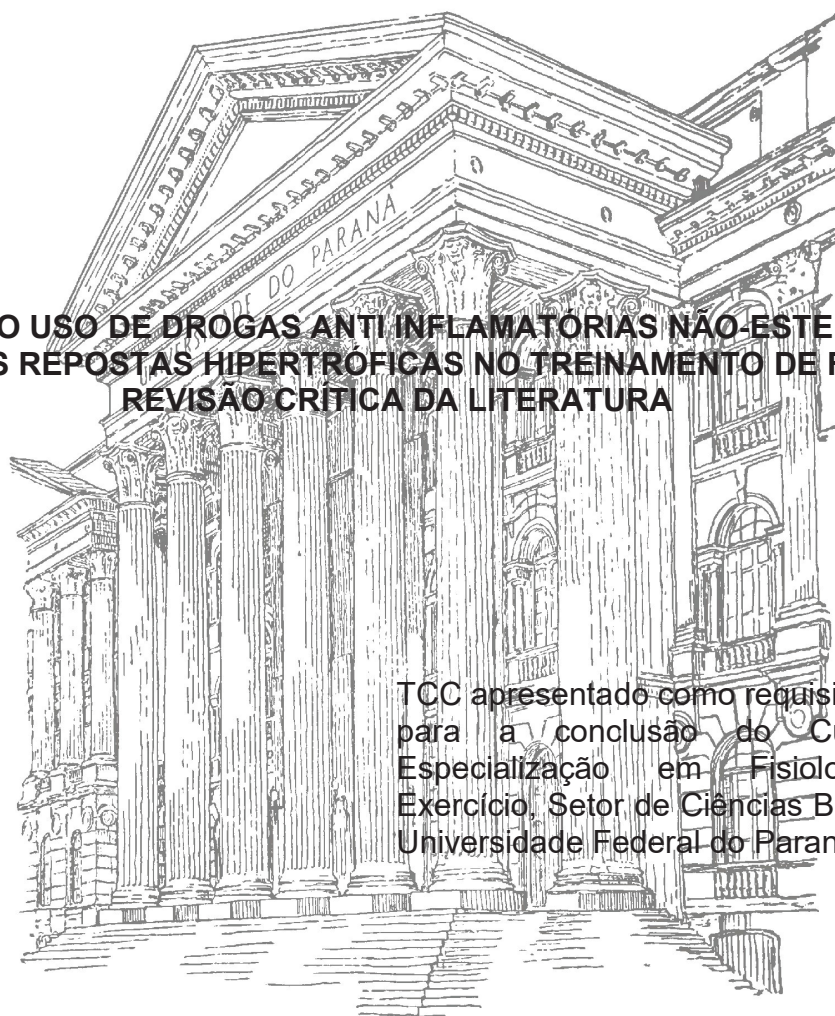


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA GENARI

**EFEITOS DO USO DE DROGAS ANTI INFLAMATORIAS NÃO-ESTEROIDAIAS
SOBRE AS REPOSTAS HIPERTRÓFICAS NO TREINAMENTO DE FORÇA:
REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA**



TCC apresentado como requisito parcial
para a conclusão do Curso de
Especialização em Fisiologia do
Exercício, Setor de Ciências Biológicas,
Universidade Federal do Paraná.

**CURITIBA, PR
2020**

LETÍCIA GENARI

**EFEITOS DO USO DE DROGAS ANTI INFLAMATÓRIAS NÃO-ESTEROIDAIAS
SOBRE AS REPOSTAS HIPERTRÓFICAS NO TREINAMENTO DE FORÇA:
REVISÃO CRÍTICA DA LITERATURA**

TCC apresentado como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Fisiologia do Exercício, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Dr. Tácito Pessoa de Souza Junior

**CURITIBA, PR
2020**

RESUMO

O treinamento de força vigoroso provoca danos na estrutura do musculo esquelético e leva a uma resposta inflamatória complexa e coordenada do sistema imune para que ocorra reparo e regeneração do tecido lesado e possivelmente crescimento muscular em longo prazo. Existem algumas substâncias que podem dificultar ou facilitar a resposta hipertrófica e os AINEs são uma delas. O objetivo da presente revisão é apresentar os efeitos desses medicamentos na hipertrofia muscular de acordo com a literatura. Concluímos que em indivíduos jovens o uso prolongado dos AINEs pode dificultar a hipertrofia muscular, mas em indivíduos idosos o resultado parece ser o oposto, podendo ser uma ferramenta de relevância clínica contra a sarcopenia.

Palavras-chave: AINEs; treinamento de força; hipertrofia muscular.

ABSTRACT

Vigorous strength training causes damage to the structure of the skeletal muscle and leads to a complex and coordinated inflammatory response of the immune system so that repair and regeneration of the injured tissue and possibly long-term muscle growth occurs. There are some substances that can hinder or facilitate the hypertrophic response and NSAIDs are one of them. The purpose of this review is to present the effects of these drugs on muscle hypertrophy according to the literature. We conclude that in young individuals the prolonged use of NSAIDs can hinder muscle hypertrophy, but in elderly individuals the result seems to be the opposite and may be a tool of clinical relevance against sarcopenia.

Keywords: NSAIDs; strength training; muscle hypertrophy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. METODOLOGIA.....	8
3. DESENVOLVIMENTO.....	11
4. CONCLUSÕES.....	19
REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

O treinamento de força (TF) vigoroso provoca danos na estrutura músculo esquelética (Owens et al. 2019; Peake, Nosaka, and Suzuki 2005; Schoenfeld 2012), levando a uma resposta inflamatória complexa e coordenada do sistema imune para que ocorra reparo e regeneração do tecido lesado e possivelmente crescimento muscular (Bondesen et al. 2004; Tidball 2005, 2017; Urso 2019). Este processo de crescimento músculo esquelético por remodelamento a partir do processo inflamatório ocorre a longo prazo. No entanto, essa resposta ao TF pode ser facilitada ou dificultada, caso o indivíduo utilize determinadas substâncias (Melin et al. 2017). O uso de esteroides anabólicos androgênicos, inicialmente criados para fins médicos no tratamento de doenças, passou a ser utilizado por indivíduos atletas e não atletas para melhora do desempenho e aumento da massa muscular, mas o abuso dessas substâncias e seu uso prolongado podem trazer sérios riscos à saúde devido a seus efeitos colaterais. (Fink, Schoenfeld, and Nakazato 2018), como aumento de riscos de eventos cardiovasculares e distúrbios neuropsiquiátricos que podem persistir mesmo após a descontinuidade do uso, além de ser considerado doping (Bertozzi et al. 2019). Por outro lado, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), embora sejam utilizados no tratamento de diversas doenças, podem apresentar efeito negativo sobre a resposta da hipertrofia músculo esquelética (Melin et al. 2017).

Os AINEs, que bloqueiam as enzimas ciclo-oxigenases (COX), responsáveis pela conversão do ácido araquidônico (AA) em prostaglandinas (PG) mediadoras de dor e inflamação. (Lundberg and Howatson 2018; Mackey et al. 2007; Melin et al. 2017; Peake, Nosaka, and Suzuki 2005; Schoenfeld 2012; Todd A. Trappe et al. 2016; Todd A. Trappe and Liu 2013), estão entre as drogas mais consumidas no mundo (Melin et al. 2017; Schoenfeld 2012; T A Trappe et al. 2002; Todd A. Trappe and Liu 2013) devido a sua facilidade de acesso sem necessidade de prescrição médica (Lundberg and Howatson 2018). O dano causado pelo exercício físico vigoroso no músculo esquelético promove dor muscular de início tardio, inchaço e pode comprometer temporariamente a função física, sendo comum o consumo destas substâncias por atletas e indivíduos que praticam exercício na tentativa de reduzir esses sintomas. (Mackey et al. 2007; Schoenfeld 2012), mas essas drogas podem alterar vias de sinalização e metabolismo proteico ao exercício agudo e modular os ajustes a longo prazo (Melin et al. 2017).

Bondesen, et. al. (2006), Schoenfeld (2012) e Mackey, et. al. (2017) hipotetizam que as ações das COX, principalmente da isoforma COX-2, são necessárias para atingir hipertrofia muscular máxima devido a sua relação direta na estimulação das células satélites (CS) e aumentos na síntese proteica (SP), mas os efeitos dos AINEs na hipertrofia muscular podem ser diferentes dependendo de alguns fatores como a dose e tipo do medicamento, status de treinamento do indivíduo, condição clínica e idade. (Alturki et al. 2018). O uso de AINEs em indivíduos jovens tem mostrado efeitos negativos na hipertrofia muscular, principalmente com uso de doses mais altas e a longo prazo (Burd et al. 2013; Lundberg and Howatson 2018; Mackey et al. 2007; Markworth et al. 2014; Melin et al. 2017). Por outro lado, em indivíduos mais velhos o uso dessas drogas tem demonstrado um efeito protetor contra a perda de massa muscular. (Alturki et al. 2018; Todd A. Trappe et al. 2016; Todd A Trappe et al. 2011).

Sendo assim, o uso dos AINEs auxilia ou dificulta as respostas hipertróficas no TF?

2 METODOLOGIA

Para escrever esta revisão narrativa foi realizada uma busca bibliográfica de artigos no PubMed. Foram inseridos artigos em inglês do ano de 1995 a 2019.

Autor	Amostra	Protocolo	Resultados
Alturki et al., 2018	Heterogênea com jovens e idosos	Revisão Sistemática; Uso de AINEs com ou sem intervenção de exercício físico;	Jovens = sem efeitos benéficos significativos relatados; menor diferenciação das CS; Idosos = uso de AINEs reduziu inflamação crônica, melhorou hipertrofia muscular e promoveu melhor desempenho; Efeito protetor contra a sarcopenia;
Beyer, et. al., 2011	30 pacientes geriátricos hospitalizados com inflamação aguda induzida por infecção e níveis de PCR > 10mg/L	Uso de 10mg de piroxicam por dia ou placebo por até 3 semanas (até a alta médica); Sem intervenção com exercício; Avaliação de parâmetros clínicos e bioquímicos, escala de mobilidade, força de preensão manual, resistência à fadiga e massa magra corporal;	Mobilidade e força de preensão manual maiores no grupo piroxicam comparado ao placebo; Menores níveis de IL-6 com piroxicam correlacionados com melhor desempenho muscular; Sem diferença na massa livre de gordura; Piroxicam melhorou medidas clinicamente relevantes de desempenho muscular e mobilidade;
Bondesen, et.al., 2004	Ratos	Tratamento crônico com AINEs seletivos e não seletivos; Lesão muscular induzida por congelamento nos tibiais anteriores; Análise do tamanho das miofibras e regeneração por 5 semanas após a lesão;	Atenuação do crescimento das miofibras associados a reduções no número de mioblastos e células inflamatórias nos primeiros momentos após a lesão com uso de inibidores seletivos; Síntese de PG dependente de COX-2 é necessária durante os primeiros estágios após a lesão;

Burd, et.al., 2013	16 homens jovens;	Três doses de celecoxib (200mg/dose) ou placebo durante as 24 horas após exercício agudo;	Inibidor de COX-2 (celecoxib) não suprimiu a taxa de síntese proteica fracionada; COX-1 pode ser a principal responsável pelo aumento da SP mediada por COX;
Mackey, et.al., 2007	14 atletas de <i>endurance</i> do sexo masculino;	100mg/ dia de indometacina ou placebo; Corrida de 36km; Biopsia muscular antes e nos dias 1, 3 e 8 após a corrida; Biopsia coletada em indivíduos não treinados para comparação; Análise das CS;	Atenuação do aumento do número de células satélites induzido pelo exercício; Papel da COX na atividade das CS;
Melin, et.al., 2017	31 homens e mulheres jovens	Dose alta vs dose baixa Uso de ibuprofeno 1200mg ou AAS 75mg por oito semanas associado ao exercício Análise de volume e força muscular e biópsia;	Atenuação da hipertrofia e força muscular com uso de doses máximas de Ibuprofeno;
Mikkelsen, et.al., 2011	Oito homens jovens;	Infusão de indometacina ou placebo associada a exercício agudo (200 contrações excêntricas máximas de extensão de joelhos);	AINE inibe a proliferação de CS, mas não afetou a síntese de proteínas e expressão genica;
Petersen, et.al., 2011	20 pacientes com osteoartrite de joelhos (50 a 70 anos);	9 sujeitos receberam ibuprofeno (1200mg) e 11 receberam placebo; Exercício agudo;	Níveis de PGF2 foram menores no grupo que usou AINE, mas não houve diminuição da resposta da SP induzida pelo exercício; Hipertrofia não influenciada pelo uso de AINEs em idosos;

Paulsen, et. al. 2009;	33 homens e mulheres jovens;	400mg de celecoxib por 9 dias após a primeira sessão de exercício ou placebo; Duas sessões de 70 contrações excêntricas máximas de flexores de cotovelo com intervalo de 3 semanas entre elas;	AINE não afetou marcadores inflamatórios, regeneração e a recuperação da função muscular, apenas reduziu a dor;
Trappe, et.al., 2002	24 homens jovens;	1200mg ibuprofeno ou 4000mg acetaminofeno ou placebo após 10 a 14 series de 10 repetições excêntricas de extensores de joelho;	Ambos os medicamentos suprimiram resposta do aumento da síntese proteica induzida pelo exercício;
Trappe, et.al., 2016	15 homens idosos	4000mg/ dia de acetaminofeno ou placebo; Exercício 3x por semana durante 12 semanas;	Tamanho da fibra Tipo I aumentou 28% no grupo acetaminofeno e não mudou com placebo; Tamanho da fibra Tipo II aumentou em ambos os grupos, mas o aumento foi maior no grupo acetaminofeno; Aumenta o crescimento muscular comparado ao placebo, sendo maior em fibras Tipo I;
Trappe, et.al., 2011	36 indivíduos idosos	Ibuprofeno 1200mg/dia; Acetaminofeno 4000mg/dia; placebo 12 semanas de exercício	Aumento da hipertrofia e força muscular com uso dos medicamentos em comparação ao placebo;

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Dano estrutural

As ações musculares concêntricas, isométricas e excêntricas podem causar danos na estrutura muscular, dependendo de sua intensidade, duração e da suscetibilidade do indivíduo ao estímulo aplicado (Owens et al. 2019; Schoenfeld 2012). Com estímulos repetidos o dano tende a ser menor, devido a ajustes funcionais e estruturais que deixam o músculo menos suscetível aos danos quando o próximo evento for imposto (Hoppeler 2016; Owens et al. 2019; Peake, Nosaka, and Suzuki 2005).

Durante o exercício, a sobrecarga mecânica leva a ruptura parcial dos sarcômeros causando comprometimento do acoplamento excitação-contração (Owens et al. 2019; Peake, Nosaka, and Suzuki 2005) e afastamento das miofibrilas deixando uma bainha que forma uma zona de retração (Tidball, 1995). Danos causados na membrana do retículo sarcoplasmático, dos túbulos transversos e do sarcolema fazem com que o cálcio mova-se livremente para o meio intra e extracelular e ative as vias de degradação dependentes de cálcio (Owens et al. 2019; Peake, Nosaka, and Suzuki 2005) que irão clivar proteínas miofibrilares (Tidball, 1995), aumentando o número de proteínas musculares e enzimas circulantes (Peake, Nosaka, and Suzuki 2005). A lâmina basal e o tecido conjuntivo de suporte também podem sofrer injúria (Schoenfeld 2012).

O dano causa sintomas transitórios como a perda temporária da função muscular, redução da amplitude de movimento, inchaço, rigidez, promove dor muscular de início tardio (DOMS) (Peake, Nosaka, and Suzuki 2005; Schoenfeld 2012), sensibilidade e falta de força (Qamar et al. n.d.) que podem se manifestar imediatamente e permanecer por até 14 dias após o exercício (Owens et al. 2019) atingindo seu pico entre 48 e 72 horas (Qamar et al. n.d.).

3.2 Reparo, regeneração e crescimento

A inflamação gerada após o dano muscular pode ser uma resposta benéfica para que ocorra o reparo, regeneração e crescimento do tecido (Tidball 2005b). Duas populações de células invadem o tecido danificado após a injúria: as que removem os detritos (inflamatórias) e as que regeneram o tecido e geram novas fibras musculares (miogênicas) (Tidball, 1995). Logo após a lesão, macrófagos residentes no músculo

funcionam como quimioatrativos para a invasão rápida de neutrófilos (Tidball 2017) e após aproximadamente 12 horas, os macrófagos com fenótipo fagocítico e pró inflamatório predominam o local (Tidball, 1995). Ambos podem danificar ainda mais a membrana celular através da liberação de radicais livres, também ativam e atraem células inflamatórias adicionais (fatores de crescimento e citocinas) condicionando o ambiente inflamatório e fazem a fagocitose do tecido danificado (Tidball 1995, 2005, 2017). Uma segunda subpopulação de macrófagos aparece quando a regeneração é iniciada e são associados a um fenótipo regenerativo, liberando substâncias que irão atuar no processo de resolução da inflamação e reparo do tecido danificado (Tidball 1995, 2017). Curiosamente, a fagocitose do tecido realizada pelos macrófagos pode condicionar uma memória imunológica facilitando sua capacidade de reconhecer e responder a lesões subsequentes (Tidball 2017).

As principais células envolvidas na regeneração e crescimento muscular são as CS que residem no músculo em estado quiescente até serem ativadas por estresse mecânico, estresse oxidativo, fatores endócrinos e inflamatórios (Hoppeler 2016; Urso 2019). Elas se movimentam até o local, se proliferam, sofrem diferenciação, se fundem para formar novos miotubos que após diferenciação terminal e crescimento gerando novas miofibras (Bondesen et al. 2004; Tidball 2017; Urso 2019), podendo ser então um processo regenerativo essencial, quando combinado com balanço nitrogenado positivo (SP maior que a degradação) para que ocorra hipertrofia muscular (Hoppeler 2016; Mackey et al. 2007; Schoenfeld 2012)

3.3 Papel da COX na inflamação

As enzimas COX convertem o AA em PG pró inflamatórios (Schoenfeld 2012). Três isoformas de COX são conhecidas: COX-1 e COX-2 são expressas no músculo esquelético, tendo esta última um papel principal na resposta inflamatória após o dano e na promoção da dor (Bondesen et al. 2004; Schoenfeld 2012), mas parece ser mais responsiva a lesões e não necessariamente ao exercício, este papel parece ser mais aplicado a COX-1 (Todd A. Trappe and Liu 2013). COX-3 pode estar relacionada ao sistema nervoso central (Bondesen et al. 2004) e não tem relação com a produção de PG no sistema muscular (Todd A. Trappe and Liu 2013).

PG são moléculas de meia vida de alguns segundos a minutos, potentes em quantidades baixas e aumentam em até 10 vezes por minuto durante e até 24 horas

após exercício, dependendo de sua intensidade, tipo, duração e idade do indivíduo (Todd A. Trappe and Liu 2013). O dano muscular ativa a fosfolipase A2 que cliva o AA da membrana celular e as PG produzidas interagem com receptores que possuem papel na promoção da dor e edema (Schoenfeld 2012), modulam o processo inflamatório, induzem a sinalização anabólica e contribuem para a regulação do fluxo sanguíneo (Mackey et al. 2007). Elas também possuem papel importante nos estágios da miogênese, pois influenciam a adição de mionúcleos pelas CS e a proliferação de mioblastos (Bondesen et al. 2004; Schoenfeld 2012; Todd A. Trappe and Liu 2013), podendo estar envolvidas nos processos de ajuste ao exercício agudo e crônico (Todd A. Trappe and Liu 2013).

Os AINEs exercem seus efeitos bloqueando a COX para suprimir a produção de PG (Melin et al. 2017; Schoenfeld 2012), atuando na redução da dor e inflamação, podendo facilitar a recuperação da função muscular após TF, mas devido a atuação das PG em vários outros processos, pode ser que seu uso prejudique a resposta de ajuste ao exercício (Schoenfeld 2012). Esses fármacos podem ser divididos em inibidores de COX não seletivos (inibem COX-1 e COX-2) ou inibidores seletivos de COX-2 e deve ser levado em consideração que diferentes tecidos expressam diferentes níveis de isoformas de COX e isso pode alterar a eficácia do medicamento (Todd A. Trappe and Liu 2013) e que diferentes tipos de AINEs podem atuar também por mecanismos independentes de COX (Mackey et al. 2007).

3.4 AINEs e síntese proteica

O estresse mecânico imposto durante exercício ativa a cascata de sinalização via MTORC1 para aumentar a SP (Hoppeler 2016; Schoenfeld 2012) e esse aumento repetido pode ser considerado, em partes, como a base para a hipertrofia muscular (Todd A. Trappe and Liu 2013; Todd A Trappe et al. 2011). Por outro lado, o uso de AINEs pode reduzir a SP, já que as PG também possuem papel na indução da sinalização anabólica, principalmente a prostaglandina F2a (PGF2a), podendo então prejudicar a hipertrofia (Schoenfeld 2012; T A Trappe et al. 2002; Todd A. Trappe and Liu 2013).

Trappe, et.al. (2002) analisaram os efeitos agudos do uso de ibuprofeno (inibidor não seletivo de COX) e do acetaminofeno (analgésico e antipirético com potencial anti-inflamatório fraco) (Todd A. Trappe and Liu 2013), na SP muscular e dor após exercício excêntrico de alta intensidade. Vinte e quatro homens sedentários

ou recreacionalmente ativos, de 22 a 28 anos, foram divididos em três grupos: um grupo recebeu 1200mg/dia de ibuprofeno (IBU), outro grupo ingeriu 4000mg/dia de acetaminofeno (ACET) e grupo placebo (PLA). A taxa de SP fracional e a PGF2 aumentaram no grupo PLA e permaneceu inalterada nos outros dois grupos, levando a conclusão de que inibir a COX inibe também o metabolismo proteico no musculo esquelético.

Não se sabe se o uso a longo prazo continuaria a reduzir a SP muscular e a dor muscular não se mostrou reduzida com a utilização dos fármacos em comparação ao PLA. Neste estudo eles também mediram a fenilalanina como forma de mensurar a degradação proteica do corpo todo e identificaram que nenhum dos fármacos alterou a taxa de degradação proteica (T A Trappe et al. 2002).

Contraditoriamente, pode ser que em indivíduos idosos que consumiram AINEs, a inibição da degradação proteica seja maior do que a inibição da síntese, formando assim um balanço líquido positivo de proteínas provocando aumento da massa muscular ao longo prazo (Todd A Trappe et al. 2011). Não se sabe também, se o momento de administração do fármaco pode influenciar na redução ou não da SP (Todd A. Trappe and Liu 2013).

Tendo em vista que inibidores não seletivos de COX reduzem a síntese proteica, Burd, et.al. (2010) analisaram os efeitos agudos de 600mg/dia de um inibidor seletivo de COX-2 (celecoxib) comparado com placebo em homens jovens e o resultado foi contraditório ao esperado, pois a taxa de SP mista não foi suprimida pelo fármaco, concluindo que a isoforma COX-1 pode ser a principal responsável pelo aumento da síntese proteica mediada por PG.

3.5 AINEs e CS

CS são células-tronco miogênicas, residentes entre a lamina basal e o sarcolema em estado quiescente até que algum estímulo ative-as (Schoenfeld 2012; Tidball 2017). Então elas se proliferam e algumas sofrem diferenciação e se fundem para formar novos miotubos multinucleados que vão passar por mais um estágio de diferenciação e crescimento terminais se fundindo com miofibras já existentes (Tidball 2017) reparando áreas de tecido danificado e gerando crescimento muscular (Mackey et al. 2007), enquanto outras retornam ao estado quiescente para manter a população reserva de CS. Em cada estágio desse processo ocorrem alterações na expressão dos fatores de transcrição miogênicos (Tidball 2017).

Elas também doam seus núcleos para as fibras existentes, aumentando a capacidade de sintetizar novas proteínas contrateis (Mackey et al. 2007; Schoenfeld 2012). Na teoria, qualquer aumento no tamanho da fibra deve ser acompanhada por um aumento proporcional de mionúcleos, mas se as CS são realmente essenciais para o processo hipertrófico do musculo esquelético ainda não é bem definido na literatura (Schoenfeld 2012). Contudo, já sabemos que elas são necessárias para que ocorra um reparo bem sucedido das fibras musculares que sofreram danos (Mackey et al. 2007) e que vários subtipos de PG podem estimular a sua proliferação, diferenciação e implicar nos diferentes estágios de fusão dos mioblastos (Mackey et al. 2007; Schoenfeld 2012).

O número de CS aumenta significativamente após diferentes tipos de exercício em jovens e idosos e a via das COXs pode ser necessária para a atividade das CS na regeneração muscular, mas os dados sobre uso de AINEs e CS ainda são contraditórios (Mackey et al. 2007).

Para analisar isto, Mackey et.al. (2007) realizaram um estudo com 14 atletas de endurance do sexo masculino com idade de 22 a 28 anos que foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu 100mg de indometacina (AINE) por dia a partir de 4 dias antes de realizarem 36km de corrida e até 8 dias depois e o segundo grupo recebeu placebo. Um terceiro grupo composto por 12 homens não treinados funcionou como controle. Biopsias musculares foram coletadas no dia da corrida e 3 e 8 dias após. O grupo placebo mostrou aumento significativo no número de CS enquanto o grupo que recebeu indometacina não apresentou alteração.

Esses achados suportam a hipótese de que a produção de PG via COX possui papel importante na atividade das CS em homens treinados e visto que sua ativação desempenha um papel importante na manutenção e regeneração muscular, o uso de AINEs teria efeito negativo na hipertrofia muscular. Outro achado do estudo foi que, provavelmente devido aos indivíduos estarem acostumados com o tipo de treino, não houve dano muscular, mesmo assim a proliferação se CS foi estimulada, concluindo que não é necessário que ocorra dano no tecido para sua ativação.

Os efeitos parecem ser dose-dependentes, visto que doses baixas não se mostraram prejudiciais, mas doses mais elevadas podem inibir a síntese proteica e a atividade das CS (Melin et al. 2017; Schoenfeld 2012).

Uso ocasional não afeta negativamente o resultado do TF, mas o uso a longo prazo pode prejudicar devido à supressão da atividade das CS, já que a sinalização

das vias das calpaínas pelos prostanoídes pode influenciar sua ativação. Existem fortes evidências de que o uso de AINEs afeta negativamente a ativação das CS (Schoenfeld 2012).

3.6 AINEs e a hipertrofia muscular

Melin, et.al. (2018) realizaram um estudo com 31 indivíduos de ambos os sexos de 18 a 35 anos, considerados saudáveis. Eles foram divididos em dois grupos: IBU (n=15) que ingeriu 1200mg de ibuprofeno ao dia e o grupo AAS (n=16) que ingeriu 75mg de ácido acetilsalicílico ao dia durante 8 semanas de treinamento de força com pesos para extensão de joelhos unilateral e esforço máximo com a outra perna utilizando ergômetro isoinercial. A força máxima e o volume muscular avaliados foram menores no grupo IBU comparado ao grupo AAS, concluindo que doses máximas de IBU comprometem a hipertrofia muscular e o aumento de força independentemente do modo de treino em indivíduos jovens.

Os dados sugerem que a via COX é essencial para que ocorra hipertrofia muscular, pois as PG podem estar diretamente relacionadas com a indução da SP e ativação de CS, processos necessários para que aconteça o crescimento muscular após o reparo da injúria (Schoenfeld 2012). Por outro lado, em indivíduos idosos os AINEs aumentam a massa muscular e força induzido pelo TF (Todd A. Trappe et al. 2016). Pode ser que o músculo esquelético se adapte ao consumo das drogas, promovendo hipertrofia adicional e ganho de força em idosos nos músculos exercitados (Todd A Trappe et al. 2011).

Trappe et. Al. (2011) analisaram a influência do uso de ibuprofeno e acetaminofeno comparado ao placebo na força e massa muscular com 36 indivíduos idosos que completaram 12 semanas de treinamento de força para extensores de joelhos. Todos os grupos apresentaram aumento de força e de volume muscular do quadríceps, mas esse resultado foi significativamente maior (até 50% a mais) nos grupos que utilizaram medicamento comparado ao placebo, reforçando a ideia de o consumo de AINEs combinado com TF melhora a hipertrofia muscular e força em idosos e esse resultado é de grande relevância clínica, pois considerando a taxa de perda anual de massa muscular na fase idosa, os indivíduos que usaram os medicamentos reverteram quase 10 anos de sarcopenia em 12 semanas de treinamento, mesmo sendo de baixo volume (cerca de 5 min/sem).

Visto que um perfil inflamatório crônico está diretamente relacionado à sarcopenia, estratégias farmacológicas para reduzi-lo poderiam contribuir para restauração do anabolismo muscular. Estudos utilizando AINEs mostraram efeitos positivos sobre volume muscular e força em idosos, porém a eficácia e a segurança do seu uso devem ser avaliadas devido a seus potenciais efeitos colaterais e riscos (Alturki et al. 2018).

Há poucas razões para acreditar que o uso crônico de AINEs com doses baixas vendidas sem receita medica prejudica a hipertrofia muscular (Schoenfeld 2012; Todd A. Trappe and Liu 2013; Todd A Trappe et al. 2011) e não se sabe se ele realmente alivia os sintomas inflamatórios em resposta ao exercício (Schoenfeld 2012). Pode ser que exista um limiar de dose necessário para que influencie negativamente no resultado do treinamento e que a idade seja um fator chave nessa resposta (Todd A. Trappe and Liu 2013).

3.7 Efeitos adversos dos AINEs

O uso dos AINEs pode trazer efeitos negativos ou positivos na resposta hipertrófica musculo esquelética dependendo da idade do indivíduo. Apesar de indivíduos idosos se beneficiarem do seu uso, deve ser levado em consideração os efeitos adversos que esses medicamentos podem causar (Alturki et al. 2018).

A inibição de COX-1 no sistema gastrointestinal e de COX-2 no sistema cardiovascular pode aumentar o risco de efeitos adversos como eventos adversos gastrintestinais graves, hipertensão e aterotrombose dependendo da dose e da variabilidade individual. O uso de inibidores seletivos de COX-2 reduz as chances de eventos gastrintestinais, mas aumenta os riscos cardiovasculares (Bruno, Tacconelli, and Patrignani 2014).

No estudo de Trappe, et. Al (2011), não houve alterações em marcadores hematológicos, hepáticos e renais durante 12 semanas de treinamento com uso de acetaminofeno e ibuprofeno em indivíduos idosos e no estudo de Beyer, et. Al. (2011) com idosos hospitalizados, os indivíduos ingeriram em paralelo ao AINE um medicamento para evitar eventos gastrintestinais, mas são poucos os estudos que avaliaram os riscos e os efeitos adversos do uso desses medicamentos.

Alturki, et. Al. (2018) após uma revisão sistemática, mostrou que a maioria dos artigos não relataram ocorrência de efeitos colaterais do uso dos medicamentos.

3.8 AINEs e resposta imune

A resposta inflamatória é resultado de uma interação complexa e coordenada do sistema imune para que ocorra reparo e regeneração do tecido lesado (Tidball 2005) e a resposta do sistema imune frente ao dano muscular também pode ser afetada pelo uso dos AINEs.

Eles podem reduzir a quimiotaxia e ativação dos macrófagos e neutrófilos (Tidball 1995; Peake, Nosaka, and Suzuki 2005), prejudicando a fagocitose e afetando diretamente o reparo da injúria muscular (Tidball, 1995), apesar de ainda não ser totalmente conhecido até que ponto a remoção dos restos celulares seja necessária para o reparo (Tidball 2005). Ratos tratados com AINEs tiveram regeneração mais lenta e prejudicada, devido à remoção lenta dos detritos e menor síntese de fatores que facilitam o reparo (Tidball, 1995).

3.9 Limitações dos estudos

A presente revisão encontrou algumas divergências nos resultados apresentados, o que pode acontecer devido à grande variabilidade de fatores como a extensão do dano, tempo de pesquisa, status de treinamento dos indivíduos, tipo, dosagem e administração do medicamento que podem refletir diferenças nos resultados (Peake, Nosaka, and Suzuki 2005; Todd A. Trappe and Liu 2013).

Além disso, grande parcela dos estudos são com modelos animais, o que diminui a validade externa e ainda os resultados observados têm sido divergentes dos humanos (Schoenfeld 2012; Todd A. Trappe and Liu 2013). Por fim, o equilíbrio entre benefício e risco do uso de AINEs e os resultados crônicos não são avaliados na maioria dos estudos (Alturki et al. 2018).

4 CONCLUSÕES

Dos estudos revisados, concluímos que a utilização dos fármacos pode afetar de maneira positiva ou negativa a resposta hipertrófica ao treinamento de força dependendo de vários fatores, mas principalmente da idade ou perfil inflamatório dos indivíduos.

A hipertrofia muscular é resultado do reparo e regeneração do tecido muscular, seguido de crescimento, após sofrer injúria (exercício) e ocorre principalmente devido a atividade das CS e aumentos agudos repetidos na taxa de síntese proteica, gerando um balanço nitrogenado positivo.

Os AINEs tem demonstrado reduzir, de forma aguda, a taxa de SP e ativação das CS em indivíduos jovens. Quando utilizados de forma esporádica, seu uso não parece prejudicar os resultados dos treinos, mas a hipertrofia muscular ocorre de forma crônica e quando o objetivo é maximizar esse resultado, o uso prolongado parece não ser uma boa estratégia.

Por outro lado, em indivíduos idosos, seu uso pode promover um efeito protetor contra a sarcopenia, devido à redução do perfil inflamatório crônico que comumente se encontram e a uma modulação do balanço nitrogenado, reduzindo a degradação proteica mais do que reduz da síntese. Porém, deve ser levado em consideração os efeitos colaterais que esses medicamentos podem causar nos sistemas gastrintestinal, cardíaco e renal, avaliando o efeito benefício vs risco.

REFERÊNCIAS

- Alturki, Mohammad, Ingo Beyer, Tony Mets, and Ivan Bautmans. 2018. "Impact of Drugs with Anti-Inflammatory Effects on Skeletal Muscle and Inflammation: A Systematic Literature Review." *Experimental Gerontology* 114(April): 33–49.
- Bertozzi, Giuseppe, Monica Salerno, Cristoforo Pomara, and Francesco Sessa. 2019. "Neuropsychiatric and Behavioral Involvement in AAS Abusers. **A Literature Review.**" *Medicina* 55(7): 396.
- Bondesen, Brenda A et al. 2004. "**The COX-2 Pathway Is Essential during Early Stages of Skeletal Muscle Regeneration.**" 30322: 475–83.
- Bruno, Annalisa, Stefania Tacconelli, and Paola Patrignani. 2014. "Variability in the Response to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Mechanisms and Perspectives." *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 114(1): 56–63.
- Burd, Nicholas A et al. 2013. "**Effect of a Cyclooxygenase-2 Inhibitor on Postexercise Muscle Protein Synthesis in Humans** (November 2009).
- Fink, Julius, Brad Jon Schoenfeld, and Koichi Nakazato. 2018. "**The Role of Hormones in Muscle Hypertrophy.**" *Physician and Sportsmedicine* 46(1): 129–34. <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1406778>.
- Hoppeler, Hans. 2016. "Molecular Networks in Skeletal Muscle Plasticity." *The Journal of Experimental Biology* 219(2): 205–13.
- Lundberg, Tommy R., and Glyn Howatson. 2018. "Analgesic and Anti-Inflammatory Drugs in Sports: Implications for Exercise Performance and Training Adaptations." *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 28(11): 2252–62.
- Mackey, Abigail L. et al. 2007. "The Influence of Anti-Inflammatory Medication on Exercise-Induced Myogenic Precursor Cell Responses in Humans." *Journal of Applied Physiology* 103(2): 425–31.
- Markworth, James F, Luke D Vella, Vandre C Figueiredo, and David Cameron-smith. 2014. "**Ibuprofen Treatment Blunts Early Translational Signaling Responses in Human Skeletal Muscle Following Resistance Exercise.**" (25): 20–28.
- Melin, M et al. 2017. "**High Doses of Anti-Inflammatory Drugs Compromise Muscle Strength and Hypertrophic Adaptations to Resistance Training in Young Adults.**" : 1–16.
- Owens, Daniel J et al. 2019. "Exercise-Induced Muscle Damage: What Is It, What Causes It and What Are the Nutritional Solutions?" *European journal of sport science* 19(1): 71–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110239>.
- Peake, Jonathan, Kazunori Nosaka, and Katsuhiko Suzuki. 2005a. "Characterization of Inflammatory Responses to Eccentric Exercise in Humans." *Exercise immunology review* 11(2005): 64–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16385845>.

Peterson, Jennifer M. et al. 2003. "Ibuprofen and Acetaminophen: Effect on Muscle Inflammation after Eccentric Exercise." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35(6): 892–96.

Qamar, Muhammad Mustafa, Muhammad Shahid Javed, Muhammad Zahoor-ul-hassan Dogar, and Ayesha Basharat. "**Non-Pharmacological Interventions to Combat Exercise-Induced Muscle Damage** , a Little Natural Tax on Work out The Myofascial Release Hope." : 1686–90.

Schoenfeld, Brad J. 2012. "The Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Exercise-Induced Muscle Damage." *Sports Medicine* 42(12): 1017–28.

Tidball, James G. 1995. "**Inflammatory cell response to acute muscle injury.**" *Medicine & Science in Sports & Exercise* 27(7):1022-32

Tidball, James G. 2005. "Inflammatory Processes in Muscle Injury and Repair." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 288(2): R345–53.
<http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00454.2004>.

Tidball, James G. 2017. "Regulation of Muscle Growth and Regeneration by the Immune System." *Nature Reviews Immunology* 17(3): 165–78.
<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.150>.

Trappe, T A et al. 2002. "**Effect of Ibuprofen and Acetaminophen on Postexercise Muscle Protein Synthesis.**" 72205: 551–56.

Trappe, Todd A. et al. 2016. "COX Inhibitor Influence on Skeletal Muscle Fiber Size and Metabolic Adaptations to Resistance Exercise in Older Adults." *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 71(10): 1289–94.

Trappe, Todd A., and Sophia Z. Liu. 2013. "Effects of Prostaglandins and COX-Inhibiting Drugs on Skeletal Muscle Adaptations to Exercise." *Journal of Applied Physiology* 115(6): 909–19.

Trappe, Todd A et al. 2011. "Influence of Acetaminophen and Ibuprofen on Skeletal Muscle Adaptations to Resistance Exercise in Older Adults." *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 300(3): R655-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160058>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3064281>.

Urso, Maria L. 2019. "**Anti-Inflammatory Interventions and Skeletal Muscle Injury : Benefit or Detriment ?**" : 920–28.