

Abordagem da Lesão Muscular: Fases de Cicatrização, Tratamento Conservador e Opções Terapêuticas

Muscular Injury Approach: Healing Phases, Conservative Treatment and Therapeutic Options

João Monsanto⁽¹⁾ | Nuno Tomás⁽¹⁾ | Miguel Andrade⁽¹⁾ | Jorge Barbosa⁽¹⁾ | Cristina Ângelo⁽¹⁾

Resumo

A lesão muscular é um dos processos patológicos mais frequentes em atletas. O diagnóstico precoce e uma correta abordagem permitem otimizar a recuperação e minimizar o tempo de inatividade.

O processo de cicatrização e regeneração muscular consiste numa resposta celular e imunológica complexa com várias fases e múltiplos processos bioquímicos envolvidos: fase inflamatória, fase de regeneração e fase de remodelação.

O tratamento da lesão muscular deve ser seriado e ter em conta a fase biológica em que se encontra a cicatrização.

O tratamento farmacológico da lesão muscular é um tema controverso. As opções terapêuticas atuais tentam interferir nas várias fases do processo de cicatrização, seja estimulando a regeneração celular ou inibindo a formação de fibrose. Atualmente quer os fármacos orais ou os injetáveis apresentam limitada evidência científica para serem aplicados rotineiramente.

O presente artigo visa descrever resumidamente as fases da cicatrização muscular, detalhar a abordagem e o tratamento de reabilitação indicados em cada fase e apresentar a evidência de várias opções terapêuticas. Para tal, foi realizada uma revisão da literatura publicada até Julho de 2018 nas principais bases de dados médicas.

Palavras-chave: Cicatrização; Lacerações; Músculo Esquelético/lesões.

Abstract

Muscle injury is one of the most frequent pathological processes in athletes. Early diagnosis and proper approach optimizes recovery and minimizes downtime.

The healing process and muscle regeneration consists of a complex cellular and immune response with several phases and multiple biochemical processes involved: inflammatory phase, regeneration phase and remodeling phase.

The treatment of muscle injury should be serial and take into account the biological stage in which healing is found.

Pharmacological treatment of muscle injury is a controversial issue. Current therapeutic options attempt to interfere with the various stages of the healing process, either by stimulating cell regeneration or by inhibiting the formation of fibrosis. Currently either oral drugs or injectables have limited scientific evidence to be applied routinely.

This article aims to describe the phases of muscle healing in detail, to detail the approach and treatment of rehabilitation indicated in each phase and to present the evidence of several therapeutic options. For this, a review of the literature published until July of 2018 was carried out in the main medical databases.

Keywords: Lacerations; Muscle, Skeletal/injuries; Wound Healing

(1) Serviço de Medicina Física e de Reabilitação. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Autor correspondente: João Monsanto .email: joaocbmonsanto@gmail.com. Serviço de Medicina Física e de Reabilitação. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449-005 Lisboa

Data de submissão: dezembro 2018

Data de aceitação: agosto 2019

Introdução

A lesão muscular é um dos processos patológicos mais frequentes em atletas de todas as modalidades.¹ O tratamento da lesão muscular, pelas suas características e pelo risco de recorrência, constitui um desafio, tanto no contexto dos cuidados médicos primários como em medicina desportiva.

O processo de cicatrização

Após a lesão muscular, segue-se um processo de reparação. Tendo em conta o processo biológico em curso e o tipo celular predominante, divide-se este processo em três fases sucessivas, que se sobrepõem ao longo do tempo e cuja sequência é similar na maior parte das lesões.²⁻⁵

Na primeira fase, fase aguda ou inflamatória, predomina a inflamação, seguindo-se um período de tempo variável de regeneração miofibrilar (2ª fase) e por último, uma fase de remodelação com formação de tecido fibrótico (3ª fase).¹⁻⁴

De seguida, abordar-se-á pormenorizadamente cada fase deste processo.

1ª Fase - Fase aguda ou inflamatória

Corresponde ao período compreendido entre o instante da produção da lesão e dura entre três a sete dias.^{2,4}

Independentemente da causa da lesão muscular produz-se desestruturação do sarcómero, com conseqüente necrose e formação de hematoma nas lesões graves. Ocorre extravasamento do conteúdo intracelular, ativação do sistema complemento e desgranulação de mastócitos.^{2,3} Conseqüentemente ocorre o recrutamento de células inflamatórias como neutrófilos e monócitos para o local, sendo que estes últimos se diferenciam em macrófagos em poucas horas, iniciando a remoção do debris celular.²

Citocinas, enzimas, e fatores de crescimento (FC) são produzidos e libertados na região lesada pelas diferentes células inflamatórias, plaquetas e matriz extracelular. Alguns destes mediadores, como o fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), fatores de crescimento semelhante a insulina (IGF-1 e IGF-2) e interleucina 6 (IL-6) têm uma ação essencial ao longo de todas as fases da reparação, influenciando positiva ou negativamente a proliferação e diferenciação das células estaminais musculares - as chamadas células satélite.^{2,3}

As plaquetas libertam fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator de crescimento vascular endotelial

(VEGF), capazes de estimular a angiogénese e a vasodilatação.⁶

O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador e é também produzido nesta fase, essencialmente pelos macrófagos. Induz a apoptose das células danificadas, ajudando na clearance celular e promove o recrutamento de células satélite para o local da lesão.

2ª Fase - Fase de Regeneração

Inicia-se entre a primeira e a segunda semana e estende-se até à terceira a sexta semana após a lesão muscular.^{2,4}

Nesta fase predominam dois processos: a proliferação e diferenciação das células satélite e a formação de tecido cicatricial ou matriz extracelular, que dá suporte ao processo de regeneração.⁴

As células satélite podem diferenciar-se em três linhagens diferentes: fibroblastos, miofibroblastos ou mioblastos. A opção por cada linhagem varia consoante o ambiente bioquímico em que se encontram, no qual os fatores de crescimento (FC) têm um papel determinante.^{2,6}

De todos os FC que atuam nesta fase, destacam-se os já referidos previamente: bFCF, IGF-1 e IGF-2, que estimulam a diferenciação celular das células satélite em mioblastos e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que promove a migração de mioblastos para o foco da lesão, tanto de forma direta, estimulando a quimiotaxia, como de forma indireta através do aumento da atividade das metaloproteinases da matriz extracelular (MMP).⁷

Concomitantemente, também é estimulada a formação de matriz extracelular e tecido fibrótico. Destacam-se, como indutores de fibrose, o fator de crescimento transformante beta (TGF- β), potente indutor da síntese de colagénio, que estimula a proliferação de fibroblastos e formação de matriz extracelular, e ainda a substância P, estimulador do TGF- β . Em casos de excessiva proliferação de fibroblastos, um tecido fibrótico denso pode formar-se na região afetada, o que contribui para uma recuperação funcional deficiente. O tecido fibrótico diminui as características viscoelásticas normais do músculo e é um importante fator de risco para uma recidiva.^{2,4,8}

3ª Fase - Fase de remodelação

Este período inicia-se mais tarde, podendo haver significativa sobreposição com a fase anterior. Torna-se predominante à sétima semana e pode prolongar-se até três a seis meses após a lesão.^{2,4}

Durante esta fase, verifica-se grande atividade celular. As células satélite, após um tempo de grande proliferação,

começam a diferenciar-se e a organizar-se em miofibrilas. Esta etapa é crítica para a recuperação das propriedades contráteis do músculo-esquelético. O microambiente, que inicialmente era predominantemente inflamatório, torna-se anti-inflamatório.^{4,6} Embora a formação de tecido cicatricial fibrótico ocorra desde o início da segunda fase, neste período, caso o microambiente celular não seja propício à miogénese, ocorre substancial formação de tecido fibrótico. É nesta fase que se verifica a maior atividade de fibroblastos, o que pode influenciar negativamente a regeneração e propriedades mecânicas do tecido muscular.

Abordagem e reabilitação

O tecido muscular interage constantemente com o meio envolvente e responde a estímulos externos. Por essa razão, a sua atividade pode ser influenciada tanto por meios físicos (massoterapia, mobilização, alongamentos, ...) como por meios farmacológicos (anti-inflamatórios não esteroides - AINE, anti-fibróticos,...). Hoje em dia, sabe-se que o potencial de reparação da lesão muscular diminui com a idade, aumentando a formação de fibrose.⁹

O tratamento da lesão muscular deverá ter em conta as fases de cicatrização, no sentido de interferir positivamente no processo biológico. Deste modo, inicialmente os objetivos do tratamento deverão passar por minimizar o dano, diminuir a dor, controlar o edema e a hemorragia. Posteriormente, dever-se-á dar mais ênfase a diminuir a formação de fibrose ou de cicatrizes pouco elásticas, que possam interferir no rendimento futuro do atleta e predispor a recidivas.^{2,5,9,10}

Neste ponto, deve ser referido que o padrão de recuperação muscular varia também consoante a gravidade da lesão. Existem vários sistemas de classificação de lesão muscular que são úteis para adaptar o programa de reabilitação e para estimar o prognóstico. Assim, o tratamento deverá ter em conta não só a fase de cicatrização, mas também a severidade da lesão. Esta revisão não diferencia entre tipos ou extensão da lesão e deve ser usada apenas como guia geral de tratamento de lesões musculares.

Tratamento conservador da 1ª fase:

PRICE

Durante a fase aguda, apesar da falta de evidência, advoga-se a aplicação da fórmula PRICE (*protection, rest, ice, compression and elevation*).¹¹ É importante controlar o hematoma e a inflamação local.

De forma geral, recomenda-se a aplicação de crioterapia. A crioterapia provoca vasoconstrição, diminuindo o edema e

limitando a formação de hematoma. Para além disso, também diminui a dor, aumentando a latência de condução nervosa das fibras nociceptoras. A duração e a frequência da aplicação não é consensual. Na maior parte dos protocolos sugere-se entre 15-20 minutos a cada 2-3 horas em função do tamanho e profundidade da lesão. Períodos mais longos de aplicação de crioterapia provocam efeitos opostos aos anteriores, nomeadamente vasodilatação, com efeitos deletérios para a recuperação da lesão.¹

A compressão elástica controla o hematoma e melhora a drenagem vascular. Se o hematoma for grande, podem ser realizadas punções aspirativas seriadas, idealmente guiadas por ecografia.⁹

O repouso deve ser moderado, com diminuição parcial da carga sobre o segmento afetado. No entanto, deve ser fomentada a mobilização precoce, uma vez que a imobilização é deletéria para o trofismo muscular, promovendo a formação de contraturas. Deste modo, a duração da descarga é variável, devendo ser ajustada às queixas álgicas do atleta e durar o menor tempo possível.

Massoterapia

Massoterapia intensa e profunda está contraindicada nesta fase, uma vez que pode agravar a lesão. Para além disso, está associada a uma maior incidência de calcificações musculares por estimulação dos mecanorreceptores.⁹

Tratamento conservador da 2ª fase:

Durante a fase de regeneração, a continuação das medidas terapêuticas aplicadas na 1ª fase está dependente da clínica do doente.

A mobilização articular, tanto ativa como passiva, favorece o alinhamento das fibras musculares em regeneração e estimula as células satélite. Assim, entre as técnicas de cinesioterapia recomendadas encontram-se os estiramentos estáticos e dinâmicos, o fortalecimento muscular, exercícios neuromusculares e exercícios funcionais com exigência progressivamente maior. A progressão deve ser controlada individualmente através do limiar álgico e pela função.¹² Em geral, exercícios com mais repetições e baixas cargas são aconselhados nesta fase.

É habitual a aplicação de termoterapia nesta fase (diatermia, micro-ondas, ultrassons contínuos) com o objetivo de estimular a vasodilatação, aumentar a elasticidade do tecido conjuntivo e obter um efeito analgésico e desconstruente, que favorece a regeneração muscular.⁹ No entanto, apesar do seu uso generalizado, os benefícios da termoterapia na regeneração muscular ainda apresenta evidência científica escassa.¹³

Tratamento conservador da 3ª fase:

Nesta fase, o objetivo principal é inibir a formação de fibrose.

Tal como na fase anterior, a termoterapia pode ser benéfica, assim como todas as técnicas desfibrosantes (massoterapia, estiramentos estáticos e dinâmicos), no sentido de diminuir a formação de fibrose.⁹

As técnicas de cinesioterapia recomendadas são as mesmas da fase anterior, com evolução progressiva da dificuldade e intensidade. Devem ser enfatizados exercícios de fortalecimento muscular de toda a cadeia cinética envolvida, especialmente do *core*, e exercícios funcionais específicos do desporto em questão, caso se trate de um atleta.

Farmacologia no tratamento das lesões musculares

De seguida, apresentam-se algumas terapêuticas com potencial de influenciar a cascata biológica de reparação muscular. A maior parte destas substâncias são experimentais e apresentam evidência de eficácia ainda insuficiente.

AINE

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) são amplamente utilizados por atletas no tratamento da dor após lesões. Como vimos, as células inflamatórias têm um papel central em todo o processo cicatricial. Na literatura, a utilização de AINE não é consensual no âmbito do tratamento das lesões musculares. Por um lado, não apresentam resultados superiores a outras terapêuticas analgésicas, tal como o paracetamol, provocando mais efeitos adversos. Por outro lado, o processo inflamatório não controlado provoca agravamento do edema, anoxia e morte celular, o que pode ser minimizado por ação dos AINE.^{14,15}

Assim, algumas recomendações sugerem utilizar AINE apenas após as primeiras 48 horas, e nunca mais de 7 dias, para não interferir com o processo bioquímico de quimiotaxia e diferenciação das células satélite.⁹ Para tratamento único da dor, pode ser usado paracetamol de forma eficaz.¹⁵

Actovegin

Actovegin® é um fármaco biológico injetável, constituído por extrato de soro de animal (vitelo) ultra-filtrado. Tem sido usado durante décadas no tratamento de lesões musculares agudas. No âmbito desportivo, acredita-se que

este produto potencia a regeneração muscular, e é um ergogénico com capacidade para melhorar o desempenho físico e a resistência dos atletas. No entanto, não existe evidência robusta que demonstre as suas propriedades e não está recomendado por nenhuma *guideline* de tratamento.¹⁶

Óxido Nítrico (NO)

Como descrito anteriormente, a primeira fase do processo de cicatrização muscular (inflamatória) é caracterizada por uma significativa vasodilatação. Nesta fase, uma baixa concentração de NO pode provocar uma diminuição do número de células satélite, e aumento da quantidade de tecido fibrótico, condicionando uma diminuição da área muscular transversal e da força muscular pós lesão. A arginina é um aminoácido precursor da síntese de óxido nítrico, e por essa razão, sugere-se que a suplementação oral com arginina poderá influenciar positivamente a função e regeneração muscular. Essa influência ainda não está cientificamente comprovada.¹⁷

Anti-TGF-β

Na literatura, vários estudos destacam o papel do TGF-β na formação de fibrose. Deste modo, foi estudado o papel de substâncias anti-TGF-β na tentativa de diminuir a formação de tecido fibrótico. A curcumina, a decorina e a suramina (análogo da heparina) são potentes substâncias inibidoras da TGF-β. Alguns estudos *in vivo* demonstraram que estas substâncias teriam a capacidade de diminuir a fibrose e potenciar a força muscular quando administradas na segunda ou terceira fases de cicatrização. No entanto, a sua utilização por rotina permanece controversa.¹⁸⁻²⁰

Losartan

Os bloqueadores do receptor de angiotensina II como o losartan, habitualmente utilizado como anti-hipertensor, também demonstraram um efeito inibitório no TGF-β. Assim, alguns estudos sugerem um efeito positivo na regeneração muscular, quando o losartan é administrado entre o terceiro e o sétimo dia após a lesão. Se for administrado imediatamente após a lesão muscular verifica-se uma regeneração anormal.^{8,9,21,22} Todos estes estudos são no entanto experimentais, não estando aprovado o uso de losartan no tratamento de lesões musculares.

PRP

O plasma rico em plaquetas (PRP) tem sido proposto como estimulador da regeneração muscular uma vez que contém uma elevada concentração de fatores de crescimento. Teoricamente, os preparados com maior concentração de TGF-β estariam associados a maior formação de fibrose

muscular, enquanto sistemas que promovam uma maior concentração de fator de crescimento derivado das plaquetas (PDFG), estimulariam a miogénese. No entanto, atualmente verifica-se que as preparações de PRP presentes no mercado não estão estandardizadas, verificando-se elevada variabilidade nas concentrações finais de plaquetas e consequentemente de fatores de crescimento e citocinas. Deste modo, a literatura é controversa acerca da utilização de PRP ou outras substâncias estimulantes das células satélite, e a sua eficácia ainda não foi completamente comprovada.²³

Oxigenoterapia Hiperbárica

O uso de oxigenoterapia hiperbárica é defendido por alguns autores, com o objetivo de potenciar a oxigenação local, mas a sua eficácia também é controversa e ainda não há evidência científica suficiente para defender a sua aplicação.²⁴

Miostatina

O fator de diferenciação e crescimento 8 (GDF-8), também conhecido por miostatina, é uma proteína que funciona como regulador negativo do crescimento muscular, sendo um inibidor endógeno das células satélite. A utilização de inibidores da miostatina foi associada, em alguns estudos, à estimulação da hipertrofia muscular em casos de distrofia muscular e sarcopenia. No entanto, não há estudos que

atestem a segurança e eficácia da sua utilização no tratamento de lesões musculares.²⁵

Genética

Atualmente estuda-se o potencial da terapia genética na regeneração muscular, nomeadamente através na manipulação do gene *Smad4*, responsável pela expressão do TGF- β .^{9,25}

Conclusão

A lesão muscular inicia uma resposta celular e molecular complexa, com múltiplos potenciais alvos terapêuticos. A abordagem inicial e o tratamento devem ter em conta a fase em que se encontra o processo biológico de cicatrização. O conhecimento destes processos permite desenvolver uma abordagem sistemática da lesão muscular, de forma a aumentar a taxa de sucesso, diminuir complicações e promover o regresso seguro à atividade física.

À medida que se desenvolve o conhecimento sobre os mecanismos moleculares de regeneração muscular, vão surgindo novas terapêuticas. Atualmente, a evidência sobre o uso de farmacologia no tratamento da lesão muscular é limitada e existem inúmeras limitações na sua utilização.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financial Support:** This work has not received any contribution grant or scholarship. **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências / References

- Järvinen TA, Järvinen TL, Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. Muscle injuries: Biology and treatment. *Am J Sports Med.* 2005;33:745-64. doi:10.1177/0363546505274714
- Baoge L, Van Den Steen E, Rimbaut S, Philips N, Witvrouw E, Almqvist KF, et al. Treatment of skeletal muscle injury: a review. *ISRN Orthop.* 2012;2012:1-7. doi:10.5402/2012/689012
- Yang W, Hu P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation. *J Orthop Transl.* 2018;13:25-32. doi:10.1016/j.jot.2018.01.002
- Delos D, Maak TG, Rodeo SA. Muscle injuries in athletes: enhancing recovery through scientific understanding and novel therapies. *Sports Health.* 2013;5:346-352. doi:10.1177/1941738113480934
- Kerkhoffs GM, van Es N, Wieldraaijer T, Sierevelt IN, Ekstrand J, van Dijk CN. Acute hamstring injuries – diagnosis and prognosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:500-9. doi: 10.1007/s00167-012-2055-x.
- Mosca MJ, Rodeo SA. Platelet-rich plasma for muscle injuries: game over or time out? *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015;8:145-53. doi:10.1007/s12178-015-9259-x
- Kaar JL, Li Y, Blair HC, Asche G, Koepsel RR, Huard J, et al. Matrix metalloproteinase-1 treatment of muscle fibrosis. *Acta Biomater.* 2008;4:1411-20. doi:10.1016/j.actbio.2008.03.010
- Wong S, Ning A, Lee C, Feeley BT. Return to sport after muscle injury. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015;8:168-15. doi:10.1007/s12178-015-9262-2
- Balius R, Pedret C. Lesiones Musculares En El Deporte. Madrid: Panamericana EME; 2013.
- Danna NR, Beutel BG, Campbell KA, Bosco JA. Therapeutic approaches to skeletal muscle repair and healing. *Sports Health.* 2014;6:348-55. doi:10.1177/1941738113512261
- Hotfiel T, Seil R, Bily W, Bloch W, Gokeler A, Kriffter RM, et al. Nonoperative treatment of muscle injuries - recommendations from the GOTS expert meeting. *J Exp Orthop.* 2018;5:24. doi:10.1186/s40634-018-0139-3
- Ackerman KE, Babwah T, Bahr R. F-MARC Football Medicine Manual. 2nd ed. Zurich: FIFA Medical Committee; 2009.
- Wilkin LD, Lekan JM, Robinson LE, Devor ST. Influence of therapeutic

- ultrasound on skeletal muscle regeneration following blunt contusion. *Med Sci Sport Exerc.* 2003;35:S108. doi:10.1097/00005768-200305001-00588
14. Rahusen FT, Weinhold PS, Almekinders LC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen in the treatment of an acute muscle injury. *Am J Sports Med.* 2004;32:1856-9. doi:10.1177/0363546504266069
 15. 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;43:863-5. doi:10.1136/bjsm.2009.059980
 16. Brock J, Golding D, Smith PM, Nokes L, Kwan A, Lee PY Update on the role of actovegin in musculoskeletal medicine : a review of the past 10 years. *Clin J Sport Med.* 2018(in press). doi: 10.1097/JSM.0000000000000566.
 17. Bernardo DNA, Bryk FF, Fucs PM de MB. Influence of nitric oxide in the improvement of muscle power. *Acta Ortopédica Bras.* 2015;23:294-8. doi:10.1590/1413-785220152306148249
 18. Fukushima K, Badlanu N. The use of an antifibrosis agent to improve muscle recovery after laceration. *Am J Sports Med.* 2001;29:394-402
 19. Chan YS, Li Y, Foster W, Fu FH, Huard J. The use of suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle recovery after strain injury. *Am J Sports Med.* 2005;33:43-51. doi:10.1177/0363546504265190
 20. Nozaki M, Yong Li, Jinhong Zhu, Ambrosio F, Uehara K, Fu FH, et al. Improved muscle healing after contusion injury by the inhibitory effect of suramin on myostatin, a negative regulator of muscle growth. *Am J Sports Med.* 2008;36:2354-62. doi:10.1177/0363546508322886
 21. Bedair H, Karthikeyan T. Angiotensin II receptor blockade administered after injury improves muscle regeneration and decreases fibrosis in normal skeletal muscle. *Am J Sport Med.* 2008;36:1548-54. doi:10.1177/0363546508315470
 22. Kobayashi T, Uehara K, Ota S, Tobita K, Ambrosio F, Cummins JH, et al. The timing of administration of a clinically relevant dose of losartan influences the healing process after contusion induced muscle injury. *J Appl Physiol.* 2013;114:262-73. doi:10.1152/jappphysiol.00140.2011
 23. Kelc R, Vogrin M. Corrigendum to "Concerns about fibrosis development after scaffolded PRP therapy of muscle injuries: Commentary on an article by Sanchez et al.: 'Muscle repair: Platelet-rich plasma derivatives as a bridge from spontaneity to intervention.'". *Injury.* 2015;46:1424. doi:10.1016/j.injury.2015.03.031
 24. Bennett MH, Best TM, Babul-Wellar S, Taunton JE. Hyperbaric oxygen therapy for delayed onset muscle soreness and closed soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4. doi:10.1002/14651858.CD004713.pub2
 25. Dutt V, Gupta S, Dabur R, Injeti E, Mittal A. Skeletal muscle atrophy: Potential therapeutic agents and their mechanisms of action. *Pharmacol Res.* 2015;99:86-100. doi:10.1016/j.phrs.2015.05.010