixo pode ser consultada.

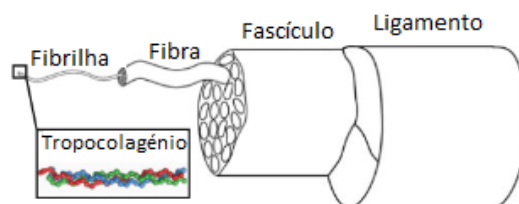


Figura 9 - Estrutura do ligamento [Adaptado de Lim WL et al, Current Progress in Tendon and Ligament Tissue Engineering. Tissue Eng Regen Med (24)]

Classificação das lesões ligamentares

As lesões ligamentares ocorrem quando um ligamento é submetido a uma carga excessiva e, normalmente, envolvem uma disrupção parcial ou completa dos ligamentos. A carga rápida produz mais lesão intraligamentar e a carga lenta lesão na interface ligamento-osso. (22,24) As lesões ligamentares variam desde lesões moderadas, com a rutura de apenas algumas fibras, a lesões graves, com rutura total do ligamento que pode conduzir a instabilidade articular. As lesões ligamentares estão divididas em 3 graus:

- Grau I: O ligamento foi estirado, mas ainda está intacto. A hemorragia é mínima e provoca dor moderada e edema, mas sem instabilidade articular.

- Grau II: Envolve uma rutura parcial do ligamento, hemorragia moderada, dor mais severa e edema e instabilidade na marcha.
- Grau III: Rutura completa do ligamento, resultando numa dor severa, hemorragia extensa e edema. O atleta normalmente não consegue apoiar-se nesse membro. (15).

O tratamento para os graus I e II tem como objetivo promover a reparação tecidual, prevenir a rigidez articular, proteger contra dano adicional e fortalecer os músculos para conferir mais estabilidade à articulação. A entorse de grau III pode ser tratada de forma conservadora ou cirúrgica (15).

Uma revisão recente da literatura em lesões ligamentares do tornozelo demonstrou um período de pelo menos 6 semanas a 3 meses antes da cicatrização do ligamento estar completa. Desde as 6 semanas após a lesão até ao ano, 31% dos indivíduos continuaram a ter laxidão mecânica objetivável e sensação de instabilidade articular. Assim sendo, a proteção para o retorno à atividade desportiva é importante por causa do risco moderado de recidiva de lesão. (15)

Tabela 5 – Quadro resumo da classificação das lesões ligamentares [Brukner & Khan's Clinical Sports Medicine (15)]

Graus	Descrição
I	O ligamento foi estirado mas ainda está intacto. A hemorragia é mínima e provoca dor moderada e edema, mas sem instabilidade articular.
II	Envolve uma rutura parcial do ligamento, hemorragia moderada, dor mais severa e edema e instabilidade na marcha.
III	Rutura completa do ligamento resultando numa dor severa, hemorragia extensa e edema. O atleta normalmente não consegue apoiar-se nesse membro.

Complicações das lesões ligamentares

As complicações destas lesões incluem dano condral, dor e edema intermitente, instabilidade mecânica e rigidez articular. (25)

Processo Cicatricial

A cicatrização é um processo celular e imunológico complexo e dinâmico constituído por 3 fases sequenciais (fase inflamatória, fase proliferativa e fase remodelativa) e interdependentes, cujo objetivo final é a correta reparação e regeneração tecidual. Cada uma das fases anteriormente mencionadas tem *timings* diferentes e envolve processos distintos, como será abordado adiante. Visto que a fase inflamatória é comum tanto ao músculo

esquelético como ao ligamento, esta será abordada para os dois tipos de tecidos e as fases proliferativa e de remodelação serão abordadas de forma individualizada.

Fase inflamatória

Segundo perspectivas passadas, a interrupção da inflamação seria benéfica, dado que permitiria aos pacientes um retorno mais rápido e eficaz à sua vida diária. Atualmente, a evidência científica já não corrobora essa abordagem, sendo cada vez mais reconhecido o papel crucial do processo inflamatório para uma correta reparação e regeneração dos tecidos do aparelho musculoesquelético. A importância do processo inflamatório pode ser traduzido pela frase “Pode existir inflamação sem cicatrização, mas não cicatrização sem inflamação” que consta num dos artigos publicados por Leadbetter E. A., et al (26).

Macroscopicamente, traduz-se pelos 4 sinais cardinais da inflamação (dor, tumor, calor, rubor), causando uma limitação ou incapacidade funcional da estrutura afetada, que será tanto mais evidente quanto maior for a gravidade ou extensão da lesão.

Do ponto de vista microscópico existe uma lesão vascular com ativação das plaquetas que vão tentar estancar a hemorragia e a produção de mediadores inflamatórios que aumentam o fluxo sanguíneo local, permeabilidade vascular e a migração de células inflamatórias (sobretudo polimorfonucleares) para a área lesionada. A introdução de células inflamatórias nas áreas afetadas, nomeadamente macrófagos, promove a remoção das células necróticas através do processo de fagocitose. As células inflamatórias, plaquetas e matriz extracelular produzem diversos mediadores inflamatórios como bFGF, IL-6, PDGF e VEGF. Os quais irão contribuir como fatores quimiotáticos, mas também na estimulação de processos essenciais como angiogénese, quimiotaxia, remoção de células necróticas e diferenciação celular (12,27–29).

O processo inflamatório patológico inicia-se quando a fase inflamatória aguda não consegue restaurar o estado fisiológico do tecido. Os neutrófilos presentes na resposta aguda são substituídos por macrófagos, linfócitos e fibroblastos. Na inflamação crónica, persiste o dano ocorre ao tecido conectivo, resultando na necrose e fibrose tecidual. Os mecanismos de dor subjacentes a este estado inflamatório encontram-se explicados no esquema a seguir apresentado.

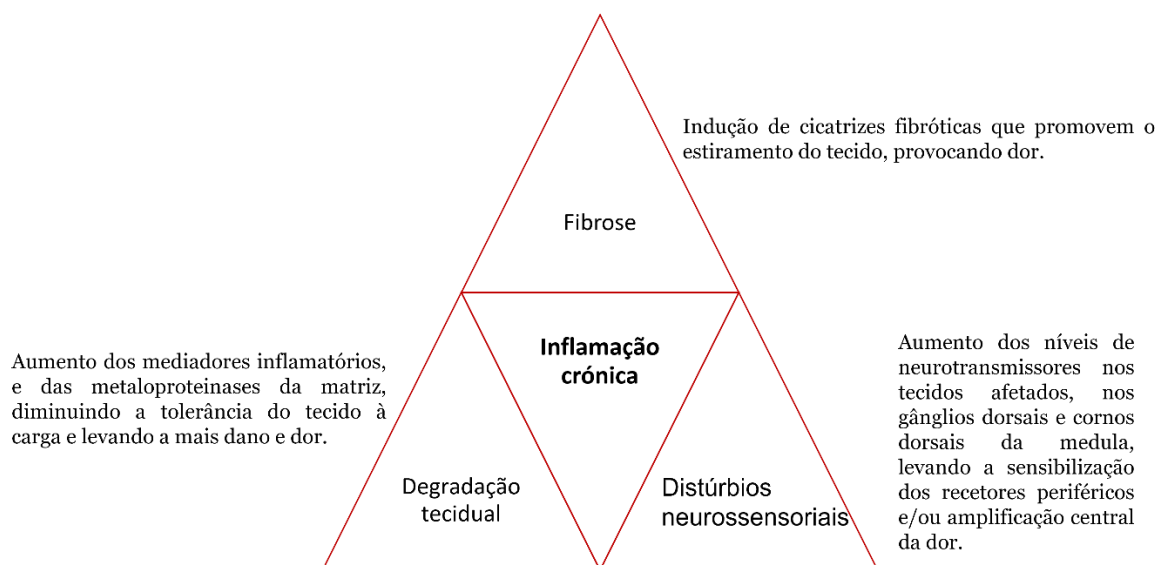


Figura 10 - Etiologias da dor inflamatória crônica (Baseado em “Musculoskeletal Pain – IASP” (30))

Fases proliferativa e remodelativa musculares

A fase proliferativa só se inicia após a remoção de todos os restos celulares necróticos por parte dos macrófagos. No músculo, as principais intervenientes neste processo são as células satélites, consideradas como as células estaminais musculares. Estas encontram-se num estado quiescente entre o sarcolema e a lâmina basal até que ocorram estímulos que as façam progredir no seu ciclo celular (ex: contrações musculares fortes, dano muscular, agentes farmacológicos e/ou processos inflamatórios). Para manter a sua reserva celular, estas células sofrem 2 tipos de divisões: uma divisão simétrica, com formação de dois mioblastos, ou divisão assimétrica, com formação de um mioblasto e uma célula satélite, tal como ilustrado na figura 6 garantindo dessa forma a capacidade regenerativa muscular (31,32).

Já na fase remodelativa, contrariamente à fase anterior, o ambiente do músculo torna-se predominantemente anti-inflamatório. Os miócitos perdem as suas membranas e fundem-se para formar miotubos imaturos que, após maturação e hipertrofia, aumentam de tamanho, ganham capacidade funcional e adquirem a capacidade de síntese de proteínas específicas do músculo, as quais são importantes para as suas propriedades contráteis. Existe uma maior atividade de fibroblastos com risco de formação de um tecido fibrótico denso, o que contribui para diminuir as características viscoelásticas do músculo e para uma recuperação funcional deficiente. (32)

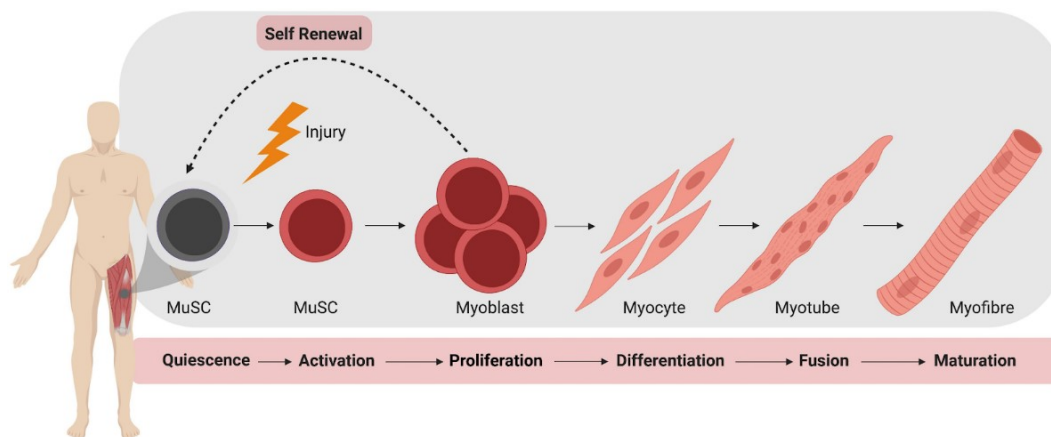


Figura 11 - Regeneração muscular mediada pelas células satélite [Extraído de Nguyen JH et al, The Microenvironment Is a Critical Regulator of Muscle Stem Cell Activation and Proliferation (32)]

Fases proliferativa e remodelativa ligamentares

A fase proliferativa é caracterizada pela expansão da matriz extracelular, aumento da celularidade, nomeadamente dos fibroblastos e deposição de tecido fibrovascular. Visto que a síntese de colagénio é muito dependente de oxigénio, a formação inicial da cicatriz tem que ser acompanhada por uma boa capacidade de angiogénese, apoiada por fatores como VEGF e bFGF. Quando comparado com um ligamento normal, o tecido inicialmente formado consiste num tecido mais vascularizado com mais adipócitos, fibroblastos e células inflamatórias. Com o passar do tempo, o colagénio torna-se alinhado ao longo do eixo do ligamento, no entanto, as fibras de colagénio formadas são anormais e mais pequenas em diâmetro do que o tecido ligamentar (23).

A remodelação tem início algumas semanas após a lesão e sobrepõe-se à fase proliferativa. É caracterizada por uma diminuição gradual da celularidade e da vascularização, com as collagenases a substituírem o colagénio tipo III por colagénio do tipo I, o qual possui mais força tênsil. Este tecido, recém-formado, todavia não possui as propriedades bioquímicas e biomecânicas do tecido ligamentar nativo e ao longo de meses/anos persiste o processo de síntese e turnover, permitindo uma melhoria funcional contínua (23).

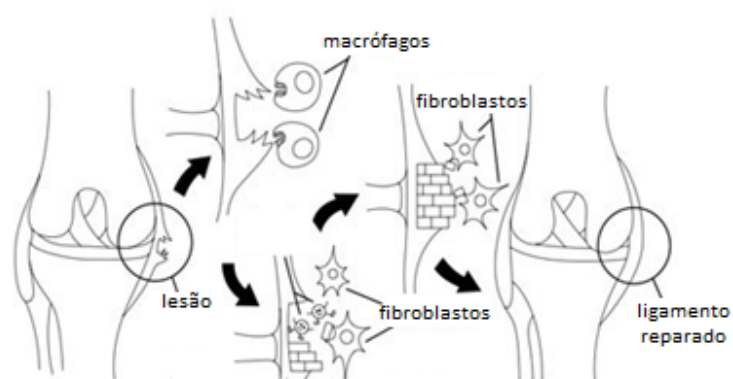


Figura 12 - Reparação ligamentar mediada pelos fibroblastos. [Adaptado de The Ligament Injury-Osteoarthritis Connection: The Role of Prolotherapy in Ligament Repair and the Prevention of Osteoarthritis (26)]

Benefícios e malefícios dos Anti-inflamatórios não esteroides

Na parte inicial, serão abordados alguns efeitos positivos e negativos dos anti-inflamatórios não esteroides comuns aos músculos e ligamentos. Posteriormente, dada a especificidade das fases de proliferação e maturação de cada um dos tecidos, serão explorados os aspectos positivos e negativos de forma individualizada.

Gerais

Benefícios

O processo cicatricial é um processo complexo e dinâmico que, pela importância que assume no nosso organismo goza da propriedade de redundância. Isto significa que, para além da via tradicional das prostaglandinas, o processo reparativo pode ser encetado por outros fatores como, por exemplo, o PDGF. Assim, existe uma hipótese encontrada na bibliografia que defende que a supressão da fase inflamatória pelos AINEs pode trazer efeitos benéficos ao limitar consequências negativas a ela inerentes (ex: dano tecidual adicional ou experiência dolorosa) sem prejudicar a cicatrização tecidual dos tecidos moles (33).

O curto período bioativo dos mediadores envolvidos neste processo permite a sua cessação de uma forma tão célere como o seu início. No entanto, quando isto não se verifica, um período inflamatório exacerbado pode conduzir ao edema, anoxia e necrotização do tecido lesionado e da região adjacente com possibilidade de evolução para cronicidade (34). Pode existir um efeito benéfico na utilização de AINEs após a conclusão dos processos mediados por macrófagos (48-72 horas após a lesão), o que permitiria reduzir o edema sem afetar a proliferação das células satélite, dos fibroblastos, miotubos, regeneração capilar ou subsequente força tênsil ou contrátil do tecido (34,35).

Outra vantagem dos AINEs é a inibição da infiltração de neutrófilos para a área da lesão, visto que, estudos recentes sugerem que estes polimorfonucleares são dispensáveis no processo regenerativo, com a agravante de produzirem radicais livres capazes de induzir dano tecidual adicional (36).

No que concerne à sintomatologia da pessoa, a maioria dos estudos analisados atesta a eficácia (teoricamente expectável) dos AINEs na melhoria de parâmetros como dor e edema, através de mecanismos já explorados anteriormente.

Já no que se refere à prevenção terciária da lesão (fase de reabilitação) estes fármacos, para além de permitem uma adequada gestão da dor e possibilitam a carga

precoce sobre o membro afetado. Isto permite minimizar a atrofia tecidual que possa advir de um período de imobilização prolongado e minimizar o tempo de recuperação (34,35).

Malefícios

Em primeiro lugar, e como consequência indissociável da utilização de AINEs, encontram-se os efeitos adversos anteriormente explorados neste trabalho (1,2,37,38), bem como as suas potenciais interações medicamentosas com outras classes farmacológicas como, por exemplo, anticoagulantes e anti-hipertensivos (39).

Os AINEs podem aumentar a extensão da lesão inicial por diversos mecanismos, a saber:

- Interferência com o processo natural de cicatrização tecidual, nomeadamente o atraso que provocam no processo de cicatrização (12,36,37). Aqui inclui-se o efeito inibitório que têm sobre os macrófagos cuja ação é essencial para o sucesso reparativo;
- Pelo efeito antitrombótico que possuem, com o potencial de agravarem a hemorragia inicial (12);
- Por aumentarem a síntese de leucotrienos, devido ao aumento da atividade da via da lipoxigenase. Estes compostos, assim como as espécies reativas de oxigénio, irão contribuir para aumentar o dano inicial e por provocarem dano, *de novo*, em tecidos saudáveis (38);

Quanto à sintomatologia do doente, apesar da maioria dos artigos recolhidos atestar a eficácia destes fármacos em parâmetros como a dor, edema e melhoria funcional do segmento afetado, também foi possível encontrar estudos clínicos nos quais os resultados sobre as mesmas variáveis apresentaram resultados insatisfatórios, como por exemplo, com o uso de ibuprofeno como iremos ver adiante neste trabalho.

É importante mencionar que os AINEs não têm indicação para serem utilizados como terapêutica única no tratamento das lesões musculoesqueléticas, mas sim como coadjuvantes de um esquema de fisioterapia personalizado ao utente e à lesão. Quando o uso deste tipo de fármacos é feito em regime de automedicação, o seu efeito analgésico pode levar a que a pessoa mobilize excessivamente o segmento afetado, resultando num tecido cicatricial de menor qualidade do que aquele que seria expectável caso existisse um adequado período de imobilização inicial (8).

Músculo esquelético

Benefícios

Para a construção desta subsecção foi possível recolher inúmeros estudos, sendo que a maioria abordou a utilização de inibidores não seletivos em lesões provocadas por contrações excêntricas musculares como são os casos da EIMD e da DOMS. Os estudos analisados avaliaram 3 variáveis principais relativamente aos efeitos que os AINEs exercem sobre as lesões musculares, a saber: intensidade da dor, marcadores de lesão muscular (bioquímicos e imagiológicos) e parâmetros funcionais musculares. Estes indicadores serão descritos com maior detalhe mais adiante à medida que forem sendo abordados.

Através da análise da bibliografia foi possível concluir que, o único efeito benéfico unânime na literatura foi a melhoria sintomática da dor em resposta à administração de anti-inflamatórios não esteroides. Esta variável foi avaliada através da aplicação de escalas visuais analógicas da dor. Vários são os fármacos que demonstraram eficácia analgésica em contexto de EIMD e DOMS: naproxeno (40,41), diclofenac (42), cetoprofeno (43), ibuprofeno (44), flurbiprofeno (45) e piroxicam (46). Para além dos AINEs não seletivos, o único estudo recolhido que abordou o efeito de um inibidor seletivo da COX-2, o celecoxib, também demonstrou eficácia na redução da dor associada ao DOMS.

Importa salientar que, apesar da esmagadora maioria dos estudos se reportar à utilização sistémica de AINEs, a utilização de formulações tópicas também apresenta resultados satisfatórios, como comprovou *Predel et al* que atestou a eficácia analgésica de adesivos transdérmicos de diclofenac para as lesões musculoesqueléticas. O efeito analgésico é máximo num período máximo de 3 dias de tratamento sem o perfil de efeitos adversos tão marcado, quando comparado com a forma oral destes fármacos (47).

Posto isto, uma vez que todos os fármacos utilizados demonstraram eficácia analgésica (sobretudo em contexto de EIMD e DOMS), pode concluir-se que esse efeito terapêutico é inerente à classe farmacológica e não apenas restrito a alguns dos fármacos dessa família. Presume-se que este efeito analgésico seja atribuível à inibição da síntese das prostaglandinas (nomeadamente a E2).

Para além do seu efeito analgésico, muitos dos artigos selecionados avaliaram o impacto dos AINEs na redução da severidade da lesão. Para avaliar essa relação foram utilizados indicadores de duas naturezas distintas:

- Marcadores serológicos, que se resumem a enzimas presentes no músculo e que extravasam para a corrente sanguínea após uma lesão muscular com disrupção do sarcolema. O único marcador mencionado em todos os artigos científicos é a creatina cinase

(CK). Este é mensurável através de uma amostra de sangue venoso e comparados com os seus níveis pré-lesão. Contudo, apesar de ser utilizado como tal, a CK aparenta ser um indicador quantitativo pouco específico para EIMD sendo que um nível aumentado pode não se correlacionar com o insucesso terapêutico dos AINEs (40).

- Sinais imagiológicos, nomeadamente com recurso à ressonância magnética. Como já foi referido, a maioria dos estudos relata lesões funcionais (EIMD e DOMS), nas quais não existe tradução imagiológica de dano macroestrutural. Assim, os achados imagiológicos que a maioria dos estudos utilizaram foram o tempo de relaxamento T2 e a área da secção transversal do músculo, sendo esses sinais indicadores da presença de lesão muscular e o seu aumento traduz agravamento do dano inicial. Utiliza-se o tempo de relaxamento T2, pelo facto de em estudos recentes esse parâmetro ser correlacionado com a presença de lesão e, concomitante, existência de um processo inflamatório em curso (40).

Em dois dos estudos recolhidos, o naproxeno mostrou reduzir o grau da lesão muscular, como comprovado pelo menor aumento da área de secção transversal do músculo e por um menor aumento do tempo de relaxamento em T2, comparativamente ao grupo placebo (40,41). No entanto, este efeito ainda é muito polémico, visto que muitos outros estudos não encontraram esta relação entre os anti-inflamatórios não esteroides e a redução do grau de severidade da lesão.

Outra variável que foi avaliada por alguns autores foi a melhoria de parâmetros funcionais musculares no período pós-lesão, mais concretamente a melhoria da força na fase aguda após a lesão. Este efeito foi relatado para o naproxeno e para o ibuprofeno, até ao 4º dia de lesão. Em relação ao piroxicam, a atenuação na perda de força apenas se registou no 1º dia após a lesão, tendo-se dissipado nas avaliações subsequentes. (40,44) O mecanismo pelo qual alguns AINEs atenuam a perda de força muscular nos primeiros dias após a lesão ainda é desconhecido. Alguns estudos defendem que este efeito é derivado do dano tecidual adicional derivado da inflamação. Já Hasson et al, mediante medições eletromiográficas, atribuiu essa recuperação de força a um aumento da ativação voluntária da unidade motora, devido aos efeitos analgésicos destes fármacos (44).

Em contexto desportivo, muitas vezes, os AINEs são utilizados para melhorar a performance dos atletas após a lesão. No entanto, há estudos que apontam para o facto dos AINEs, apesar dos seus efeitos benéficos anteriormente mencionados, não melhorarem o rendimento desportivo. É preciso desconstruir este dogma que se instalou no mundo desportivo, de modo a reduzir a utilização indevida deste tipo de fármacos (19).

Para além das suas valências no quadro de pós-lesão, os AINEs, em geral, podem também ser usados como uma estratégia profilática da ocorrência de miosite ossificante.

Esta complicação surge em lesões contusas das fibras musculares com consequente formação de um hematoma significativo. A toma de AINEs, em alta dose e por um período de tempo entre 7-14 dias, demonstrou prevenir esta complicação através de um mecanismo semelhante à proteção que confere à ossificação heterotópica no contexto pós-cirúrgico da artroplastia total da anca. Este efeito necessita, contudo, de ser comprovado por evidência científica mais robusta (35).

Apesar de não existir indicação médica para o uso profilático de AINEs como estratégia de prevenção de lesão, nem ser o âmbito desta dissertação, alguns dos estudos recolhidos e já mencionados neste trabalho avaliaram este aspeto de profilaxia, isto é, iniciar a toma de um AINE no período que antecede a lesão e manutenção da sua toma por um período após o dano muscular. Este tema é particularmente relevante no contexto desportivo porque é uma prática bastante comum entre atletas profissionais para a prevenção de EIMD e DOMS (48).

A título de curiosidade, deixa-se alguns dos achados encontrados na bibliografia. O ibuprofeno pode aumentar o número de macrófagos ED2 nos ratos (células associadas à reparação muscular), aumentar o conteúdo de células satélite e da sua ativação através da via de sinalização Nocth (45). Pode também potenciar um retorno mais precoce das células satélite e da matriz extracelular à sua expressão génica basal (39,45). Também Hansson et al, no grupo ao qual foi administrado ibuprofeno de forma profilática, concluíram que tinham menos 40 a 50% de dor muscular e uma menor diminuição na força excêntrica, concêntrica e isométrica nas primeiras 24 horas, quando comparado com os grupos de placebo e controlo (44).

Malefícios

A grande maioria dos estudos acompanharam a toma de anti-inflamatórios não esteroides durante cerca de 15 dias visto que, nessa janela temporal, reportaram uma recuperação total. Nos poucos estudos que acompanharam o processo de regeneração muscular durante um período de tempo mais prolongado (meses), os achados encontrados apontam no sentido de que os efeitos benéficos que possam ocorrer imediatamente após a lesão são anulados pelas suas consequências a longo prazo. Os estudos que abordam os efeitos prejudiciais dos AINEs a nível da regeneração muscular têm um foco particular a nível celular, nomeadamente na sua influência sobre os mecanismos envolvidos nas fases do processo de cicatrização tecidual, pelo que é dessa forma que será estruturado esta parte do trabalho.

A nível da fase inicial do processo inflamatório, um estudo realizado numa lesão do músculo tibial anterior de ratos reportou que o uso de piroxicam resultou num atraso no

infiltrado inflamatório, bem como uma inibição da degradação do tecido muscular necrótico e sua fagocitose pelos macrófagos. Por sua vez, também os inibidores seletivos da COX-2 demonstraram provocar um efeito inibitório sobre o processo cicatricial: um estudo em ratos com lacerações musculares e aos quais foi administrado NS-398, mostraram uma diminuição da resposta inflamatória, com uma menor infiltração de neutrófilos e macrófagos, sugerindo que o atraso na cicatrização muscular pode dever-se ao efeito inibitório sobre a cascata inflamatória (49,50).

Na fase proliferativa, estes fármacos parecem interferir com a atividade das células satélites: impedem a sua fusão, inibem a fusão dos mioblastos, atrasam a maturaçãomiotubular e a produção de actina e miosina. Todos estes efeitos provocam um atraso na regeneração de miotubos e aumentam a fibrose, o que irá ter consequências estruturais e funcionais. Alguns estudos procuraram avaliar estes efeitos e encontraram possíveis justificações para estas consequências adversas.

Liao et al, num estudo em culturas de células dos músculos gastrocnêmios de rato tratados com diferentes dosagens de ibuprofeno durante um período de 24 horas, concluíram que o fármaco diminuiu a expressão das proteínas p130cas e Crkl, proteínas essas que facilitam a migração das células musculares para os locais afetados (51). Outra explicação pode ser a diminuição da expressão de MyoD, um fator regulador da miogénese com um papel crucial no desenvolvimento e regeneração do músculo esquelético (52). Este efeito foi comprovado em lesões do sóleo de ratos com secção do tendão e que foram injetados com cetoprofeno durante 3 dias (52).

Também Mikkelsen e colegas, em humanos, num estudo no músculo vasto lateral com administração de indometacina intramuscular, concluíram, mediante análises histopatológicas, que o músculo lesionado registou uma diminuição de 50% no número de células satélite ativas, comparativamente ao músculo homónimo contralateral que não sofreu qualquer tipo de lesão (53). Verificou-se também uma redução da expressão de IGF-1 e da concentração local de prostaglandina E₂. Na perna contralateral houve um aumento da expressão de TNF-alfa e IL-1b, juntamente com um aumento de colagénio tipo I e tipo III. (54) Estes resultados podem indicar um efeito inibitório dos AINEs na inflamação pós EIMD e na expressão de colagénio (55).

Na fase remodelativa muscular, Zallin et al conduziram estudos *in vitro* com a utilização de indometacina e aspirina e verificaram que estes diminuíram a concentração de PGE₂, o que resultou numa fusão mais lenta dos mioblastos. Esse efeito foi revertido por administração de prostaglandina E₂ exógena, o que reforça a importância dessa prostaglandina neste passo do ciclo das células satélite (56). Já Trappe e colegas estudaram o efeito dos anti-inflamatórios não esteroides na síntese de actina e miosina. Os indivíduos aos quais foram dados ibuprofeno 1200 mg/dia (perOS) ou paracetamol 4g/dia mostraram

uma diminuição na síntese proteica 24 horas após o exercício. No grupo de controlo deste estudo verificou-se um aumento destas proteínas musculo específicas. O resultado deste estudo coincide com investigações em modelos de coelhos tratados com AINEs, os quais também mostraram um atraso na síntese proteica (39).

Em outro estudo foi demonstrado que piroxicam provoca um atraso na deposição de colagénio. Para além dos inibidores não seletivos, também a administração de fármacos inibidores seletivos da COX-2, como é o caso da NS-398 que provocou um aumento de fibrose, provavelmente atribuído a um maior nível de TGF- β . O aumento da fibrose compromete a regeneração das miofibras e aumenta a suscetibilidade a uma nova lesão (55).

Em termos de consequências funcionais, ratos geneticamente modificados para não expressarem COX-2, ou cuja enzima foi inibida, em análises histológicas e funcionais, demonstraram uma menor contratilidade dos músculos lesionados (55). Este facto está, provavelmente, associado ao aumento da fibrose e à diminuição da síntese das proteínas actina e miosina.

Para além do tecido muscular propriamente dito, é importante considerar que o tecido conjuntivo de suporte, nomeadamente o endomísio e perimísio, também sofrem um processo de remodelação bastante significativo e que uma correta reparação constitui um mecanismo de proteção contra recidiva de lesões. Apesar de não existirem estudos específicos sobre este tecido a nível muscular, outros estudos levados a cabo noutros tecido conjuntivos corporais revelaram que os AINEs não melhoraram o seu processo de cicatrização (53).

Ligamento

Benefícios

A cicatrização de ligamentos é um processo complexo, uma vez que a sua reparação requer, não só que o tecido readquira as suas características estruturais, como também as propriedades biomecânicas que garantam a estabilidade articular. (54)

Uma revisão publicada em 2014 e que incluiu diversos AINEs (diclofenac, flurbiprofeno, ceterolac, nimesulida, ibuprofeno, celecoxib, indometacina, piroxicam), os quais foram utilizados no contexto de entorse do tornozelo, realçou a eficácia de todos estes fármacos na dor e na diminuição do edema (57).

Num dos estudos mais citados nesta área intitulado "The Kapooka Ankle Sprain Study" avaliou-se o papel do piroxicam em entorses do tornozelo em recrutas do exército australiano. Foi verificado que os indivíduos tratados com AINE tinham menos dor e conseguiam retomar aos treinos mais rapidamente do que o grupo placebo. Efeito

semelhante foi demonstrado com o uso de ibuprofeno na mesma tipologia de lesão (58). Esta aparente “vantagem” efeito foi atribuída ao efeito analgésico destes fármacos, mas, como veremos na próxima subsecção dos malefícios, um regresso prematuro à atividade física sem um período inicial de imobilização pode ter consequências bastante adversas para a articulação.

Relativamente aos parâmetros biomecânicos, o piroxicam demonstrou um aumento da força do tendão em lesão do ligamento colateral medial de ratos, efeito esse que foi atribuído ao aumento da síntese de colagénio por parte deste fármaco. Efeito semelhante de aumento do teor em colagénio tiveram o ácido acetilsalicílico, indometacina e fenilbutazona (estudos em ratos) (59) e o aceclofenac (estudo *in vitro*) (60).

O piroxicam também demonstrou diminuir a formação de adesões intraperitoneais em ratos, pelo que, se tiver o mesmo efeito nas adesões sinoviais, poderá ser benéfico na prevenção de artrofibrose ou adesões tenossinoviais (61).

No único estudo incluído neste trabalho e que avaliou um coxib, o celecoxib, em contexto pós-operatório da reparação do ligamento cruzado anterior, teve resultados favoráveis a nível analgésico e na cicatrização do LCA (62).

Malefícios

O efeito sobre o edema também é posto em causa, visto que o ibuprofeno, num estudo de Fredberg et al, demonstra que os indivíduos que foram corretamente imobilizados após a lesão relataram não existir efeitos significativos dos AINEs sobre o edema e a dor (28). Lyrtzis et al avaliaram 90 pacientes com entorse do tornozelo e concluíram que o grupo tratado com diclofenac, nos dias 2 e 10 após a lesão, apresentavam mais edema do que os sujeitos que usaram paracetamol (63). Estes resultados podem significar que as medidas não farmacológicas representadas no acrónimo de “PEACE and LOVE”, com a hipótese de utilização de um analgésico simples em SOS, podem ser suficientes para um tratamento conservador da lesão.

Relativamente à analgesia, é bastante discutível a utilidade da sua inibição. Pese embora seja uma experiência desagradável para o doente, a dor é um mecanismo protetor que contribui para a imobilização da parte do corpo lesionada. Assim, a inibição desta sensação por parte dos AINEs provoca uma “falsa” sensação de bem-estar e de segurança, permitindo uma mobilização excessiva e bastante prematura da estrutura lesionada. A ausência de período de repouso e/ou imobilização pode levar a instabilidade articular, com diminuição da amplitude de movimentos (58).

Quanto à síntese de colagénio, este é um processo bastante importante para a robustez do ligamento. Se é verdade que muitas investigações anteriormente mencionadas

apontam para um efeito positivo dos AINEs, esse resultado é bastante controverso. Estudos recentes, realizados em ratos, vieram mostrar que os coxibs (celecoxib, paracoxib e valdecoxib) e inibidores não seletivos (piroxicam e naproxeno) reduzem a concentração de colagénio, além de que um outro estudo, em cultura de tecido, também atestou este efeito para a indometacina. Esta inibição de colagénio leva a uma menor força ligamentar (55).

Em termos de parâmetros biomecânicos do ligamento, um estudo compilou o resultado de vários ensaios que avaliaram parâmetros biomecânicos, como é o caso da força do ligamento. O resultado revelou que a maioria dos coxibs testados têm efeitos adversos a nível ligamentar e não devem ser utilizados nesse tecido (64).

Conclusões finais

Atualmente existe pouca literatura relativamente a este tema e maioria dos estudos publicados foram desenvolvidos em animais ou *in vitro*, o que limita a extrapolação dos resultados para o ser humano. Foi possível verificar uma grande heterogeneidade de designs experimentais nos artigos consultados, a saber: os modelos animais utilizados, a grande multiplicidade de AINEs testados e as diferentes dosagens, vias de administração e durações do tratamento. Infelizmente, a maioria das investigações clínicas reportam-se a finais do século passado, sendo unânime a necessidade de mais estudos clínicos para que seja possível tirar conclusões definitivas acerca desta matéria.

Os efeitos dos AINEs nas lesões musculares e ligamentares são muito ambíguos e, em muitos casos, até antagónicos, mesmo quando está em causa o mesmo fármaco.

De acordo com os estudos recolhidos, de entre os AINEs não seletivos, todos eles aparentam ter benefícios bastante semelhantes, sendo que nenhum se destaca por ter menos efeitos adversos. No que toca aos coxibs parece ser consensual que não existe benefício na sua utilização, visto que a maioria dos estudos relata muitos efeitos adversos no processo regenerativo.

Um aspeto que parece ser consensual é que os efeitos benéficos dos fármacos nos primeiros dias após a lesão são anulados pelas suas consequências estruturais e funcionais a médio-longo prazo. Por este motivo, em contexto de lesão musculoesquelética, deve ser sempre aplicada a estratégia de PEACE and LOVE com recurso ao paracetamol em detrimento de um AINE.

De maneira geral, quando existe uma lesão musculoesquelética, a mesma deve ser cuidadosamente avaliada no que toca à sua etiologia, devendo ser estabelecidos os objetivos terapêuticos para a mesma.

No entanto, os AINEs continuam a ter utilidade terapêutica em lesões que cursam com patologias de cariz marcadamente inflamatório, como tenossinovites ou bursites. Nestes casos, o médico prescritor deve tomar algumas medidas para tentar tirar o melhor proveito possível destes fármacos, evitando os seus efeitos adversos, como por exemplo: ter sempre em conta o perfil gastrointestinal e cardiovascular do utente, prescrever estes fármacos na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível, sem comprometer os objetivos estabelecidos para a lesão.

Bibliografia

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2020/07/10. 2020 Oct;180:114147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653589>
2. Rang HP, Dale MM, Flower RJ (Rod J., Henderson G (Graeme). Rang and Dale's pharmacology . Eighth edi. Rang & Dale's pharmacology. United Kingdom: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
3. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52–64.
4. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Classificação farmacoterapêutica de medicamentos - Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março. *Legis Farm Compil* [Internet]. 2014; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6_Desp_4742_2014_VF.pdf
5. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;47(1):16–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1764-5>
6. Moura FH, George HM. 11 Norma da Direcção-Geral da Saúde: Anti-inflamatórios não esteroides sistémicos em adultos. Orientações para a utilização de inibidores da COX-2. *Dep da Qual na Saúde*. 2013;13:1–9.
7. Qaseem A, McLean RM, O'Gurek D, Batur P, Lin K, Kansagara DL. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):739–48.
8. Speed C, Wolfarth B. Challenges of pain masking in the management of soft tissue disorders: Optimizing patient outcomes with a multi-targeted approach. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(5):953–9.
9. Bowie D. Choosing the right pain relief for patients with soft-tissue injuries. *Emerg Nurse*. 2011;19(2):28–30.
10. Oliveira R. Traumatologia Do Desporto. *Man Curso Treinadores – Grau II*. 2016;1–39.
11. Meeuwisse WH, Tyreman H, Hagel B, Emery C. A dynamic model of etiology in sport

- injury: The recursive nature of risk and causation. *Clin J Sport Med*. 2007;17(3):215–9.
12. Williams K. Evidence on NSAID use in soft tissue injuries. *Nurs Times*. 2012;108(45):12–4.
 13. Dubois B, Esculier JF. Soft-tissue injuries simply need PEACE and LOVE. *Br J Sports Med*. 2020;54(2):72–3.
 14. Achilles Healers Sports Therapy. PEACE AND LOVE FOR SOFT TISSUE INJURIES [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www.ahst.co.uk/rehabilitation-and-general-health/peace-and-love-for-soft-tissue-injuries-11-2/>
 15. Landry M. Brukner & Khan's Clinical Sports Medicine. *Physiother Canada* [Internet]. 2014/01/30. 2014;66(1):109–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941124/>
 16. Lecturio. Pain: Types and Pathways [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.lecturio.com/concepts/physiology-of-pain/>
 17. Seaborne RAE. The Role of DNA Methylation in the Regulation of Skeletal Muscle Atrophy, Hypertrophy and Epigenetic Memory. 2018;(May):25.
 18. Mueller-Wohlfahrt HW, Haensel L, Mithoefer K, Ekstrand J, English B, McNally S, et al. Terminology and classification of muscle injuries in sport: The Munich consensus statement. *Br J Sports Med*. 2013;47(6):342–50.
 19. Owens DJ, Twist C, Cobley JN, Howatson G, Close GL. Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions? *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2019;19(1):71–85. Available from: <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1505957>
 20. Cheung K, Hume PA, Maxwell L. Cheung2003.Pdf. *Sport Med*. 2003;33(2):145–64.
 21. Naughton M, Miller J, Slater GJ. Impact-induced muscle damage and contact sports: Etiology, effects on neuromuscular function and recovery, and the modulating effects of adaptation and recovery strategies. *Int J Sports Physiol Perform*. 2018;13(8):962–9.
 22. Alegre P, Borges S. *Ortopedia e Traumatologia: Princípios e Prática*. 2009;4ª edição(4ª edição).
 23. Leong NL, Kator JL, Clemens TL, James A, Enamoto-Iwamoto M, Jiang J. Tendon and Ligament Healing and Current Approaches to Tendon and Ligament Regeneration. *J Orthop Res*. 2020;38(1):7–12.
 24. Lim WL, Liau LL, Ng MH, Chowdhury SR, Law JX. Current Progress in Tendon and Ligament Tissue Engineering. *Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2019;16(6):549–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13770-019-00196-w>

25. Struijs PAA, Kerkhoffs GMMJ. Musculoskeletal disorders Search date April 2014 Musculoskeletal disorders. 2015;(April 2014):1–16.
26. Stovitz SD, Johnson RJ. NSAIDs and musculoskeletal treatment: What is the clinical evidence? *Phys Sportsmed.* 2003;31(1).
27. Jones P, Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: Systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(7):419–37.
28. Hertel J. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute soft tissue injuries. *J Athl Train.* 1997;32(4):350–8.
29. Monsanto J, Tomás N, Andrade M, Barbosa J, Ângelo C. Abordagem da Lesão Muscular: Fases de Cicatrização, Tratamento Conservador e Opções Terapêuticas. *Rev da SPMFR.* 2019;31(3):31–6.
30. Wilson RD, Chae J. Musculoskeletal Pain. *Stroke Rehabil.* 2018;(1):91–103.
31. Ho ATV, Palla AR, Blake MR, Yucel ND, Wang YX, Magnusson KEG, et al. Prostaglandin E2 is essential for efficacious skeletal muscle stem-cell function, augmenting regeneration & strength. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(26):6675–84.
32. Nguyen JH, Chung JD, Lynch GS, Ryall JG. The Microenvironment Is a Critical Regulator of Muscle Stem Cell Activation and Proliferation. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7(October):1–12.
33. Chen MR, Dragoo JL. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on tissue healing. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2013;21(3):540–9.
34. Paoloni JA, Milne C, Orchard J, Hamilton B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: Guidelines for practical but sensible use. *Br J Sports Med.* 2009;43(11):863–5.
35. Nepple JJ, Matava MJ. Soft tissue injections in the athlete. *Sports Health.* 2009;1(5):396–404.
36. Ziltener JL, Leal S, Fournier PE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update. *Ann Phys Rehabil Med [Internet].* 2010;53(4):278–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2010.03.001>
37. 2.pdf.
38. Paoloni JA, Orchard JW. 1. The use of therapeutic medications for soft-tissue injuries in sports medicine. *Med J Aust.* 2005;183(7):384–8.
39. O’Leary H, McCreesh K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) and musculoskeletal conditions: Considerations for physiotherapy practice. *Physiother Pract Res.* 2011;32(2):35–9.
40. Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, Gillis G, Baldwin A, Scarpone M. Efficacy of

- naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med.* 1997 Jan;7(1):3–10.
41. Baldwin AC, Stevenson SW, Dudley GA. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Aug;56(8):M510-3.
 42. Donnelly AE, McCormick K, Maughan RJ, Whiting PH, Clarkson PM. Effects of a non-steroidal anti-inflammatory drug on delayed onset muscle soreness and indices of damage. *Br J Sports Med.* 1988 Mar;22(1):35–8.
 43. Sayers SP, Knight CA, Clarkson PM, Van Wegen EH, Kamen G. Effect of ketoprofen on muscle function and sEMG activity after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 May;33(5):702–10.
 44. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, Niebuhr BR, Richmond S, Stein PG, et al. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance: a preliminary investigation. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Jan;25(1):9–17.
 45. Kuipers H, Keizer HA, Verstappen FT, Costill DL. Influence of a prostaglandin-inhibiting drug on muscle soreness after eccentric work. *Int J Sports Med.* 1985 Dec;6(6):336–9.
 46. Obremsky WT, Seaber AV, Ribbeck BM, Garrett WE. Biomechanical and Histologic Assessment of a Controlled Muscle Strain Injury Treated with Piroxicam. *Am J Sports Med.* 1994;22(4):558–61.
 47. Predel HG, Koll R, Pabst H, Dieter R, Gallacchi G, Giannetti B, et al. Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Br J Sports Med.* 2004 Jun;38(3):318–23.
 48. Bryant AE, Aldape MJ, Bayer CR, Katahira EJ, Bond L, Nicora CD, et al. Effects of delayed NSAID administration after experimental eccentric contraction injury - A cellular and proteomics study. *PLoS One.* 2017;12(2):1–23.
 49. Dideriksen K. Muscle and tendon connective tissue adaptation to unloading, exercise and NSAID. *Connect Tissue Res.* 2014;55(2):61–70.
 50. Huard J, Lu A, Mu X, Guo P, Li Y. Muscle injuries and repair: What's new on the horizon! *Cells Tissues Organs.* 2016;202(3–4):227–36.
 51. Liao CH, Lin LP, Yu TY, Hsu CC, Pang JHS, Tsai WC. Ibuprofen inhibited migration of skeletal muscle cells in association with downregulation of p130cas and CrkII expressions. *Skelet Muscle.* 2019;9(1):1–11.
 52. Monda M, Vicidomini C, Viggiano A, Sampaolo S, Di Iorio G, Viggiano A, et al. a. *J Muscle Res Cell Motil.* 2009;30(3–4):139–44.
 53. Mackey AL, Mikkelsen UR, Magnusson SP, Kjaer M. Rehabilitation of muscle after injury - the role of anti-inflammatory drugs. *Scand J Med Sci Sport.* 2012;22(4):1–7.

54. Fowler C. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs impair tissue healing? *J Am Acad Physician Assist.* 2018;31(8).
55. Dideriksen K. Muscle and tendon connective tissue adaptation to unloading, exercise and NSAID. *Connect Tissue Res.* 2014;55(2):61–70.
56. Zalin RJ. *c. Dev Biol.* 1977 Sep;59(2):241–8.
57. van den Bekerom MPJ, Sjer A, Somford MP, Bulstra GH, Struijs PAA, Kerkhoffs GMMJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating acute ankle sprains in adults: benefits outweigh adverse events. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2015;23(8):2390–9.
58. Slatyer MA, Hensley MJ, Lopert R. A randomized controlled trial of piroxicam in the management of acute ankle sprain in Australian Regular Army recruits: The kapooka ankle sprain study. *Am J Sports Med.* 1997;25(4):544–53.
59. Elder CL, Dahners LE, Weinhold PS. A cyclooxygenase-2 inhibitor impairs ligament healing in the rat. *Am J Sports Med.* 2001;29(6):801–5.
60. Dahners LE, Mullis BH. Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Bone Formation and Soft-Tissue Healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(3):139–43.
61. Dahners LE, Mullis BH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone formation and soft-tissue healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004;12(3):139–43.
62. Ge H, Liu C, Shrestha A, Wu P, Cheng B. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs Affect tissue healing after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction? *Med Sci Monit.* 2018;24:6038–43.
63. Lyrtzis C, Natsis K, Papadopoulos C, Noussios G, Papathanasiou E. Efficacy of paracetamol versus diclofenac for grade II ankle sprains. *Foot Ankle Int.* 2011;32(6):571–5.
64. Ghosh N, Kolade OO, Shontz E, Rosenthal Y, Zuckerman JD, Bosco JA, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Their Effect on Musculoskeletal Soft-Tissue Healing: A Scoping Review. *JBJS Rev.* 2019;7(12):1–14.