

Anti-inflamatórios não esteroides afetam as respostas ao treinamento resistido em indivíduos idosos e de meia-idade?

Do nonsteroidal anti-inflammatory affect responses to resistance training in elderly and middle-aged individuals?

Cláudio Luiz da Silva Lima Paz¹, Cloud Kennedy Couto de Sá², Nelson Carvas Junior³, Mário César Carvalho Tenório⁴.

1. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

2. Hospital Geral Ernesto Simões Filho, Salvador, BA, Brasil.

3. Universidade Ibirapuera, São Paulo, SP, Brasil.

4. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os medicamentos mais populares do mundo para o tratamento da dor e inflamação. Embora o uso a longo prazo de AINEs esteja associado a efeitos adversos renais, cardiovasculares, hepáticos e outros, também foi sugerido que ele pode causar comprometimento nas adaptações neuromuscular promovida pelo exercício. **Objetivo:** O objetivo desta revisão sistemática foi comparar os efeitos do uso de AINEs nas adaptações neuromusculares, como hipertrofia e força muscular em pessoas de meia-idade e idosos praticantes de treinamento resistido. **Métodos:** As bases de dados pesquisadas incluíram Bireme, Pubmed e Science Direct. As meta-análises foram conduzidas usando o método de estimativa de variância robusta de efeitos correlacionados com ajustes de pequenas amostras. **Resultados:** Seis estudos foram incluídos para análise meta-analítica, nenhuma diferença estatística foi encontrada para hipertrofia (ES: 0,000531 ± 0,0424, IC 95%: -0,123 - 0,124; P = 0,991) e força muscular (ES: 0,323 ± 0,213, 95% CI: -0,417 - 1,06; P = 0,258). **Conclusão:** Os achados desta revisão não sustentam a hipótese de que o uso de AINEs combinado com exercícios resistidos, influencie negativamente a hipertrofia e a força muscular.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides, Treinamento de resistência, Hipertrofia, Força muscular, Envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most popular drugs in the world for treating pain and inflammation. Although the long-term use of NSAIDs is associated with adverse renal, cardiovascular, hepatic, and other effects, it has also been suggested that may cause impairing neuromuscular adaptations promoted by exercise. **Objective:** The objective of this systematic review was to compare the effects of NSAIDs use in neuromuscular adaptations, such as hypertrophy and muscle strength in middle-aged and elderly practitioners of resistance training. **Methods:** The databases included Bireme, Pubmed e Science Direct. Meta-analyses were conducted using the robust variance estimation of correlated effects with small-sample adjustments. **Results:** Six studies were included for meta-analytical analysis. No statistical differences were found for hypertrophy (ES: 0.000531 ± 0.0424, 95%CI: -0.123 - 0.124; P = 0.991) and muscle strength (ES: 0.323 ± 0.213, 95% CI: -0.417 - 1.06; P = 0.258). **Conclusion:** The findings of this review do not support the hypothesis that the use of NSAIDs combined with resistance exercise negatively influences the hypertrophy and muscle strength.

Key-words: Non-steroidal anti-inflammatory agents, Resistance training, Hypertrophy, Muscle strength, Aged.

Recebido em: 6 de outubro de 2020; Aceito em 7 de novembro de 2020.

Correspondência: Cláudio Luiz da Silva Lima Paz, Travessa Itabuna, Plataforma, 40710-585 Salvador BA. claudio.paz@outlook.com.br

Introdução

As drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs) estão entre os fármacos mais populares no mundo para tratamento da dor e inflamação [1]. Devido à facilidade de obtenção de algumas destas substâncias, uma vez que são vendidas sem prescrição médica, altas prevalências de consumo são encontradas em diferentes populações, sendo mais recorrente seu uso em idosos [2].

Apesar do uso prolongado dos AINEs seja associado a efeitos adversos renais, cardiovasculares, hepáticos e outros mais [1], também tem sido sugerido capaz de prejudicar as adaptações neuromusculares promovidas pelo exercício [3]. A influência negativa do fármaco nas respostas adaptativas ao treinamento pode estar atrelada ao seu mecanismo de ação, já que é proposto para inibir as atividades das Ciclo-Oxigenase (COX), diminuindo assim a produção de prostanoídes pró-inflamatórios, como as prostaglandinas [4], vias essas que foram documentadas como necessárias para o desenvolvimento da hipertrofia muscular máxima em resposta a sobrecarga imposta ao treinamento [5,6]. É de suma importância a compreensão das ações dos AINEs ao exercício, visto que o treinamento resistido é eficaz e de ampla aplicabilidade para reverter ou controlar as alterações no sistema neuromuscular, como perda de massa e força muscular, associadas ao envelhecimento [7-10]. Modificações estas que resultam em reduções anuais de 1% de massa muscular e entre 2-4% da força [11-13], levando a aumento morbidades, incapacidade, perda de autonomia, diminuição da qualidade de vida e mortalidade [14].

No que diz respeito a literatura científica, a relação do uso dos AINEs nas respostas neuromusculares mostra-se conflitante. Estudos conduzidos em roedores induzidos a sobrecarga mecânica por ablação sinérgica [5,15] demonstraram resposta hipertrófica reduzida quando suplementados com AINEs, porém, efeito positivo foi encontrado após um protocolo de 450 repetições excêntricas, na recuperação da força muscular para uma única dose de AINEs [16]. Em seres humanos, Lilja *et al.* [3] relataram diminuição nas respostas quando utilizados em altas doses dos anti-inflamatórios. Entretanto, existem estudos demonstrando não haver diferença significativa [17,18], ou que a utilização dos AINEs potencializam as respostas hipertróficas [19].

Sendo assim, o objetivo desta revisão sistemática foi sumarizar os efeitos do uso dos AINEs nas adaptações neuromusculares, como hipertrofia e força muscular, em indivíduos de meia-idade e idosos praticantes de treinamento resistido.

Métodos

A presente revisão sistemática com meta-análise foi realizada conforme a declaração de relatórios preferenciais para protocolos de revisão sistemática e meta-análise (PRISMA-P) [20], sob o registro internacional prospectivo de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42018110375).

Critérios de elegibilidade

Para inclusão dos estudos na avaliação qualitativa foram necessários que: 1) fossem ensaios clínicos randomizados, 2) avaliassem indivíduos com idades ≥ 50 anos, 3) que tivessem realizado exercícios resistidos, 4) houvesse um grupo fazendo uso de AINEs comparado a um grupo placebo, 5) tivessem duração mínima de 4 semanas, 6) mensurassem a hipertrofia e força muscular como desfecho primário ou secundário. Para avaliação meta-analítica, que os estudos apresentassem o tamanho de efeito para os desfechos de interesse ou fornecesse as informações para o cálculo manualmente. Estudos que estivessem em andamento foram excluídos.

Estratégia de buscas

As buscas foram conduzidas nas bases de dados científicas Bireme, Pubmed e Science Direct até 10 de outubro de 2020. No levantamento bibliográfico empregou-se o uso de descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) associados a termos livres conforme mostrado nos apêndices. Pesquisas através das referências bibliográficas de cada artigo também foram utilizadas como buscas secundárias para recuperação de estudos apropriados. Após a seleção final dos estudos incluídos, a precisão geral da busca foi calculada, dividindo o número de artigos incluídos pelo número de artigos relevantes encontrados, além do número necessário para leitura (number needed to read, “NNR”), calculada pelo inverso da precisão [21].

Obtenção dos dados

De forma independente, dois pesquisadores (C.P e M.T) selecionaram os artigos pelos títulos e posteriormente por resumos identificando assim os possíveis estudos para leitura completa, excluindo os manuscritos que não tratavam do conteúdo proposto. Em caso de divergência, um terceiro avaliador era solicitado (C.S).

A extração dos dados sobre características dos participantes, das intervenções e desfechos avaliados foram obtidos de forma independente por dois avaliadores (C.P e M.T). O percentual da mudança pré e pós-treinamento foi adotado. Os percentuais dos estudos que não apresentaram esse dado foram calculados manualmente usando a seguinte fórmula: pré = média do momento pré-intervenção e pós = média do momento pós-treinamento: $\% \blacktriangle = (\text{pós} - \text{pré} / \text{pré}) \times 100$.

Risco de viés

Para avaliar o risco de viés, a ferramenta da colaboração Cochrane, Risk of Bias Tool 1.0 (RoB 1.0) foi adotada [22]. O instrumento RoB 1.0 consiste em sete domínios de avaliação e foi aplicado por dois avaliadores de forma independente (C.P e N.J), nos casos de divergência, um terceiro avaliador (M.T) foi consultado.

Os sete domínios do Rob 1.0 foram: a) viés de seleção devido à geração de sequência aleatória, b) viés de seleção devido à ocultação da alocação, c) viés de desempenho, d) viés de detecção, e) viés de atrito, f) viés de relatório, e g) outro viés.

Análise estatística

O tamanho de efeito (TE) foi calculado para cada desfecho de hipertrofia e força muscular, como a diferença do pós-teste – pré-teste, dividido pelo desvio padrão do pré-teste, com ajustes para viés de pequenas amostras [23]. A variância de cada TE foi calculada usando a amostragem de cada estudo [24]. As meta-análises foram conduzidas usando o método da estimativa robusta da variância de efeitos correlacionados ajustado para pequenas amostras [25,26], usando o pacote robumeta no software R versão 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing). A heterogeneidade foi avaliada através da estatística I^2 , sendo considerado $I^2 < 50\%$ baixa heterogeneidade, $\geq 50\%$ heterogeneidade substancial, e $> 75\%$ alta heterogeneidade [27].

Resultados

Seleção dos estudos

Após as buscas nas bases de dados e eliminação das duplicatas, 831 artigos foram identificados para seleção por títulos e resumos, destes, apenas 21 (3%) artigos estavam aptos para leitura em texto completo. Seis estudos foram incluídos para a avaliação qualitativa e quantitativa [18,19,28-31], conforme demonstrado na figura 1.

Todos os estudos incluídos para análise qualitativa foram incorporados quantitativamente para o desfecho hipertrofia e apenas quatro estudos para a força muscular. A precisão geral da pesquisa foi de 0,007, enquanto o NNR foi 139.

Entre os estudos excluídos por não atenderem satisfatoriamente os critérios de inclusão estão: Três estudos pelo desenho inadequado; dois estudos pela população estudada; quatro estudos pela intervenção; três estudos pelo desfecho medido e quatro estudos por avaliar a mesma amostra.

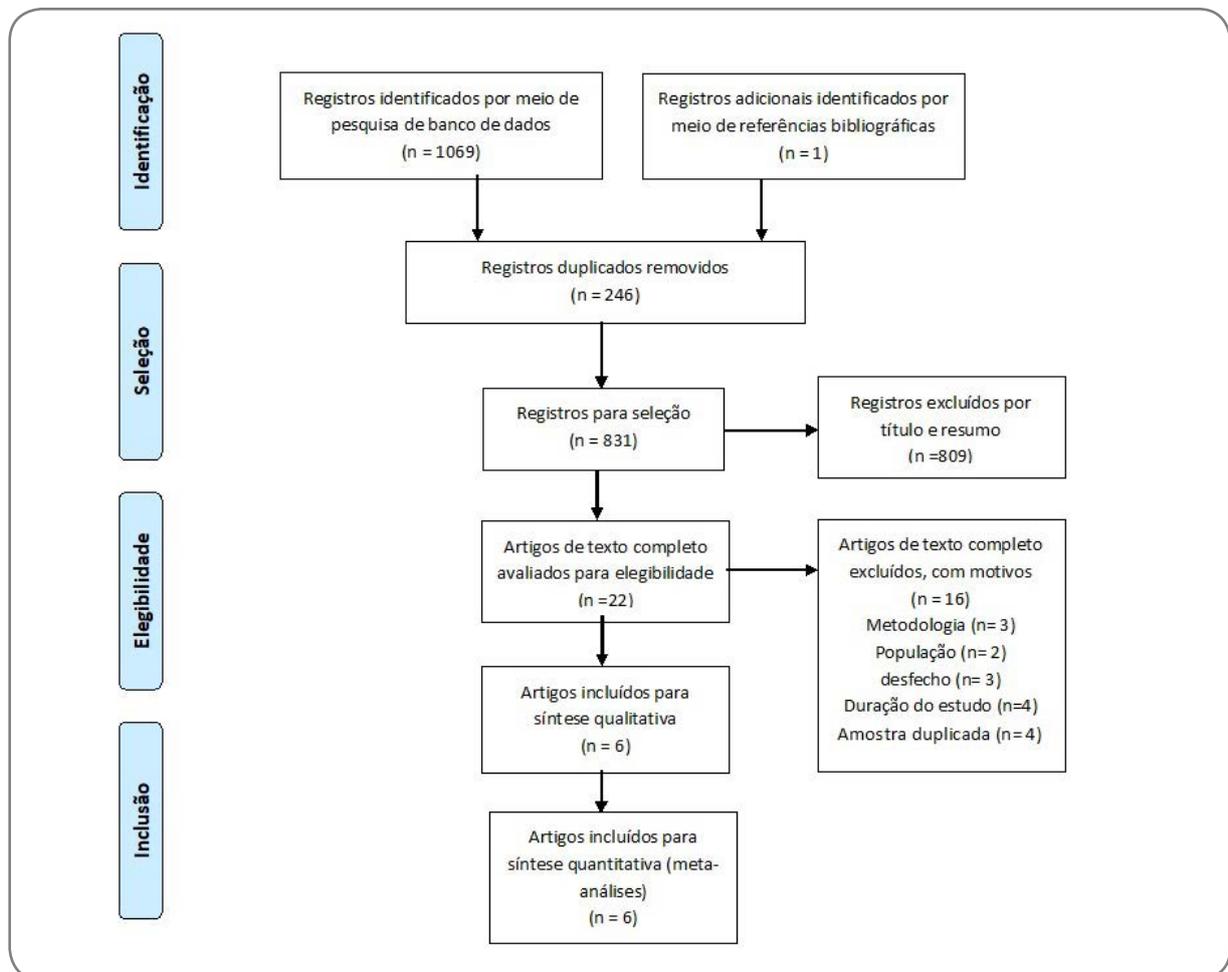


Figura 1- Fluxograma.

Avaliação do risco de viés

De acordo com a ferramenta RoB 1.0, a maioria dos estudos foi classificada como risco incerto de viés (Figura 2).

Em relação ao viés de seleção, três estudos [18,29,31] foram considerados de baixo risco e os demais foram classificados como risco incerto por gerar uma sequência aleatória. No entanto, nenhum deles ficou claro se a ocultação da alocação foi realizada de forma adequada, indicando um risco incerto.

Para viés de performance, todos os estudos incluídos relataram métodos adequados para participantes cegos e funcionários e foram considerados como de baixo risco de viés. Na avaliação do viés de detecção, o risco foi classificado como incerto em todos os estudos incluídos, uma vez que nenhum estudo detalhou claramente o cegamento dos desfechos.

O viés de atrito foi considerado de alto risco por quatro estudos [18,28,29,31]. Apenas dois estudos foram classificados como de baixo risco para viés de relato. Todos os artigos incluídos foram classificados como um risco incerto para outros vieses.

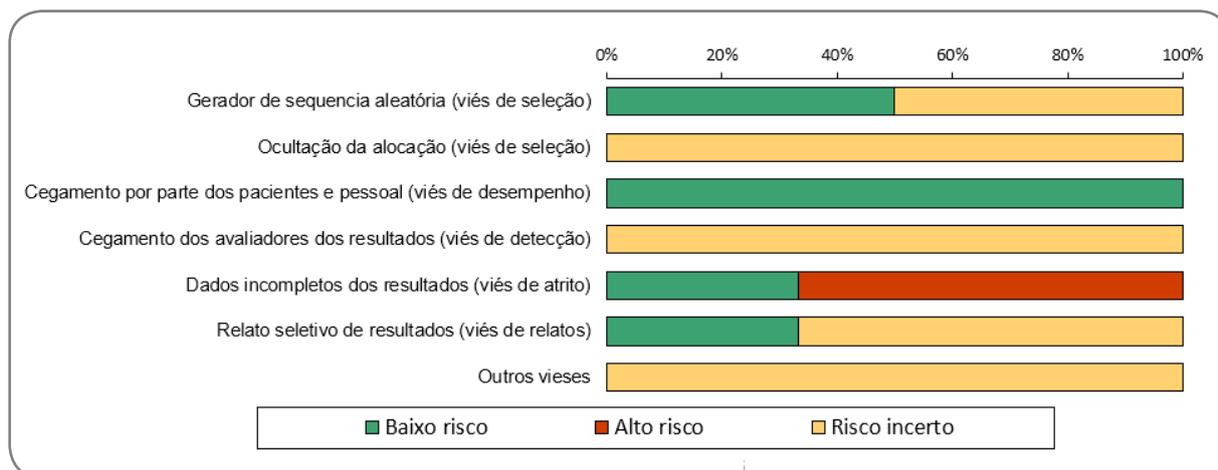


Figura 2 - Gráfico do risco de viés.

Características dos estudos

As características gerais de cada estudo são descritas na Tabela I. Os estudos incluídos foram publicados entre os anos de 2011 e 2016, todos na língua inglesa, em periódicos relatando o fator de impacto entre 3,077 e 12,511. Todos os estudos relataram fontes de financiamentos.

No que se refere aos desfechos da hipertrofia e/ou força muscular, cinco estudos avaliaram como objetivo primário e apenas um como secundário [29]. Os métodos de avaliação dos desfechos de interesse foram imagem de ressonância magnética e densitometria por dupla emissão de raio-x (DEXA). As intervenções tiveram duração entre 6 e 36 semanas. O número de grupos nos estudos incluídos variou entre 2 e 4 grupos em investigação.

Características dos sujeitos

Em relação à demografia das amostras, dois estudos avaliaram em norte-americanos [19,29], dois estudos em dinamarqueses [18,30], e dois em canadenses [28, 31]. A faixa etária variou entre 50 e 80 anos. Apresentaram idade, peso, altura e índice de massa corporal média igual a $64,8 \pm 2,3$ anos, $78,4 \pm 14,1$ kg, $167,7 \pm 6$ cm, $27,2 \pm 4,7$ kg/m², respectivamente.

Na análise qualitativa, os estudos recrutaram 348 participantes em 17 grupos, sendo 67% da amostra composta por mulheres, os grupos foram distribuídos em sete para ibuprofeno mais exercícios, seis ao grupo placebo, e quatro para demais intervenções. Entretanto, conforme os critérios de inclusão, as análises meta-analíticas da hipertrofia e força muscular foram mensuradas em 299 participantes, sendo 177 participantes em 7 grupos de AINs e 112 em 6 grupos placebos.

Todos os estudos avaliaram indivíduos sedentários, entre eles, três avaliaram mulheres menopausadas [28,29,31], um estudo incluiu indivíduos com osteoartrite [18].

Características das intervenções

As intervenções são relatadas na tabela II. Cinco estudos incluídos relataram a realização de um aquecimento geral e a atividade foi baseada em ciclismo com duração entre 5 e 10 minutos, descrevendo-os como intensidades leves. Um estudo realizou aquecimento específico [19], descrito como 2 séries de 10 repetições, contudo, não foi relatado pelos autores a quantificação da intensidade utilizada no período do aquecimento. Apenas um estudo utilizou intensidades autosugeridas pelos participantes [28].

Tabela I - Característica demográfica gerais da amostra dos estudos incluídos.

Estudo	Ano	País	Idade	Peso	Altura	% de Mulheres	Status da amostra	Condição Clínica	Avaliação da	
									Hipertrofia	Força
Trappe <i>et al.</i> [19]	2011	USA	65 ± 1,9	84 ± 7,7	172,5 ± 3,9	33,4	N.R	Saudável	IRM	1RM
Petersen <i>et al.</i> [18]	2011	DNK	62,3 ± 4,3	80,9 ± 15,4	169,6 ± 9,5	55,5	N.R	Osteoartrite	IRM	5RM DIS
Candow <i>et al.</i> [28]	2013	CAN	57,2 ± 4,7	74,5 ± 9,6	164,6 ± 6,1	100	Sed	Menopausadas	DEXA UTS	1RM
Jankowski <i>et al.</i> [29]	2015	USA	64,6 ± 4	78,6 ± 16	170 ± 0,09	63	Sed	Saudável	DEXA	N.R
Duff <i>et al.</i> [31]	2016	CAN	64,8 ± 4,3	75,68 ± 13,5	161,3 ± 5,9	100	Sed	Menopausadas	DEXA	1RM pred
Dideriksen <i>et al.</i> [30]	2016	DNK	69 ± 7	80,4 ± 3,7	N.R	0	N.R	Saudável	IRM DEXA	CVIM

1RM = Uma repetição máxima; 1RMpred = Predição submáxima de uma repetição máxima; 5RM = cinco repetições máximas; CAN = Canadá; CIVM = Contração voluntária isométrica máxima; DEXA = Densitometria por dupla emissão de raio-x; DIS = Dinamômetro isocinético; DNK = Dinamarca; IRM = Imagem de ressonância magnética; N.R = Não relatado; Sed = Sedentários; USA = Estados Unidos da América; UTS = Ultrassom.

Tabela II - Características das intervenções dos estudos.

Estudo	Grupo	%	Dosagem	Volume	Intensidade	Intervalo	Frequência	Resultados	
								Hipertrofia	Força
Trappe et al. [19]	IBU: 13 (9/4)	N.R	1200	3 X 10	% 1RM (73 ± 1; 74 ± 1, para IBU e PLC)	120	3	AST: ↑↑ (10,9%)	1RM: ↑↑ (27,9%)
	PLC: 12 (8/4)	N.R	1200					AST: ↑ (8,6%)	1RM: ↑ (21%)
	ACT: 11 (7/4)	N.R	4000					AST: ↑↑ (12,8%)	1RM: ↑↑ (26,7%)
Petersen et al. [18]	IBU: 11 (4/7)	8,3	1200	Sem 1-7: 4 X 12 a 15; Sem 8-12: 4-5 X 8	% 1RM (70 a 80%)	N.R	3	AST _{10cm} : ↔ (4,4%)	DIS _{iso} : ↑↑ (18%)
	PLC: 12 (5/7)	26	1200	DIS _{con} : ↑↑ (12,7%)				DIS _{exc} : ↑↑ (18,8%)	
	GLC: 12 (5/7)	0	1500	5RMleg: ↑ (49,2%)				5RMce: ↑ (36,9%)	
Candow et al. [28]	IBU: 15 (0/15)	N.R	400	3 X 10	RM (10 RM)	120	3	AST _{10cm} : ↔ (6,1%)	DIS _{iso} : ↔ (18%)
	PLC: 13 (0/13)	N.R	400					AST _{20cm} : ↑ (4,3%)	DIS _{con} : ↔ (12,7%)
								DIS _{exc} : ↔ (18,8%)	5RMleg: ↑ (53%)
Jankowski et al. [29]	IBUa: 51 (19/32)	7,2	400	3 X 5 a 12	% 1RM (60 a 80%)	N.R	≥3	5RMce: ↑ (36,9%)	5RMm: ↑ (58,5%)
	IBUd: 42 (15/27)	22,20	400					AST _{10cm} : ↔ (6,3%)	DIS _{iso} : ↑ (13,6%)
	PLC: 37 (14/23)	N.R	440					AST _{20cm} : ↑ (4,8%)	DIS _{con} : ↑ (11,6%)
Duff et al. [31]	IBU: 23 (0/23)	21,70	400	2 X 8 a 12	N.R	N.R	3	DIS _{exc} : ↔ (2,4%)	5RMlp: ↑ (33,8%)
	PLC: 22 (0/22)	13,60	400					5RMce: ↑ (37,3%)	5RMm: ↑ (37,3%)
	IBA: 23 (0/23)	26,09	400					MLG: ↓ (2,8%)	1RMlp: ↑ (21,7%)
Dideriksen et al. [30]	IBU: 8 (8/0)	N.R	1200	Sem 1: 3-4 X 12	RM	N.R	3	EMej: ↑ (9,1%)	1RMsp: ↑ (13%)
	PLC: 11 (11/0)	N.R	1200	Sem 2-4: 3-4 X 10; Sem 5-6: 3-4 X 8				EMfj: ↔ (2%)	1RMsp: ↑ (13%)
				Sem 1: 15RM Sem 2-4: 12RM; Sem 5-6: 10RM				EMec: ↔ (5,6%)	1RMsp: ↑ (13%)

1RMa = Uma repetição máxima no agachamento; 1RMb = Uma repetição máxima no bíceps; 1RMce = Uma repetição máxima na cadeira extensora; 1RMlp = Uma repetição máxima no leg press; 1RMsp = Uma repetição máxima no supino; 5RMce = Cinco repetições máximas na cadeira extensora; 5RMlp = Cinco repetições máximas no leg press; 10RM = Dez repetições máximas; 12RM = Doze repetições máximas; 15RM = Quinze repetições máximas; ACT = Acetaminofeno; AST = Área de secção transversa; AST10cm = Área de secção transversa medida a 10 cm; AST20cm = Área de secção transversa medida a 20 cm; CIVM = Contração isométrica voluntária máxima; DIScon = Avaliação concêntrica no dinamômetro isocinético; DISexc = Avaliação excêntrica no dinamômetro isocinético; DISiso = Avaliação isométrica no dinamômetro isocinético; EMdft = Espessura muscular dos dorso-flexores do tornozelo; EMec = Espessura muscular dos extensores do cotovelo; EMej = Espessura muscular dos extensores do joelho; EMfc = Espessura muscular dos flexores do cotovelo; EMfj = Espessura muscular dos flexores de joelho; EMPft = Espessura muscular dos plante-flexores do tornozelo; GLC = Glucosamina; IBA = Ibuprofeno e alongamento; IBU = Ibuprofeno; IBUa = Ibuprofeno antes do treinamento; IBUd = Ibuprofeno depois do treinamento; MLG = Massa livre de gordura; N.R = Não Relatado; PLC = placebo; RM = Repetições máximas; Sem = Semana; ↑ = Aumento significativo p > 0,05 em relação ao momento pré; ↑↑ = Aumento significativo p > 0,05 em relação ao grupo placebo; ↓ = Redução significativa p > 0,05 em relação ao momento pré; ↔ = Sem diferença significativa.

Em relação à escolha dos exercícios resistidos, foram compostos por 64,3% de monoarticulares. O número de máquinas e/ou pesos livres utilizados nos estudos variou de 1 a 12, sendo os mais utilizados a cadeira extensora, o leg press e a rosca bíceps, correspondendo a 71, 57 e 57%, respectivamente. Exercícios complementares de polichinelos, subidas e descidas de escadas, além de medicine ball foram utilizados.

Os números de séries relatados foram de 2 a 4 entre os estudos, com a realização de 6 a 15 repetições máximas ou 60 a 80% de 1RM. Somente dois estudos relataram a condução do treinamento até a falha muscular concêntrica [28,31]. O intervalo entre séries variou de 1 minuto e 30 segundos a 2 minutos. A frequência semanal relatada foi de 2 a 3 dias. As doses de AINES utilizadas foram de 400mg até 1200mg/dia, dose única ou dividida em 2 a 3 vezes ao dia.

AINEs na Hipertrofia muscular

Qualitativamente seis estudos avaliaram a hipertrofia muscular. Envolveram 270 indivíduos, dos quais 163 (71,6%) eram mulheres, alocados no grupo AINEs e 107 participantes (64,4%) mulheres no grupo placebo. Os achados para alterações na hipertrofia muscular variaram de -2,8% a 10,9%.

Na análise meta-analítica, conforme demonstrado na figura 3, foram avaliados 14 TE para 6 estudos. Ao analisar o efeito geral, uma heterogeneidade baixa foi observada ($I^2 = 0\%$), mas não foi demonstrado diferença significativa para a hipertrofia entre o grupo anti-inflamatório e grupo placebo (TE: $0,000531 \pm 0,0424$, IC95%: -0,123, 0,124; $P = 0,991$).

AINEs na força muscular

Na análise qualitativa, cinco estudos avaliaram a força muscular. Envolveram 163 indivíduos, 93 (77,4% mulheres), alocados no grupo AINEs. O grupo placebo consistiu em 70 participantes, sendo 65,7% mulheres. Os ganhos variaram de 5% a 128,9%.

Dez TE de quatro estudos, avaliando 121 participantes (78,5% mulheres) foram incluídos na metanálise para o desfecho da força muscular (figura 4). Ao analisar o efeito geral, foi relatada uma heterogeneidade substancial ($I^2 = 67,8\%$). Contudo, não foi demonstrada diferença estatística entre os grupos (TE: $0,323 \pm 0,213$, IC: -0,417, 1,06; $P = 0,258$).

Discussão

Com base nas evidências atuais, após avaliação qualitativa e meta-analítica, os achados não permitem afirmar que o uso do AINEs associado ao TR resulte negativamente nos desfechos de hipertrofia e força muscular.

Divergindo dos resultados encontrados nesta pesquisa, uma recente revisão sistemática avaliou 28 artigos, entre eles, ensaios clínicos randomizados e não-randomizados, estudos cross-over, coortes e transversais que avaliaram os efeitos dos anti-inflamatórios em seres humanos e em animais. Os autores concluíram que o uso de AINEs apresentou um efeito protetor na massa muscular relacionada à idade [32]. Contudo, vale salientar que esses achados devem ser avaliados com cautela, já que a inclusão de estudos observacionais pode acarretar um potencial risco de viés quando comparados com estudos randomizados [33].

Ao observar a estatística individual dos estudos em relação às mudanças da linha de base para a hipertrofia muscular, apenas três estudos demonstraram aumentos significativos. No entanto, apenas o estudo de Trappe *et al.* [19] demonstrou uma superioridade estatística do grupo AINEs de 26,7% em relação ao placebo.

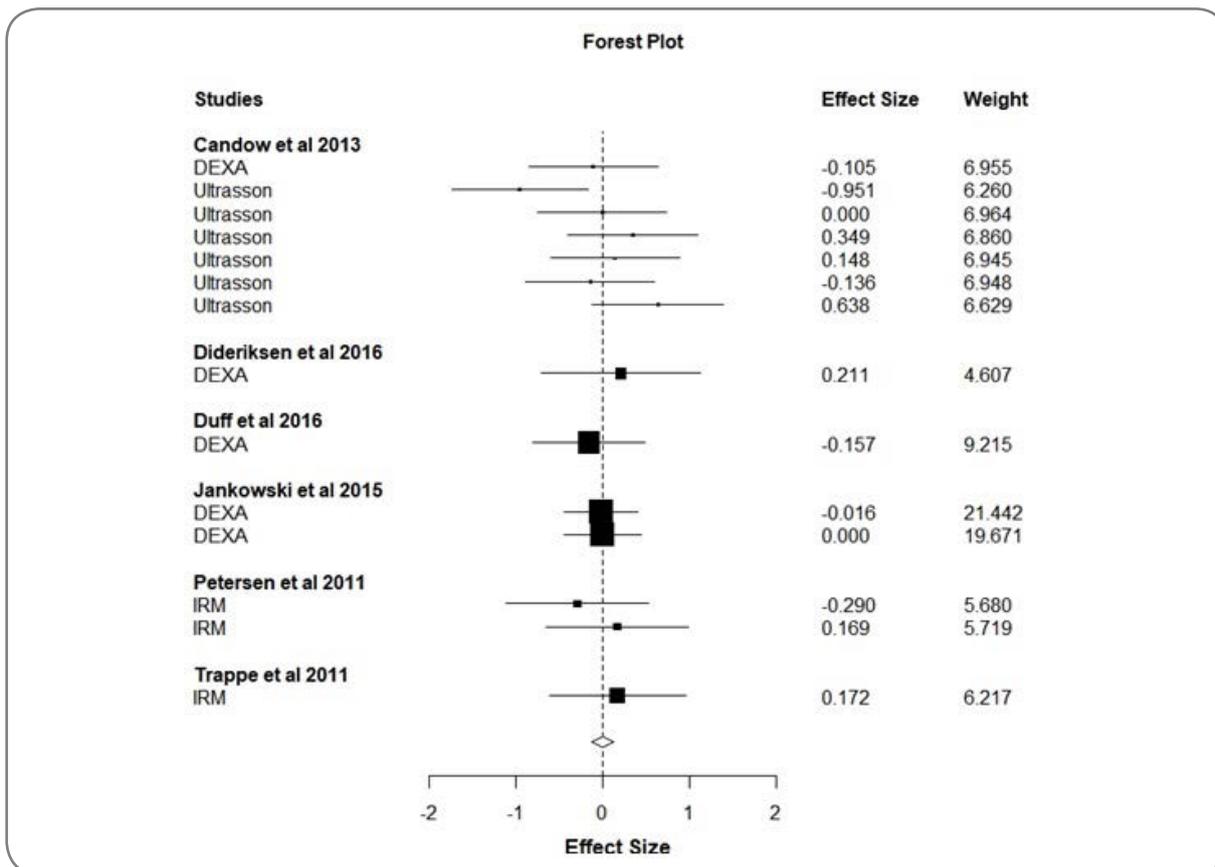


Figura 3 - Forest plot do efeito dos AINES na hipertrofia muscular

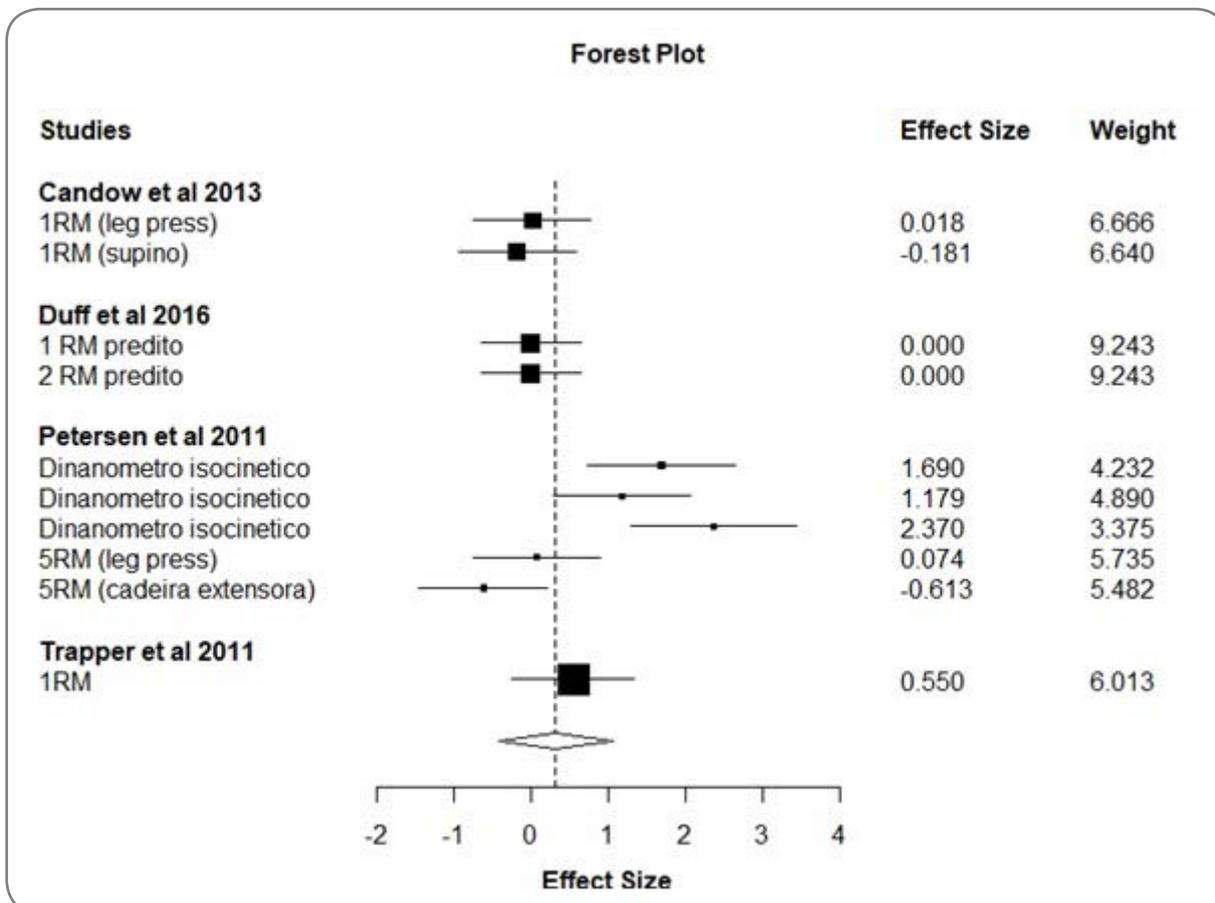


Figura 4 - Forest plot do efeito dos AINES na força muscular.

Os achados promissores na hipertrofia e força muscular, encontrados por Trappe *et al.* [19], não estão totalmente claros na literatura. Contudo, parecem ser parcialmente explicados por um aumento dos receptores da prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), além de uma supressão da produção das Prostaglandinas E₂ (PGE₂), controlando assim a produção da interleucina 6 (IL-6) e da ativação da muscle RING-finger protein-1 (MURF1) [34,35]. É válido destacar que esta hipótese tem a priori as ações da PGF_{2α} e PGE₂, como um importante regulador da turnover de proteínas musculoesqueléticas [36-39].

A regulação da IL-6 pela supressão da PGE₂ deve ser observada com cautela, já que esta citocina é sugerida como um importante deflagrador do processo hipertrófico através da indução das células satélites [40]. O papel das células satélites no processo miogênico é bastante documentado como no processo chave do domínio mionuclear [40, 41]. Entretanto, o papel dos AINEs sobre as células satélites não está claro, estudos relataram diminuição [42,43], aumento [44] ou não haver diferença no número de células após o uso dos fármacos [45]. Além disso, uma recente revisão sobre a regulação miogênica traz evidências emergentes em estudos com roedores apontando que a contribuição das células satélites no processo regulatório da massa muscular pode mudar com o envelhecimento [41].

Apesar disso, Lilja *et al.* [3] encontraram respostas diminuídas na hipertrofia muscular após oito semanas de treinamento em jovens com uso de ibuprofeno em doses mais altas comparado a baixas doses de aspirina. Esses achados podem sugerir que a dose dos AINEs seja influenciada pela idade do indivíduo, visto que o envelhecimento está associado a inflamação crônica [46,47] e uma maior produção de PGE₂ do que em jovens [48]. No entanto, vale ressaltar que a falta de um grupo controle somente com os exercícios resistidos impossibilita a afirmação que as drogas AINEs sejam prejudiciais à hipertrofia, já que o estudo comparou com outro grupo utilizando AINEs.

Krentz *et al.* [17] avaliaram 18 indivíduos (12 homens e 6 mulheres) jovens com idade média de 24 anos, em um estudo cross-over, duplo-cego, randomizando os braços para o uso do ibuprofeno ou placebo (400mg/dia) logo após o treinamento. Realizaram exercícios para o bíceps esquerdo e direito em dias alternados, realizando seis séries de quatro a dez repetições, com frequência de cinco dias semanais durante seis semanas. Os autores não encontraram diferenças nos ganhos da força e hipertrofia muscular quando comparado ao lado placebo. Sugerindo assim que o uso dos anti-inflamatórios não acarreta prejuízos nas adaptações neuromusculares.

Apenas o estudo de Candow *et al.* [28] demonstrou redução da massa livre de gordura em ambos os grupos avaliados (AINEs x PLC). É importante salientar que a redução da massa muscular neste estudo pode ter mascarado, caso exista, uma real influência dos anti-inflamatórios já que ambos os grupos tiveram redução. Estes achados podem estar associados a falta do controle alimentar, mesmo após os autores sugerirem aos participantes que se abstivessem da alimentação em 1h logo após o treinamento durante o estudo. Essa orientação pode ter influenciado os participantes a manter a restrição da ingestão calórica por mais tempo, criando assim um balanço energético negativo e possibilitando a perda de peso moderada encontrada no estudo.

Em relação à força muscular, vale destacar sua importância na literatura como forte preditor de mortalidade [49-51], uma vez que idosos com baixos níveis de força muscular têm 2,34 vezes mais probabilidade de morrer por qualquer causa [52]. Ao observar a magnitude dos ganhos reportados pelos estudos incluídos, pode-se notar uma grande heterogeneidade nos resultados, variando ganhos entre 5 e 129%. Sobre a

significância estatística, apenas dois estudos incluídos relataram ganhos superiores ao grupo placebo. Essas diferenças nos achados podem estar associadas ao estado inflamatório dos avaliados, uma vez que não foram avaliados nos estudos individuais, já que é relatado que níveis elevados de IL-6 foram correlacionados com maior declínio e atenuação nos ganhos de força muscular [53,54]. No entanto, na avaliação meta-analítica, apesar de encontrarmos um aumento (TE: 0,323), não foi encontrada superioridade estatística para o grupo AINEs.

Existem limitações presentes nesta revisão que precisam ser avaliadas com cautela. Primeiramente, os estudos apresentam baixo tamanho amostral, isso pode implicar em um maior risco de os resultados estarem influenciados por um erro tipo II. Em segundo lugar, o pequeno número de estudos encontrados impossibilitou a investigação da influência de viés de publicação e sua investigação da heterogeneidade nos resultados.

Conclusão

Com base nas evidências atuais, após avaliação qualitativa e meta-analítica, os achados não corroboram a hipótese de que o uso de AINE associado ao exercício resistido influencie negativamente a força e a hipertrofia muscular em indivíduos de meia-idade e idosos. Devido às discrepâncias na qualidade dos artigos incluídos, novos estudos com maior rigor metodológico se fazem necessários para elucidar se há uma influência negativa do uso de AINEs nas adaptações neuromusculares promovidas pelo exercício.

Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

Fontes de financiamento

Não houve fontes de financiamento externas para este estudo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Paz CLSL, Tenório MCC. **Obtenção de dados:** Paz CLSL, Tenório MCC. **Análise e interpretação dos dados:** Paz CLSL, Tenório MCC. **Análise estatística:** Paz CLSL, Júnior NC, Tenório MCC. **Obtenção de financiamento:** Nenhum. **Redação do manuscrito:** Paz CLSL. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Sá CKC, Tenório MCC.

Referências

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol* 2020;180:114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
2. Huang Y-L, Tsay W-I, Her S-H, Ho C-H, Tsai K-T, Hsu C-C *et al.* Chronic pain and use of analgesics in the elderly: a nationwide population-based study. *AMS* 2020;16(3):627-34. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.92894>
3. Lilja M, Mandic M, Apro W, Melin M, Olsson K, Rosenborg S *et al.* High doses of anti-inflammatory drugs compromise muscle strength and hypertrophic adaptations to resistance training in young adults. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018;222(2). <https://doi.org/10.1111/alpha.12948>
4. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998;47 Suppl 2:S78-87. <https://doi.org/10.1007/s000110050284>
5. Soltow QA, Betters JL, Sellman JE, Lira VA, Long JH, Criswell DS. Ibuprofen inhibits skeletal muscle hypertrophy in rats. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(5):840-6. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000218142.98704.66>

6. Horsley V, Pavlath GK. Prostaglandin F₂(alpha) stimulates growth of skeletal muscle cells via an NFATC2-dependent pathway. *J Cell Biol* 2003;161(1):111-8. <https://doi.org/10.1083/jcb.200208085>
7. Häkkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, Jokelainen K, Lassila H, Mälkiä E *et al.* Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *J App Physiol* 1998;84(4):1341-9. <https://doi.org/10.1152/jap.1998.84.4.1341>
8. Reeves ND, Narici MV, Maganaris CN. Effect of resistance training on skeletal muscle-specific force in elderly humans. *J App Physiol* 2004;96(3):885-92. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00688.2003>
9. Morse CI, Thom JM, Mian OS, Muirhead A, Birch KM, Narici MV. Muscle strength, volume and activation following 12-month resistance training in 70-year-old males. *Eur J App Physiol* 2005;95(2-3):197-204. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-1342-3>
10. Narici MV, Maganaris CN. Plasticity of the muscle-tendon complex with disuse and aging. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35(3):126-34. <https://doi.org/10.1097/jes.0b013e3180a030ec>
11. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan* 2014;3(1):9. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-3-9>
12. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J App Physiol* 2000;88(4):1321-6. <https://doi.org/10.1152/jap.2000.88.4.1321>
13. Frontera WR, Reid KF, Phillips EM, Krivickas LS, Hughes VA, Roubenoff R *et al.* Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J App Physiol* 2008;105(2):637-42. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90332.2008>
14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
15. Novak ML, Billich W, Smith SM, Sukhija KB, McLoughlin TJ, Hornberger TA *et al.* COX-2 inhibitor reduces skeletal muscle hypertrophy in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296(4):R1132-9. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90874.2008>
16. Lapointe BM, Frémont P, Côté CH. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment duration and time of onset on recovery from exercise-induced muscle damage in rats. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(5):651-5. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(02\)04899-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(02)04899-2)
17. Krentz JR, Quest B, Farthing JP, Quest DW, Chilibeck PD. The effects of ibuprofen on muscle hypertrophy, strength, and soreness during resistance training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(3):470-5. <https://doi.org/10.1139/H08-019>
18. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, Mackey AL *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92(8):1185-93. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.03.009>
19. Trappe TA, Carroll CC, Dickinson JM, LeMoine JK, Haus JM, Sullivan BE *et al.* Influence of acetaminophen and ibuprofen on skeletal muscle adaptations to resistance exercise in older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(3):R655-62. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00611.2010>
20. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.<https://doi.org/10.1136/bmj.g7657>
21. Lee E, Dobbins M, Decorby K, McRae L, Tirilis D, Husson H. An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:51. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-51>
22. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
23. Morris SB. Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods* 2007;11(2):364-86. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
24. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. Chapter 4 : Effect sizes based on means. In: John Wiley & Sons. *Introduction to meta-analysis*; 2009. p. 21-32. <https://doi.org/10.1002/9780470743386.ch4>
25. Hedges LV, Tipton E, Johnson MC. Robust variance estimation in meta-regression with dependent

- effect size estimates. *Res Synth Methods* 2010;1(1):39-65. <https://doi.org/10.1002/jrsm.5>
26. Tipton E. Small sample adjustments for robust variance estimation with meta-regression. *Psychol Methods* 2015;20(3):375-93. <https://doi.org/10.1037/met0000011>
27. Higgins JPT, Green S. 16.1.3.2 Imputing standard deviations for changes from baseline. 2011. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
28. Candow DG, Chilibeck PD, Weisgarber K, Vogt E, Baxter-Jones AD. Ingestion of low-dose ibuprofen following resistance exercise in postmenopausal women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4(1):41-6. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0077-3>
29. Jankowski CM, Shea K, Barry DW, Linnebur SA, Wolfe P, Kittelson J et al. Timing of ibuprofen use and musculoskeletal adaptations to exercise training in older adults. *Bone Rep* 2015;1:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2014.10.003>
30. Dideriksen K, Boesen AP, Kristiansen JF, Magnusson SP, Schjerling P, Holm L et al. Skeletal muscle adaptation to immobilization and subsequent retraining in elderly men: No effect of anti-inflammatory medication. *Exp Gerontol* 2016;82:8-18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.009>
31. Duff WR, Kontulainen SA, Candow DG, Gordon JJ, Mason RS, Taylor-Gjevne R, et al. Effects of low-dose ibuprofen supplementation and resistance training on bone and muscle in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Bone Rep* 2016;5:96-103. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2016.04.004>
32. Alturki M, Beyer I, Mets T, Bautmans I. Impact of drugs with anti-inflammatory effects on skeletal muscle and inflammation: A systematic literature review. *Exp Gerontol* 2018;114:33-49. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.10.011>
33. Reeves B, Deeks J, Higgins J, Wells G. Chapter 13: Including non-randomized studies. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.02011.
34. Trappe TA, Standley RA, Jemiolo B, Carroll CC, Trappe SW. Prostaglandin and myokine involvement in the cyclooxygenase-inhibiting drug enhancement of skeletal muscle adaptations to resistance exercise in older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304(3):R198-R205. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00245.2012>
35. Trappe TA, Liu SZ. Effects of prostaglandins and COX-inhibiting drugs on skeletal muscle adaptations to exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2013;115(6):909-19. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00061.2013>
36. Rodemann HP, Goldberg AL. Arachidonic acid, prostaglandin E₂ and F₂ alpha influence rates of protein turnover in skeletal and cardiac muscle. *J Biol Chem* 1982;257(4):1632-8
37. Trappe TA, Fluckey JD, White F, Lambert CP, Evans WJ. Skeletal muscle PGF₂(alpha) and PGE₂ in response to eccentric resistance exercise: influence of ibuprofen acetaminophen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):5067-70. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7928>
38. Trappe TA, White F, Lambert CP, Cesar D, Hellerstein M, Evans WJ. Effect of ibuprofen and acetaminophen on postexercise muscle protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(3):E551-6. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00352.2001>
39. Markworth JF, Cameron-Smith D. Prostaglandin F₂α stimulates PI3K/ERK/mTOR signaling and skeletal myotube hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300(3):C671-82. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00549.2009>
40. Serrano AL, Baeza-Raja B, Perdiguero E, Jardí M, Muñoz-Cánoves P. Interleukin-6 is an essential regulator of satellite cell-mediated skeletal muscle hypertrophy. *Cell Metabolism* 2008;7(1):33-44. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.11.011>
41. Murach KA, Fry CS, Kirby TJ, Jackson JR, Lee JD, White SH et al. Starring or supporting role? satellite cells and skeletal muscle fiber size regulation. *Physiol* 2018;33(1):26-38. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2017>
42. Mikkelsen UR, Langberg H, Helmark IC, Skovgaard D, Andersen LL, Kjaer M et al. Local NSAID infusion inhibits satellite cell proliferation in human skeletal muscle after eccentric exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2009;107(5):1600-11. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00707.2009>
43. Mackey AL, Kjaer M, Dandanell S, Mikkelsen KH, Holm L, Døssing S et al. The influence of anti-inflammatory medication on exercise-induced myogenic precursor cell responses in humans. *J Appl Physiol (1985)* 2007;103(2):425-31. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00157.2007>
44. Mackey AL, Rasmussen LK, Kadi F, Schjerling P, Helmark IC, Ponsot E 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(6):2266-81. <https://doi.org/10.1096/fj.201500198R>
45. Paulsen G, Egner IM, Drange M, Langberg H, Benestad HB, Fjeld JG *et al*. A COX-2 inhibitor reduces muscle soreness, but does not influence recovery and adaptation after eccentric exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20(1):e195-207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00947.x>
46. Elisia I, Lam V, Hofs E, Li MY, Hay M, Cho B *et al*. Effect of age on chronic inflammation and responsiveness to bacterial and viral challenges. *PloS One* 2017;12(11):e0188881-e. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188881>
47. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD *et al*. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;105(6):2294-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2599>
48. Liu SZ, Jemiolo B, Lavin KM, Lester BE, Trappe SW, Trappe TA. Prostaglandin E2/cyclooxygenase pathway in human skeletal muscle: influence of muscle fiber type and age. *J Appl Physiol* (1985) 2016;120(5):546-51. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00396.2015>
49. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2015;26(5):303-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.04.013>
50. Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramirez-Velez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee DC *et al*. Muscular strength as a predictor of all-cause mortality in an apparently healthy population: a systematic review and meta-analysis of data from approximately 2 million men and women. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99(10):2100-13.e5. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.008>
51. Guadalupe-Grau A, Carnicero JA, Gomez-Cabello A, Gutierrez Avila G, Humanes S, Alegre LM *et al*. Association of regional muscle strength with mortality and hospitalisation in older people. *Age Ageing* 2015;44(5):790-5. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv080>
52. Li R, Xia J, Zhang XI, Gathirua-Mwangi WG, Guo J, Li Y *et al*. Associations of muscle mass and strength with all-cause mortality among US older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50(3):458-67. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001448>
53. Hangelbroek RWJ, Knuijman P, Tieland M, de Groot L. Attenuated strength gains during prolonged resistance exercise training in older adults with high inflammatory status. *Exp Gerontol* 2018;106:154-8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.02.008>
54. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J *et al*. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(12):1947-54. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50605.x>