

ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA DOR MUSCULAR DE INÍCIO TARDIO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

ANTI-INFLAMMATORIES FOR DELAYED ONSET MUSCLE SORENESS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

ANTIINFLAMATORIOS PARA EL DOLOR MUSCULAR DE INICIO TARDÍO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Roberto Lohn Nahon¹ 
 (Médico)

Jaqueline Santos Silva Lopes² 
 (Fisioterapeuta)

Anibal Monteiro de Magalhães Neto² 
 (Profissional de Educação Física)

Aloa de Souza Machado³ 
 (Farmacêutica)

Luiz Claudio Cameron¹ 
 (Nutricionista)

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Laboratório de Bioquímica de Proteínas, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Barra do Garças, MT, Brasil.

3. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Farmácia, Departamento de Análise Clínica e Toxicológica, Laboratório de Toxicologia Experimental (LaTeX), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência

L. C. Cameron
 Departamento de Biociências da Atividade Física, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Av Pasteur, 296 térreo. Urca - Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 22290-240
 cameron@unirio.br

RESUMO

Objetivo: Investigar a eficácia das intervenções farmacológicas no tratamento da dor muscular de início tardio (DOMS). **Desenho:** Revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos randomizados e controlados (RCTs). **Fontes de dados:** Os bancos de dados PubMed/MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, Scielo e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) foram pesquisados em busca de RCTs publicados antes de 3 de agosto de 2020. **Crerios de elegibilidade para selecionar estudos:** Estudos que 1) usaram um desenho de RCT; 2) avaliaram a eficácia de anti-inflamatórios esteroides ou não esteroides (AINEs) no tratamento de DOMS e 3) incluíram tratamento medicamentoso depois de exercício. **Resultados:** No total, 26 estudos (pacientes = 934) foram elegíveis para inclusão na análise qualitativa do tratamento de DOMS. Os resultados da metanálise não mostraram superioridade entre o uso e não uso de AINEs na melhora da dor muscular tardia, pois não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas (21 estudos, $n = 955$; diferença média padronizada (SMD) = 0,02; Intervalo de confiança (IC) de 95% -0,58, 0,63; $p = 0,94$; $I^2 = 93\%$). A qualidade da evidência encontrada foi muito baixa de acordo com os critérios da Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), e verificou-se heterogeneidade significante entre os estudos incluídos. **Conclusão:** Os resultados demonstram que os AINEs não são superiores aos controles ou placebos no tratamento de DOMS. A inclusão de estudos com protocolos de dose-resposta e com protocolos de exercícios podem ter influenciado os resultados. Além disso, o alto risco de viés identificado revela que as limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados. **Nível de evidência I; Revisão sistemática de ECRC (Estudos clínicos randomizados e controlados).**

Descritores: Farmacologia; Uso excessivo de medicamentos; Medicina do esporte; Fármacos anti-inflamatórios não esteroides; Recuperação de função.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of delayed onset muscle soreness (DOMS). **Design:** A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials (RCTs). **Data sources:** The PubMed/MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, Scielo and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases were searched for RCTs published prior to August 3, 2020. **Eligibility criteria for selecting studies:** Studies that 1) used an RCT design; 2) evaluated the effectiveness of steroidal or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in treating DOMS; and 3) therapeutically used drugs after exercise were included. **Results:** In total, 26 studies (patients = 934) were eligible for inclusion in the qualitative analysis on the treatment of DOMS. The results of the meta-analysis showed no superiority between the use and non-use of NSAIDs in the improvement of late muscle pain, as no statistically significant differences were verified (21 studies, $n = 955$; standard mean difference (SMD) = 0.02; 95% confidence interval (CI) -0.58, 0.63; $p = 0.94$; $I^2 = 93\%$). The quality of the synthesized evidence was very low according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) criteria, and there was significant heterogeneity among the included studies. **Conclusion:** The results demonstrate that NSAIDs are not superior to controls/placebos in treating DOMS. The inclusion of both studies with dose-response protocols and those with exercise protocols may have influenced the results. In addition, the high risk of bias identified reveals that limitations need to be considered when interpreting the results. **Level of evidence I; Systematic review of RCT (Randomized and Controlled Clinical Trials).**

Keywords: Pharmacology; Medical overuse; Sports medicine; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID); Recovery of function.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la efectividad de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento del dolor muscular de aparición tardía (DOMS). **Metodología:** Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios (RCT). **Fuentes de datos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed/MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, Scielo y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) para ECA publicados antes del 3 de agosto de 2020.



Criterios de elegibilidad para la selección de estudios: Estudios en los que 1) se utilizó un diseño de RCT; 2) se evaluó la eficacia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroideos en el tratamiento de DOMS; y 3) se incluyó el uso terapéutico de medicamentos para dolor después del ejercicio. Resultados: En total, 26 estudios (pacientes = 934) fueron elegibles para su inclusión en el análisis cualitativo sobre el tratamiento de DOMS. Los resultados encontrados en el metanálisis no demostraron superioridad entre el uso y no uso de AINE para mejorar el dolor muscular tardío cuando se comparó con una condición de control, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas (21 estudios, n = 955; media estándar diferencia = 0,02; intervalo de confianza (IC) del 95% -0,58, 0,63; p = 0,94; I² = 93%). La calidad de la evidencia encontrada se clasificó como muy baja según los criterios del "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE), principalmente porque existe una heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos. Conclusión: Los resultados demuestran que los AINE no son superiores a los controles o placebos en el tratamiento de DOMS. La inclusión de ambos modelos de estudio con protocolos de dosis-respuesta y protocolos de ejercicio puede haber influido en los resultados. Además, el alto riesgo de sesgo identificado revela que la interpretación de los resultados debe verse con limitaciones. Nivel de evidencia: I; Revisión sistemática de ECRC (Ensayos clínicos aleatorizados y controlados).

Descriptorios: Farmacología; Uso excesivo médico; Medicina deportiva; Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); Recuperación de la función.

DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1517-8692202127062021_0072

Artigo recebido em 21/04/2021 aprovado em 22/06/2021

INTRODUÇÃO

O exercício excessivo em indivíduos com qualquer distúrbio físico pode causar inflamação. Exercícios extenuantes e incomuns podem causar danos nos tecidos, os quais são associados a sintomas como rigidez, limitação da amplitude de movimento e desconforto. Esses eventos em geral resultam em dor muscular de início tardio. Quando o exercício é com sobrecarga, vigoroso ou, mais comumente, as cargas causam contração excêntrica, esse resultado é mais significativo. Esse distúrbio clínico é conhecido como dor muscular de início tardio (DOMS) e prejudica o desempenho esportivo.¹ A dor não é percebida durante o exercício ou imediatamente depois dele, mas geralmente ocorre 24 a 48 horas depois.^{2,3} A resposta inflamatória que se desenvolve depois do exercício envolve a recuperação dos tecidos e está relacionada com recuperação e adaptações musculares essenciais para o ganho funcional.³ A dor é uma experiência desagradável que limita a capacidade dos indivíduos de realizar as atividades diárias e aliviá-la é a meta do tratamento para médicos e pacientes. Assim, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é comum para limitar a intensidade da dor e melhorar o processo de recuperação.

Os AINEs atuam inibindo as enzimas da família da ciclooxigenase (EC 1.14.99.1). Esse processo leva à diminuição da síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. A diminuição da concentração de prostaglandinas reduz a inflamação aguda, diminui a atividade das vias neurais da dor e inibe o desenvolvimento de edema.⁴ É bem conhecido que os AINEs bloqueiam a sinalização de mTOR.⁵ Assim sendo, o uso de AINEs pode suprimir a regeneração das miofibrilas, bem como a proliferação ou diferenciação celular e a hipertrofia.^{4,6}

Estudos anteriores mostraram resultados contraditórios quanto ao uso de AINEs no tratamento de DOMS. O ibuprofeno diminui a infiltração de macrófagos no tecido danificado dentro de 24 horas após o exercício.⁷ Por outro lado, o uso de naproxeno não afeta a infiltração de células inflamatórias no tecido, de acordo com um estudo experimental de lesão muscular.⁸

Vella *et al.*⁹ sugeriram que os AINEs diminuem a intensidade da resposta inflamatória e a infiltração leucocitária no músculo esquelético. Os autores levantaram a hipótese de que a intensidade do exercício e as respostas dos tecidos influenciam os efeitos clínicos e colaterais dos anti-inflamatórios usados para tratar a DOMS.⁹

Com relação à dor, um sinal clássico de inflamação, os estudos clínicos com AINEs mostraram que diclofenaco¹⁰ e ibuprofeno¹¹

podem aliviar a dor causada pelo exercício. Os dados sobre o uso de AINEs para o tratamento de DOMS são conflitantes. Alguns relatos mostram redução da dor, enquanto outros mostram comprometimento do processo de adaptação ou função e falta de efeito sobre a dor.^{12,13} Assim, é preciso realizar mais estudos para resolver essa aparente incongruência dos resultados. A relação dose-resposta, as características da população em estudo e o tipo de exercício devem ser considerados ao estudar as terapias. Além disso, a medicina personalizada pode ser usada para elucidar as diferenças de efeitos dos AINEs nos protocolos de exercícios.¹⁴

A conduta clínica da DOMS envolve a atenuação do processo inflamatório que inibe a função e o desempenho. Embora vários AINEs tenham sido usados para o tratamento de DOMS, pouco se sabe sobre a magnitude de seus efeitos clínicos, principalmente devido ao uso de diferentes protocolos entre os estudos. Outra preocupação é a alta frequência de reações adversas decorrentes do uso desses medicamentos. Esses efeitos colaterais são agravados pelo uso indiscriminado sem recomendação médica.¹⁵

Como existem muitas opções farmacológicas e a conduta na DOMS é complexa, uma revisão pode ser útil para a compreensão da conduta clínica nos casos de DOMS. Portanto, o objetivo da presente revisão e metanálise foi investigar os efeitos das intervenções farmacológicas do tipo AINE no tratamento da DOMS.

MATERIAIS E MÉTODOS

As diretrizes de Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Metanálises (PRISMA) foram usadas.^{16,17} Esta revisão foi registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). Analisamos um total de 13.497 estudos recuperados de diferentes bancos de dados e um estudo recuperado da lista de referência de outro estudo.¹⁸

Estratégia de busca e seleção de estudos

Realizamos uma ampla busca de artigos publicados em grandes bancos de dados usando descritores e termos relacionados com DOMS, dor muscular tardia e anti-inflamatórios. A pesquisa foi feita nos bancos PubMed/MEDLINE, EMBASE, SPORTDiscus, Scielo e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), buscando manuscritos publicados antes de 03 de agosto de 2020. Além das buscas eletrônicas, fizemos pesquisa manual nas listas de referência de todos os estudos incluídos. A Figura 1 mostra o resumo desse processo.

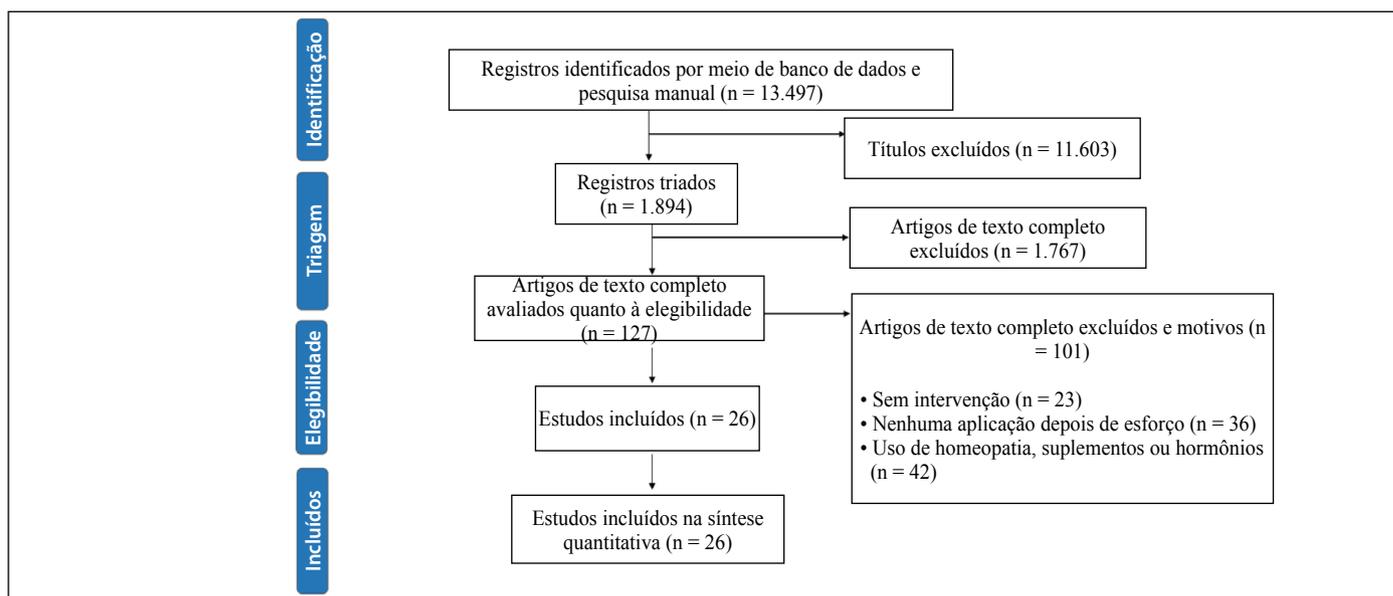


Figura 1. Descrição dos estudos excluídos com base nos critérios estabelecidos.

Critérios de inclusão e exclusão

A seguir, os artigos foram revisados em etapas, isto é título, resumo e texto completo. Foram incluídos estudos que 1) usaram desenho de estudo clínico randomizado e controlado (RCT), 2) avaliaram a eficácia dos AINEs para o tratamento de DOMS e 3) analisaram a eficácia dos medicamentos depois de exercício. Foram excluídos relatos de casos, séries de casos, comentários, editoriais, cartas ao editor e revisões de literatura. Não houve restrições quanto a idade, sexo, estado clínico ou nível de atividade dos participantes, a data de publicação ou ao idioma do artigo. Tanto estudos com indivíduos com patologia quanto saudáveis foram considerados para inclusão. Foram adicionados apenas os estudos com participantes saudáveis e sem doenças agudas ou crônicas. As estratégias detalhadas de pesquisa encontram-se no material suplementar. Para esta revisão e metanálise, não buscamos estudos relacionados com anti-inflamatórios esteroides.

Extração de dados

Coletamos as seguintes informações dos estudos elegíveis: (1) características gerais (autores, ano de publicação e desenho), (2) dados sobre a população do estudo (tamanho da amostra, distribuição por sexo e idade), (3) informações sobre dor muscular tardia (protocolo utilizado para induzir lesão muscular, tipo de intervenção, dose-resposta, método de avaliação de intensidade da dor, período de avaliação) e (4) resultados relacionados com a melhora clínica da dor. Nos casos de falta de informações, o autor correspondente do estudo foi contatado para fornecer esclarecimentos.

Avaliação de risco de viés

O risco de viés de cada estudo incluído foi avaliado. Os seguintes tipos de viés foram avaliados e relatados: viés de seleção (referente à geração de sequência e ocultação de alocação), viés de desempenho (cegamento de indivíduos e avaliadores), viés de detecção (cegamento dos resultados de avaliação), viés de atrito (dados de desfechos incompletos), viés de relatos (relatos de resultados seletivos), entre outros. Assim, para cada item descrito, os estudos receberam as seguintes classificações: risco baixo, alto ou indefinido (quando as informações apresentadas não foram suficientes para determinar o nível de viés).¹⁹

Os dados extraídos dos critérios de inclusão e exclusão e os resultados da avaliação do risco de viés foram analisados simultaneamente

por dois autores independentes com a ferramenta Cochrane Collaboration Risk of Bias.^{17,20} Os dados foram analisados com o software Review Manager (RevMan, 5.3.5).

Registro de revisão sistemática

Número do Registro PROSPERO - CRD42020179798

Análise estatística

Os dados foram agrupados na metanálise e relatados como diferenças médias padronizadas (SMDs) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Adotou-se um modelo de efetividade randômica em decorrência da heterogeneidade entre os estudos, avaliada pelo valor de I^2 ($I^2 = 93\%$). Foram incluídos 19 estudos na metanálise. Sete estudos foram excluídos devido ao uso de escala visual analógica e três, porque tinham dados incompletos (os autores não forneceram as informações solicitadas).

RESULTADOS

Como esta revisão incluiu diferentes tipos de DOMS, consideramos dor muscular de início tardio e DOMS a mesma condição em ambas as análises e na discussão. Um total de 13.497 estudos foram compilados na pesquisa ampla e 127 estudos foram considerados elegíveis, de acordo com os critérios de inclusão (Figura 1). Entre eles, 23 estudos foram excluídos por não usar intervenções farmacológicas do tipo AINE, 36 estudos foram excluídos por não usarem a intervenção depois de exercício e 42 estudos foram excluídos por causa do uso de suplementos, hormônios ou homeopatia. Não buscamos estudos relacionados com anti-inflamatórios esteroides. Por fim, foram incluídos 26 estudos que satisfizeram os critérios propostos (Tabela 1).

Analisamos as características dos indivíduos e dos estudos e resumimos na Tabela 1. Recuperamos estudos realizados ao longo de três décadas, a partir de 1988. A maioria dos estudos tinha desenho de grupos paralelos (65,4%), em alguns o desenho era transversal (30,8%) e a minoria tinha desenho contrabalançado (3,8%). Um total de 934 indivíduos foi incluído nos estudos (18-70 anos, média e DP = 35,9 ± 34,2 anos), dos quais 55,0% eram do sexo masculino. Os indivíduos foram descritos como treinados (15,4%) ou fisicamente ativos ou saudáveis (84,6%).

A maioria dos estudos foi realizada na América do Norte (57,7%), incluindo os Estados Unidos^{7,10,21-30} e o Canadá,^{8,31,32} Europa (34,6%), incluindo Reino Unido,³³⁻³⁵ Alemanha,^{36,37} Grécia,¹¹ Dinamarca^{18,38} e Bélgica³⁹; África (3,8%), incluindo África do sul⁴⁰ e Oceania (3,8%), incluindo Austrália.⁹

Tabela 1. Resumo da análise de dados

Ano	Indivíduos	Protocolo de exercício*	Medicações e via de administração	Dose	Avaliação	Protocolo de avaliação	Resultados e conclusão*
Arendt-Nielsen <i>et al.</i> , 2007 ¹⁸	n = 60 60 homens 24,3 ± 3,1 anos	excêntrico	Oral Ibuprofeno, sulfato de glicosamina ou placebo	1.200 mg/d 22 d	VAS (0-9 cm)	BEx; AEx (15, 16 e 22 dias)	Não significativa
Bourgeois <i>et al.</i> , 1999 ⁸	n = 8 8 homens 21,8 ± 2,2 a	concêntrico/ excêntrico	Oral naproxeno ou placebo	1.000 mg/d 2 d	VAS (0-10 cm)	BEx; AEx (0, 24 e 48 h)	Não significativa
Cannavino <i>et al.</i> , 2003 ²⁷	n = 32 32 homens 18-35 a	Extensão e flexão máximas	Tópica cetoprofeno ou placebo	creme a 10% 8/8 h	VAS (0-10 cm)	BEx; AEx (24 e 48 h)	Significante
Croisier <i>et al.</i> , 1996 ³⁹	n = 10 10 homens 22,4 ± 0,4 a	Extensão e flexão máximas	Oral piroxicam ou placebo	20 mg/d 6 d	VAS (0-10 cm)	BEx; AEx (0, 24 e 48 h)	Não significativa
Donnelly <i>et al.</i> , 1988 ³³	(n = 20) 20 homens 20 ± 1 a	Corrida a 75% da frequência cardíaca máxima	Oral diclofenaco ou placebo	150 mg/d (50 mg 8/8 h; 72 h)	VAS (1-10 cm) e limiar de tolerância de dor	BEx e AEx (6, 24, 48 e 72 h)	Não significativa
Donnelly <i>et al.</i> , 1990 ³⁴	n = 32 32 homens 18-30 a	Corrida a 75% da frequência cardíaca máxima	Oral ibuprofeno ou placebo	2.400 mg/d (600 mg 6/6 h; 72 h)	VAS (1-10 cm) e limiar de tolerância de dor	BEx e AEx (6, 24, 48 e 72 h)	Não significativa
Dudley <i>et al.</i> , 1997 ²⁶	n = 8 8 homens idade: DNR	excêntrico	Oral Naproxeno ou placebo	600 mg/d (200 mg 8/8 h; 4 d)	VAS (1-100 mm)	BEx e AEx (24, 96 e 240 h)	Significante
Grossman <i>et al.</i> , 1995 ²²	n = 30 20 homens 22,1 ± 6,9 a	Resistência até a exaustão	Oral ibuprofeno ou placebo	2.400 mg/d (600 mg 6/6 h) 5 d	VAS (0-10 cm)	BEx e AEx (0; 48; 72; 96; 120 h)	Não significativa
Hasson <i>et al.</i> , 1993 ²³	n = 20 10 homens 23,8 ± 4,3 a	Ciclismo	Oral ibuprofeno, placebo ou controle (sem intervenção)	1.200 mg/d (400 mg 8/8 h) (1 d iniciado 24 h depois do basal)	Limiar de dor à pressão (nível de dor na aplicação de 50 N)	Basal, 24 e 48 h	Significante
Hyldahl <i>et al.</i> , 2010 ²⁵	n = 106 41 homens 18 - 65 a	Extensão e flexão	ibuprofeno ou placebo tópicos	gel 125 mg/d; 36 h	VAS (0-100 mm)	BEx e AEx (0, 36, 60, 84 e 108 h)	Não significativa
Krentz, <i>et al.</i> , 2008 ³²	n = 18 12 homens 24,1 ± 0,6 a	Extensão e flexão	Oral ibuprofeno ou placebo	400 mg/d (200 mg; 12/12 h) 6 sem.	VAS (0-9 cm)	Os indivíduos avaliaram a dor muscular diariamente por 6 sem.	Não significativa
Lecomte <i>et al.</i> , 1998 ³¹	n = 20 20 homens 24,0 ± 3,5 a	excêntrico	Oral naproxeno ou placebo	1 g/d (500 mg; 12/12 h) 8 d	VAS (0-10 cm)	A percepção da dor muscular foi avaliada diariamente ao longo de cada fase	Significante
Loram <i>et al.</i> , 2005 ⁴⁰	n = 15 10 homens 24,0 ± 4,5 a	Corrida em declive	Oral rofecoxibe; tramadol ou placebo	rofecoxibe 50 mg/dia Uma vez/dia 4 d tramadol 150 mg/d (50 mg/d; 8/8 h) 4 d	VAS (0-100 mm) e limiar de dor por pressão	BEx e AEx (24 e 72 h)	Não significativa
McAnulty <i>et al.</i> , 2007 ²⁴	n = 60 45 homens 45,3 ± 1,1 a	Corrida 160 km	Via oral ou tópica não esclarecidas na metodologia "Classificados como usuários de AINE durante a corrida e não usuários de AINEs"	As doses ingeridas foram individuais, conforme a rotina dos indivíduos.	VAS (0-10 cm)	BEx e AEx (24, 48, 72, 96, 120, 148 e 172 h)	Não significativa
Nieman <i>et al.</i> , 2006 ²⁹	n = 29 29 homens 47,9 ± 1,4 a	Corrida 160 km	Oral ibuprofeno ou controle (sem intervenção)	600 mg/d E 1.200 mg/d no dia anterior e no dia da corrida, respectivamente	VAS (1-10 cm)	BEx e depois de AEx (24, 48, 72, 96, 120, 148 e 172 h)	Não significativa
Rahnama <i>et al.</i> , 2005 ³⁵	n = 44 44 homens 24,3 ± 2,4 a	excêntrico e concêntrico	Oral ibuprofeno ou controle (sem intervenção)	2.800 mg 1 h antes de ativ. excêntrica até 48 h depois	VAS (1-30 cm)	BEx e depois AEx (1, 24 e 48 h)	Significante
Rother <i>et al.</i> , 2014 ³⁷	n = 48 25 homens Grupo 1 jovens 18-40 anos Grupo 2 idosos 50-70 anos	excêntrico	Oral etoricoxibe ou placebo	90 mg/d 7 d	VAS (0-10 cm)	BEx e AEx (24, 48, 72, 96, 120, 148 e 172 h)	Não significativa

Seidel <i>et al.</i> , 2016 ³⁶	n = 168 86 homens 18-55 a	Descer escadas	cetoprofeno tópico + placebo oral (dois grupos); cetoprofeno oral ou placebo oral (dois grupos)	Tópico Grupo 1: 100 mg cetoprofeno + placebo oral. Grupo 2: 200 mg cetoprofeno + placebo oral Oral Grupo 1: 100 mg cetoprofeno oral + placebo tópico Grupo 2: placebo oral + cetoprofeno tópico 12/12 h 7 d	VAS (0-9 cm)	BEx e AEx (24, 48, 96, 192 e 288 h)	Não significante
Simmons <i>et al.</i> , 2018 ²⁸	n = 37 idade: DNR	Regime de exercícios e braçadeira não invasiva personalizada (Band-O™),	Oral ibuprofeno ou placebo	1600 mg/d (400 mg 4 doses) 1 d	VAS (0-10 cm); soma de diferenças de intensidade da dor (SPID) e soma das diferenças de rigidez de movimento (SSMD)	BEx e AEx (24 e 48 h)	Significante
Singla <i>et al.</i> , 2015 ¹⁰	n = 24 15 homens 28 + 3,5 a	Extensão e flexão	Diclofenaco ou placebo tópicos	Diclofenaco gel a 1% (DSG 1%; 48 h)	VAS (0-10 cm)	BEx e AEx (24, 48, 72, 96, 120, 148 e 172 h)	Significante
Smith <i>et al.</i> , 1995 ²¹	n = 36 36 homens 24,4 ± 1,5 a	excêntrico	Oral aspirina, acetaminofeno ou placebo	aspirina 3,0 g/d (750 mg 6/6 h) 5 d acetaminofeno (3,0 g/d 750 mg; 6/6 h) 5 d	VAS (1-10 cm)	BEx e AEx (24, 48, 72, 96 e 120 h)	Não significante
Stone <i>et al.</i> , 2002 ²⁰	n = 40 20 homens 23 ± 3,2 a	Extensão e flexão	Oral ibuprofeno, bromelaína, placebo ou controle (sem intervenção)	bromelaína 900 mg/dia (300 mg; 8/8 h) 3 d; ibuprofeno 1.200 mg/d (400 mg; 8/8 h) 3 d	VAS (1-10 cm)	BEx e AEx (24, 48, 72 e 96 h)	Não significante
Svensson <i>et al.</i> , 1997 ³⁸	n = 10 10 homens idade: DNR	excêntrico	ibuprofeno tópico, Oral ibuprofeno ou placebo	Oral 1.200 mg/d (400 mg; 8/8 h) 3 d Tópico 2 g (5%) 8/8 h 3 d	Limiar de tolerância de dor	BEx e AEx (24, 48 e 72 h)	Significante
Tokmakidis <i>et al.</i> , 2003 ¹¹	n = 19 14 homens 24,6 ± 3 a	excêntrico e concêntrico	Oral ibuprofeno ou placebo	1.200 mg/d (400 mg; 8/8 h) 2 d	VAS (1-10 cm)	BEx e AEx (4, 6, 24 e 48 h)	Significante
Trappe <i>et al.</i> , 2002 ⁷	n = 24 24 homens 25 ± 3 a	excêntrico e concêntrico	Oral ibuprofeno; acetaminofeno ou placebo	ibuprofeno 1.200 mg/d (400 mg três doses) 1 d acetaminofeno 4.000 mg/d 8/8 h 1ª. dose um 1.500 2ª. dose 1.500 mg, 3ª. dose 1.000 mg 1 d	VAS (1-9 cm) e nível de dor depois de aplicação de 40 N	BEx e AEx (0, 24 e 48 h)	Não significante
Vella <i>et al.</i> , 2016 ⁹	n = 16 16 homens 23,9 ± 1,3 a	Extensão e flexão	Oral ibuprofeno ou placebo	1.200 mg/d (400 mg três doses) Primeira dose imediatamente antes da primeira biópsia muscular, duas doses às 6 e 12 horas após os protocolos de exercícios.	VAS (1-10 cm)	BEx e AEx (0 e 24 h)	Não significante

Abreviaturas: a = anos; n = número de participantes; DOMS= dor muscular de início tardio; RM = repetição máxima; VAS = escala visual analógica; DNR: dados não relatados; d = dias; h = horas; mg = miligramas; BEx = antes do exercício; AEx = depois do exercício; N = Newton. As características dos estudos, indivíduos e protocolos são relatadas exatamente como constavam no artigo original.* Escritos exatamente como declarados no artigo.

Com relação ao tamanho da amostra, 13 artigos (51,8%) tinham amostra de até 20 participantes, 12 estudos (44,4%) tinham entre 21 e 100 participantes e um estudo incluiu mais de 100 (3,8%). A maior parte dos estudos (57,7%) incluiu apenas homens, enquanto outros tinham ambos os sexos.

Os protocolos de indução de lesão muscular usados nos estudos variaram tanto quanto à região anatômica quanto ao tipo de equipamento de avaliação. Assim, com base na localização anatômica, os estudos tinham protocolo sistêmico (23,1%)^{24,29,33,34,37,40} ou localizado; entre os estudos com protocolos localizados, 8 (30,8%) abordaram lesões em membros superiores,^{18,21,22,25,28,30,32,35} 11 (42,2%) eram de lesões nos membros inferiores^{7-11,23,26,27,31,37} e só um estudo (3,8%) abrangeu exercícios que envolveram a articulação temporomandibular.³³ Quanto ao equipamento usado para comparar os resultados, dois estudos (7,7%) usaram dinamômetro isocinético,^{37,39} e 17 (65,4%) usaram máquinas de peso convencionais^{7-11,18,21-23,25-28,31,32,35}; 6 estudos (23,1%) envolveram exercícios aeróbicos com duração de mais de 30 minutos.^{24,29,33,34,37,40}

Os AINEs são classificados de acordo com sua seletividade para a inibição da ciclooxigenase (COX-2). Encontramos 23 estudos que usaram inibidores não seletivos (88,4%), enquanto dois estudos investigaram modelos seletivos (7,6%). Um estudo²⁴ não investigou o tipo de AINE usado, uma vez que os participantes eram livres para escolher qual AINE tomar.

Os estudos diferiram quanto ao tipo de AINE não seletivo usado, sendo que mais da metade dos estudos investigou ibuprofeno (56,0%).^{7,9,11,18,22,23,25,28-30,32,34,35,38} Os outros tipos usados foram naproxeno (12,0%),^{8,26,31} diclofenaco (8,0%),^{10,33} cetoprofeno (8,0%),^{27,36} acetaminofeno (8%),^{7,21} aspirina (4,0%)²¹ e piroxicam (4%).³⁹

A principal via de administração foi a oral (77,0%).^{6-8,10,17,20-23,25,27-34,36-39} Alguns estudos (11,5%)^{9,24,26} usaram medicação tópica ou oral (11,5%).^{23,35,37} O tratamento começou depois do exercício e continuou por diferentes períodos, com duração máxima de sete dias.

Treze estudos (50,0%) não mostraram eficácia significativa do uso oral de AINEs não seletivos no tratamento da DOMS, enquanto dez (38,5%) mostraram desfechos positivos. Todos os estudos que usaram medicação tópica tiveram bons desfechos da DOMS.

Dos dois estudos que investigaram AINEs seletivos, um usou etoricoxibe³⁷ (90 mg/dia por 7 dias) e o outro usou rofecoxibe⁴⁰ (50 mg/dia por 3 dias). Não se verificou eficácia significativa em nenhum dos estudos.

A dor foi avaliada pela escala visual analógica (82,2%) ou por método mecânico (17,8%). A dor foi avaliada em diferentes momentos nos estudos. Foi mais comum o período de acompanhamento iniciado antes do exercício (basal). Além disso, os períodos de acompanhamento foram diferentes, variando de 24 horas a 7 dias.

Avaliação de risco de viés

Os resultados de risco de viés para cada estudo são apresentados na Figura 2. Diferentes proporções dos estudos apresentaram baixo risco de viés para geração de sequência randômica (80,9%), ocultação de alocação (4,7%), cegamento dos participantes e da equipe (71,4%), cegamento da avaliação do desfecho (14,2%), dados de resultados incompletos (33,3%), relato seletivo (0%) e outros (42,8%).

Efeito de AINEs no tratamento de DOMS

Para avaliar a significância do uso descrito de AINEs na DOMS, avaliamos os estudos com um modelo de eficácia randômica ($I^2=93\%$). Nossas análises não mostraram nenhuma diferença com relação ao uso atribuído de AINEs (21 estudos, $n = 955$; $SMD = 0,02$; IC de 95% -0,58; 0,63; $p = 0,94$; $I^2 = 93\%$) (Figura 3).

	Geração de sequência randômica (viés de seleção)	Ocultação de alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e equipe (viés de desempenho)	Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção)	Dados de desfecho incompleto (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de relato)	Outros vieses
Arendt et al., 2007	+	-	+	-	-	-	-
Cannavino et al., 2003	+	-	+	-	-	-	-
Croisier et al., 1996	+	-	+	-	-	-	+
Donnelly et al., 1988	-	-	+	-	-	-	+
Donnelly et al., 1990	+	-	+	+	-	-	-
Dudley et al., 1997	-	-	-	+	+	-	-
Grossman et al., 1995	+	-	+	-	-	-	+
Hyl Dahl et al., 2010	+	-	-	-	-	-	-
Krentz et al., 2008	+	-	+	-	-	-	-
Lecomte et al., 1998	+	-	+	-	+	-	+
Loram et al., 2005	+	-	+	-	+	-	+
McAnulty et al., 2007	-	-	-	-	-	-	-
Nieman et al., 2006	-	-	-	-	-	-	-
Rahnama et al., 2005	+	-	-	-	-	-	-
Rother et al., 2014	+	+	-	+	+	-	+
Seidel et al., 2016	+	-	+	-	+	-	+
Smith et al., [1] 1995	+	-	+	-	-	-	-
Smith et al., [2] 1995	+	-	+	-	-	-	-
Stone et al., 2002	+	-	+	-	-	-	+
Tokmakidis et al., 2003	+	-	+	-	+	-	-
Vella et al., 2016	+	-	+	-	+	-	+

Figura 2. Risco de resultados com viés nos estudos selecionados que examinam a eficácia dos AINEs em dores musculares. Os estudos foram considerados de baixo risco (+), risco incerto (em branco) ou alto risco (-) de viés em diferentes aspectos de risco de viés da ferramenta Cochrane.

DISCUSSÃO

Tanto a inflamação quanto a dor podem ser fatores limitantes de treinamento e exercícios, e os AINEs são amplamente usados para tratar ambos os sintomas. Esses medicamentos são prescritos pelo médico e também podem ser comprados sem receita.⁴¹ Neste estudo, realizamos uma metanálise dos estudos sobre a eficácia dos AINEs seletivos e não seletivos na conduta da DOMS associada ao exercício.

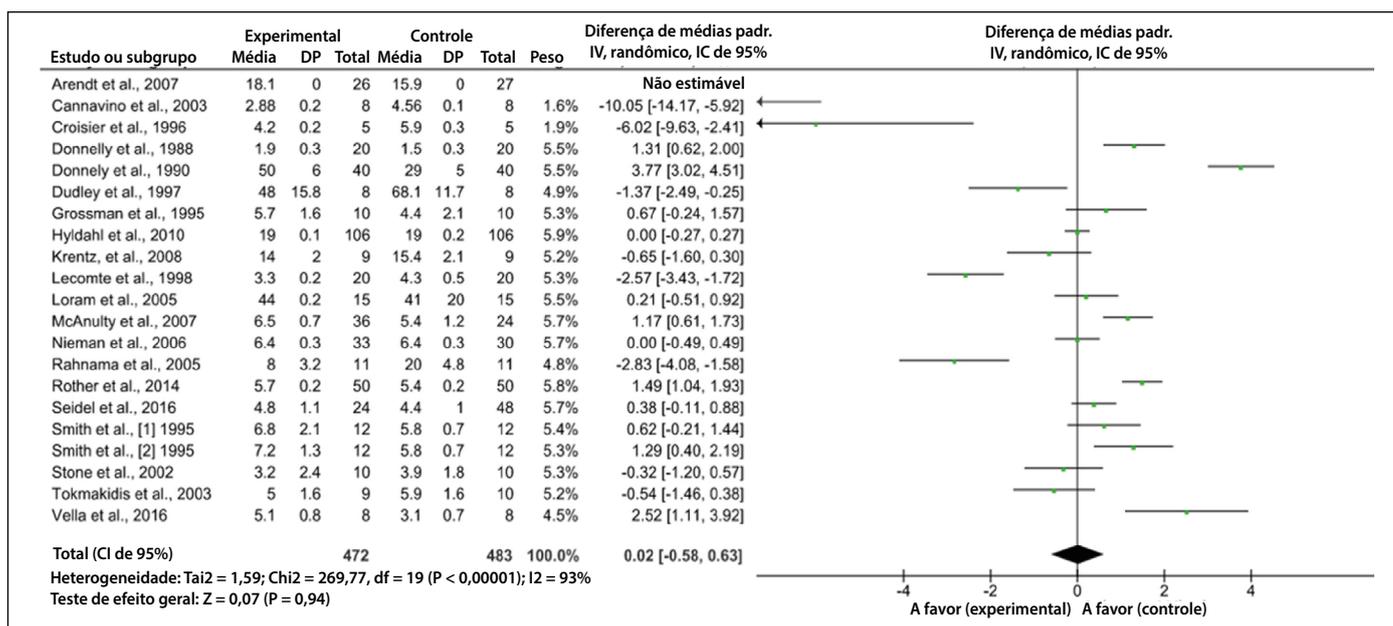


Figura 3. Gráfico em floresta mostrando a eficácia de AINEs (experimental) versus situação de controle na conduta da DOMS. DP: desvio padrão; Padr.: padronizadas; IC: intervalo de confiança. Programa: RevMan, versão 5.3.5; heterogeneidade: Tau2 = 1.59; Chi2 = 269,77, df = 19 (P < 0.00001); I2 = 93%.

Não excluímos estudos com base em características específicas. Este método proporcionou uma perspectiva holística na realização de análises sobre as diferentes respostas a doses, AINEs e perfis da população estudada. Os mecanismos e a relação entre DOMS e inflamação foram descritos anteriormente.⁹ As evidências atuais mostram melhora da dor e dos processos inflamatórios em resposta ao uso desses medicamentos.^{28,35,38,39} Todavia, outros estudos mostraram que o uso de AINEs é associado à inibição de células satélites, o que influencia negativamente a cicatrização, a adaptação ao estresse e a consequente regeneração muscular.^{42,43}

A literatura sobre os efeitos funcionais dos AINEs na sinalização e regeneração muscular é controversa. Mackey *et al.*⁴⁴ avaliaram o efeito do ibuprofeno na atividade das células satélite depois de contrações excêntricas induzidas por estímulos elétricos.⁴⁴ Seu estudo mostrou que os indivíduos tratados com ibuprofeno exibiram níveis aumentados de proliferação celular e reparo mais rápido das miofibrilas. É importante salientar que o uso da estimulação elétrica para induzir lesão muscular é um fator limitante do estudo. As contrações musculares induzidas por eletricidade não refletem totalmente as condições fisiológicas do exercício.⁴⁵ Portanto, é importante enfatizar essa limitação. Outros estudos mostraram falta de correlações da eficácia dos AINEs com os resultados, dor e limitações funcionais associadas à DOMS.^{7,9,32,40} Uma explicação possível é a redução da capacidade de regeneração muscular devido à redução da diferenciação dos monócitos seguida pela inibição do processo inflamatório e pela mudança da sinalização das citocinas. O conjunto desses efeitos pode ser responsável pelas respostas sistêmicas de adaptação neuromuscular e regeneração muscular.^{4,12} Na prática, o enfraquecimento das funções descritas tende a limitar o desempenho subsequente de um indivíduo em qualquer treinamento ou competição.⁴⁶

Os AINEs são amplamente usados na prática clínica para tratamento de vários distúrbios, incluindo DOMS.⁴¹ Os estudos de Paulsen *et al.*¹² e Schoenfeld *et al.*⁴ sugerem que as manifestações clínicas leves de DOMS não requerem tratamento com AINEs. Os estudos clínicos com rofecoxibe mostraram aumento exponencial de infarto agudo do miocárdio, suportado por níveis elevados de toxicidade em inibidores seletivos da cicloxigenase.¹⁵ Ademais, os AINEs inibem a síntese de prostanoídes, resultando em efeitos adversos nos sistemas, como trato gastrointestinal e renal e cardiovascular.^{15,47-50} Essas informações são preocupantes e devem ser consideradas ao se avaliar a necessidade real dos AINEs para o distúrbio clínico específico de

cada paciente.⁵¹ Devido ao risco de efeitos adversos e comprometimento funcional, o uso indiscriminado de AINEs é alarmante. Este problema é agravado pelo uso prolongado, principalmente sem prescrição médica.¹⁵

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão sistemática e metanálise para investigar a eficácia do uso de AINEs no tratamento de DOMS. Nossa metanálise mostrou que o uso de AINEs não é superior nem responsável por níveis significativos de melhora em comparação com controle ou placebo. A importância de nossos achados para a prática clínica reside em destacar evidências importantes sobre a ineficácia dos AINEs no tratamento da DOMS e os possíveis riscos de seu uso indiscriminado. A literatura atual fornece uma variedade de opções para o tratamento de dores musculares⁵² com menor risco de efeitos adversos, e essas opções devem ser consideradas sempre que possível.

Nossa metanálise não apoia o uso de AINEs orais para o tratamento de DOMS. Dois artigos com AINEs tópicos foram incluídos nesta metanálise, ambos relatando “bons resultados”. É difícil conduzir um estudo cego com AINEs tópicos, uma vez que alguns indivíduos podem sentir a presença do composto ativo. Outra possível explicação é que a concentração local do fármaco nos tratamentos tópicos pode gerar resultados melhores do que os tratamentos orais.⁵³

O diclofenaco e a aspirina são os AINEs mais usados no mundo, enquanto o ibuprofeno ou naproxeno são usados com menos frequência.⁵⁴ Em nossa revisão, descobrimos que o ibuprofeno foi o AINE oral mais estudado (52,2%), seguido pelo naproxeno (13,0%). Os medicamentos menos investigados foram aspirina e diclofenaco (4,3% cada). A maioria dos estudos (96,2%) foi realizada em países com índice de desenvolvimento humano (HDI) muito alto, de acordo com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento.⁵⁵ Acreditamos que pesquisadores e voluntários propõem ou se envolvem em estudos de acordo com suas experiências e recursos. A falta de estudos originais pode produzir um viés nos trabalhos publicados anteriormente, levando à limitação dos resultados analisados. Nossas análises podem ser influenciadas pela heterogeneidade das investigações originais. É importante sempre enfatizar que correlação não implica necessariamente causalidade. Um estudo experimental mais abrangente dos AINEs mais usados (orais e tópicos) deve ser realizado para investigar os mecanismos de ação no tratamento de DOMS.

A maior parte dos 26 estudos incluídos neste estudo (~92%) usou a escala visual analógica (VAS) para avaliar a intensidade da dor nos indivíduos.

AVAS é uma ferramenta confiável e eficiente para pesquisas clínicas sobre dor.⁵⁶ Porém, é uma escala ordinal apresentada em números e não deve ser confundida com uma escala numérica linear. A má interpretação da escala leva a um equívoco essencial na análise de dados. Embora a VAS tenha sido usada em vários artigos científicos, não é aconselhável converter percepções subjetivas em números para análises estatísticas posteriores. A dor é um sintoma subjetivo e sua percepção inclui processos psicológicos e comportamento subjetivo.⁵⁷ Realizar a metanálise com dados subjetivos é sempre um desafio e uma limitação da metodologia.

Algumas limitações inerentes aos desfechos apresentados precisam ser relatadas. Em primeiro lugar, a maioria dos protocolos dos estudos incluídos foram insatisfatórios, o que leva a evidências inadequadas. A falta de uniformidade das metodologias impediu a realização de uma comparação homogênea e o relato de evidências conclusivas. Portanto, nossos resultados e discussão devem ser interpretados levando-se em consideração tais circunstâncias. É preciso enfatizar que nossos achados baseiam-se nos relatos de estudos que usaram medicação diferente com relações de dose-resposta distintas, bem como diferentes protocolos de indução de lesão muscular. Esses fatos devem ser considerados, e os resultados não podem ser extrapolados para condições diferentes das relatadas neste estudo. Analisar os resultados de diferentes pequenos estudos clínicos com metodologia variada é sempre um desafio, e nosso objetivo foi acumular evidências relevantes para iluminar o campo.

CONCLUSÕES

Este estudo fornece evidências de que o uso de AINEs no tratamento de DOMS não parece ser superior às situações de controle e/ou placebo. No entanto, essas interpretações devem ser analisadas com cautela, uma vez que o tipo de AINE, a relação dose/resposta e o volume/intensidade do esforço para induzir diferentes tipos de danos musculares variaram entre os estudos. Como o uso contínuo de AINEs pode desencadear vários efeitos adversos nos sistemas do corpo, estudos adicionais devem ser realizados para determinar os benefícios reais dos AINEs no tratamento de DOMS.

Então, uma vez que o uso de AINEs não promoveu melhora da DOMS, é preciso seguir a lógica de administrar o tratamento quando se constatar melhora clínica. Os autores não recomendam AINEs para o tratamento de DOMS.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos autores correspondentes dos estudos incluídos nesta revisão, que responderam às nossas solicitações, fornecendo informações adicionais sobre os dados publicados.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento deste artigo. RLN elaborou o desenho do estudo, realizou as análises e fez a redação da versão inicial. AMMN, JSSL e ALS participaram da coleta, análise e interpretação de dados e revisaram artigo. LCC e JSSL contribuíram substancialmente, incluindo a concepção e o desenho do estudo, e fizeram a revisão crítica do artigo. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

- Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J Physiol Sci* 2016;66:43–52.
- Agten CA, Buck FM, Dyer L, et al. Delayed-onset muscle soreness: temporal assessment with quantitative MRI and shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:402–12.
- Ota H, Katanosaka K, Murase S, et al. TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness. *PLoS One* 2013;8:e65751.
- Schoenfeld BJ. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for exercise-induced muscle damage: implications for skeletal muscle development. *Sports Med* 2012;42:1017–28.
- Markworth JF, Vella LD, Figueiredo VC, et al. Ibuprofen treatment blunts early translational signaling responses in human skeletal muscle following resistance exercise. *J Appl Physiol* 2014;117:20–8.
- Kim J, Lee J. A review of nutritional intervention on delayed onset muscle soreness. Part I. *J Exerc Rehabil* 2014;10:349–56.
- Trappe TA, White F, Lambert CP, et al. Effect of ibuprofen and acetaminophen on postexercise muscle protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E551–6.
- Bourgeois J, MacDougall D, MacDonald J, et al. Naproxen does not alter indices of muscle damage in resistance-exercise trained men. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:4–9.
- Vella L, Markworth JF, Paulsen G, et al. Ibuprofen ingestion does not affect markers of post-exercise muscle inflammation. *Front Physiol* 2016;7:86.
- Singla N, Desjardins PJ, Cosca EB, et al. Delayed-onset muscle soreness: a pilot study to assess analgesic study design features. *Pain* 2015;156:1036–45.
- Tokmakidis SP, Kokkinidis EA, Smilios I, et al. The effects of ibuprofen on delayed muscle soreness and muscular performance after eccentric exercise. *J Strength Cond Res* 2003;17:53–9.
- Paulsen G, Mikkelsen UR, Raastad T, et al. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exerc Immunol Rev* 2012;18:42–97.
- Mackey AL, Kjaer M, Dandanell S, et al. The influence of anti-inflammatory medication on exercise-induced myogenic precursor cell responses in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2007;103:425–31.
- Bassini A, Cameron LC. Sportomics: building a new concept in metabolic studies and exercise science. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;445:708–16.
- Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health issue. *Cureus* 2017;9:e1144.
- Lopes JSS, Neto JFS, Gomes RL, et al. Training with elastic and conventional devices on body composition: systematic review and meta-analysis. *Fisioter Mov* 2020;33:e003322.
- Lopes JSS, Machado AF, Micheletti JK, et al. Effects of training with elastic resistance versus conventional resistance on muscular strength: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119831116.
- Arendt-Nielsen L, Weidner M, Bartholin D, et al. A double-blind randomized placebo controlled parallel group study evaluating the effects of ibuprofen and glucosamine sulfate on exercise induced muscle soreness. *J Musculoskelet Pain* 2007;15:21–8.
- Machado AF, Micheletti JK, Lopes JSS, et al. Phototherapy on management of creatine kinase activity in general versus localized exercise: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Sport Med* 2020;30:267–74.
- Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD002014.
- Smith LL, George RT, Chenier TC, et al. Do over-the-counter analgesics reduce delayed onset muscle soreness and serum creatine kinase values? *Sports Med Train Rehabil* 1995;6:81–8.
- Grossman JM, Arnold BL, Perrin DH, et al. Effect of ibuprofen use on delayed onset muscle soreness of the elbow flexors. *J Sport Rehabil* 1995;4:253–63.
- Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, et al. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance: a preliminary investigation. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:9–17.
- McAnulty S, McAnulty L, Nieman D, et al. Effect of NSAID on muscle injury and oxidative stress. *Int J Sports Med* 2007;28:909–15.
- Hlydahl RD, Keadle J, Rouzier PA, et al. Effects of ibuprofen topical gel on muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:614–21.
- Dudley GA, Czerkawski J, Meinrod A, et al. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med* 1997;7:3–10.
- Cannavino CR, Abrams J, Palinkas LA, et al. Efficacy of transdermal ketoprofen for delayed onset muscle soreness. *Clin J Sport Med* 2003;13:200–8.
- Simmons G, Cooper S, Brown Research J, et al. Enhancing methods for the delayed onset muscle soreness (DOMS) pain model. *J Pain* 2018;19:546.
- Nieman DC, Henson DA, Dumke CL, et al. Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition. *Brain Behav Immun* 2006;20:578–84.
- Stone MB, Merrick MA, Ingersoll CD, et al. Preliminary comparison of bromelain and Ibuprofen for delayed onset muscle soreness management. *Clin J Sport Med* 2002;12:373–8.
- Lecomte JM, Lacroix VJ, Montgomery DL. A randomized controlled trial of the effect of naproxen on delayed onset muscle soreness and muscle strength. *Clin J Sport Med* 1998;8:82–7.
- Krentz JR, Quest B, Farthing JP, et al. The effects of ibuprofen on muscle hypertrophy, strength, and soreness during resistance training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:470–5.
- Donnelly AE, McCormick K, Maughan RJ, et al. Effects of a non-steroidal anti-inflammatory drug on delayed onset muscle soreness and indices of damage. *Br J Sports Med* 1988;22:35–8.
- Donnelly AE, Maughan RJ, Whiting PH. Effects of ibuprofen on exercise-induced muscle soreness and indices of muscle damage. *Br J Sports Med* 1990;24:191–5.
- Rahnama N, Rahmani-Nia F, Ebrahim K. The isolated and combined effects of selected physical activity and ibuprofen on delayed-onset muscle soreness. *J Sports Sci* 2005;23:843–50.
- Seidel EJ, Rother M, Regenspurg K, et al. A randomised trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in transdermal gel (IDEA-033) with oral ketoprofen and drug-free ultra-deformable sequeosome™ vesicles (TDT 064) for the treatment of muscle soreness following exercise. *J Sports Sci* 2016;34:88–95.
- Rother M, Seidel EJ, Rother I, et al. Randomized, placebo controlled study of the effects of etoricoxib on markers of inflammation, pain and muscle force after eccentric exercise. *Clin Anti-Inflamm Anti-Allergy Drugs (Discontin)* 2014;1:99–110.
- Svensson P, Houe L, Arendt-Nielsen L. Effect of systemic versus topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postexercise jaw-muscle soreness: a placebo-controlled study. *J Orofac Pain* 1997;11:353–62.

39. Croisier JL, Camus G, Monfils T, et al. Piroxicam fails to reduce myocellular enzyme leakage and delayed onset muscle soreness induced by isokinetic eccentric exercise. *Mediators Inflamm* 1996;5:230–4.
40. Loram LC, Mitchell D, Fuller A. Rofecoxib and tramadol do not attenuate delayed-onset muscle soreness or ischaemic pain in human volunteers. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:1137–45.
41. Hotfiel T, Carl HD, Swoboda B, et al. Current conservative treatment and management strategies of skeletal muscle injuries. *Z Orthop Unfall* 2016;154:245–53.
42. Järvinen TA, Järvinen TL, Kääriäinen M, et al. Muscle injuries: biology and treatment. *Am J Sports Med* 2005;33:745–64.
43. Sciorati C, Rigamonti E, Manfredi AA, et al. Cell death, clearance and immunity in the skeletal muscle. *Cell Death Differ* 2016;23:927–37.
44. Mackey AL, Rasmussen LK, Kadi F, et al. Activation of satellite cells and the regeneration of human skeletal muscle are expedited by ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory medication. *FASEB J* 2016;30:2266–81.
45. **Backus D, Burdett B, Hawkins L, et al. Outcomes after functional electrical stimulation cycle training in individuals with multiple sclerosis who are nonambulatory. *Int J MS Care* 2017;19:113–21.**
46. Toumi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? *Br J Sports Med* 2003;37:284–6.
47. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520–8.
48. Rodríguez LAG, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769–72.
49. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333–7.
50. Palmer R, Weiss R, Zusman RM, et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2003;16:135–9.
51. Paoloni JA, Milne C, Orchard J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. *Br J Sports Med* 2009;43:863–5.
52. **Dupuy O, Douzi W, Theurot D, et al. An evidence-based approach for choosing post-exercise recovery techniques to reduce markers of muscle damage, soreness, fatigue, and inflammation: a systematic review with meta-analysis. *Front Physiol* 2018;9:403.**
53. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD007400.
54. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388.
55. **Human Development Index Ranking, 2019. Available from: <<http://hdr.undp.org/en/content/2019-human-development-index-ranking>> Accessed September 23, 2020.**
56. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Reneman MF, et al. Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. *Int J Rehabil Res* 2008;31:165–9.
57. Swift A. Physiology—how the body detects pain stimuli. *Nurs Times* 2015;111:20–3.