

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Escola de Educação Física
Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano

Eduardo Ramos da Silva

Tese de Doutorado

***ANÁLISE DA POTENCIALIDADE ERGOGÊNICA E RISCOS ASSOCIADOS AO
USO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL IBUPROFENO EM
CORREDORES DE ENDURANCE***

Porto Alegre, RS – Brasil

Dezembro de 2009

Eduardo Ramos da Silva

***ANÁLISE DA POTENCIALIDADE ERGOGÊNICA E RISCOS ASSOCIADOS AO
USO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL IBUPROFENO EM
CORREDORES DE ENDURANCE***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, da Escola de Educação Física, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciência do Movimento Humano.

Orientador: Dr. Luiz Fernando Martins Kruehl

Porto Alegre, RS – Brasil

Dezembro de 2009

Catalogação na fonte

S581a Silva, Eduardo Ramos da.

Análise da potencialidade ergogênica e riscos associados ao uso do antiinflamatório não-esteroidal ibuprofeno em corredores de endurance. Eduardo Ramos da Sil. / Porto Alegre: UFRGS, 2009.

131 f., il., tab.

Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Escola de Educação Física. Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, Porto Alegre, 2009.

1. Ibuprofeno. 2. Antiinflamatórios não esteróides. 3. Medicamentos. I. Título. II. Luiz Fernando Martins Krueel.

CDU: 796:61

Eduardo Ramos da Silva

A comissão examinadora abaixo assinada aprova a tese

***ANÁLISE DA POTENCIALIDADE ERGOGÊNICA E RISCOS ASSOCIADOS AO
USO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL IBUPROFENO EM
CORREDORES DE ENDURANCE***

Conceito Final: **A**

Aprovada em 18 de Dezembro de 2009

COMISSÃO EXAMINADORA:

Dr. Eduardo Henrique De Rose – COI
Dr. Roberto Fernando de Souza - UFRGS
Dr. Alvaro Reischak de Oliveira - UFRGS

Orientador:

Dr. Luiz Fernando Martins Krueel - UFRGS

Porto Alegre, RS –Brasil

Dezembro de 2009

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Maira por todo seu apoio e carinho durante o processo de doutorado e por me conceder o maior prêmio de minha vida: nossa filha Luiza.

A minha mamãe Iolanda pelo colo amigo, carinho, segurança e ensinamentos que sempre transmitiu ao longo de minha formação pessoal e agora como estudante.

Ao meu Papai Orestes que diversas vezes segurou minhas pálpebras durante as longas madrugadas e freou meu ímpeto de desistir nos momentos mais críticos do processo.

As minhas irmãs Fernanda e Elaine pelo permanente incentivo, auxílio e solidariedade neste árduo processo acadêmico.

Ao Grupo de Pesquisa em Atividades Aquática e Terrestres Coordenado pelo Professor Luiz Fernando Martins Kruel pelo apoio durante as coletas de dados.

Ao professor Flavio Castro pela ajuda na Elaboração do Projeto preliminar de pesquisa.

Aos professores Cristini de Lima Alberton, Eduardo Lusa Cadore e Michel Arias Brentano pelo auxílio em estatística, randomizações, definição de protocolos, etc.

Aos professores Jocelito Bijoldo e Giovani Cunha pelo suporte laboratorial permanente.

Ao Professor Doutor Jorge Pinto Ribeiro por viabilizar meu acesso ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre para realização de um dos estudos.

Agradeço-lhe também por todos os ensinamentos, paciência e atenção dedicada a meu aprendizado.

À Doutora Ilza Moraes, Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por acolher o terceiro estudo de minha tese.

Aos colegas da Universidade de Caxias do Sul Claudia Adriana Bruscatto, Eduardo Célia de Palma e Francisco S. Amaro Neto pela ajuda nos tópicos relacionados a dor, farmacologia e nutrição, respectivamente.

À Doutora Clarice Luz e ao Laboratório de Análises Clínicas LABVITRUS pelo permanente suporte a pesquisa nas análises de parâmetros bioquímicos.

Ao professor Doutor Alberto R. Reppold Filho por seu auxílio com as questões éticas da pesquisa.

Ao professor Ronei Silveira Pinto por seus ensinamentos e incansável auxílio no segundo estudo de nossa pesquisa.

Especial admiração ao professor Doutor Eduardo Henrique De Rose por tudo que representou em minha formação desde a graduação, passando pela especialização em Ciências do Esporte e agora pela viabilização de execução do estudo preliminar da Tese.

Ao colega de trabalho e Chefe, professor Sergio Alves, pelo permanente apoio aos meus estudos.

Ao grupo de corrida Percorrer, na pessoa do Professor Leonardo Ribas, a Equipe Raia Sul, na pessoa do Professor Frank Silvestrin e pela equipe Sub-4 na pessoa do professor Antônio por indicar os atletas participantes da pesquisa.

Ao professor Alexandre Ferreira Ortiz pelo competente auxílio durante todas as fases do processo.

À Universidade de Caxias do Sul, na pessoa do professor Paulo Eugênio Gedoz, por seu apoio institucional. Sou grato também às atuais coordenadoras do curso de Educação Física, Maria Terezinha Mandeli e Heloísa Santini, por compreenderem minha ausência acadêmica nesses últimos semestres.

Ao professor Ivan Wilian Giazon por sua ajuda em todos os momentos que a solicitei.

Às acadêmicas Bruna Keller Isoton e Vanessa Raquel Metz pelo comprometimento em etapas específicas do estudo.

Ao 3º Grupo de Artilharia Anti-aérea de Caxias do Sul, especialmente ao Maj. Yonel Ricardo e ao Cel. Julio Cesar Natividade, pela permanente disponibilidade no atendimentos às inúmeras solicitações que fiz ao longo da execução da tese.

RESUMO

ANÁLISE DA POTENCIALIDADE ERGOGÊNICA E RISCOS ASSOCIADOS AO USO DO ANTIINFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDAL IBUPROFENO EM CORREDORES DE ENDURANCE

Autor: Eduardo Ramos da Silva

Orientador: Dr. Luiz Fernando Martins Kruel

Introdução: Devido ao fato dos antiinflamatórios serem amplamente utilizados no meio atlético, da suposta melhora de desempenho pelo efeito analgésico, independentemente da presença ou não de lesão, e, por fim, em razão dos extensos relatos de efeitos adversos associados a esta classe farmacológica, o objetivo da presente Tese Doutoral foi verificar a potencialidade do antiinflamatório não-esteroidal (AINE) Ibuprofeno em enquadrar-se como doping segundo o Código Mundial Antidoping da Agência Mundial Antidoping (WADA-COI), segundo critérios de ergogenia e risco à saúde em atleta em corrida de duração. Para tanto, foram realizados um estudo observacional e três ensaios clínicos, randomizados e duplo-cego. **Materiais e Métodos:** No primeiro trabalho (laboratorial), 14 atletas especialistas em provas de longa duração realizaram dois testes progressivos de corrida em esteira rolante com 72 horas de intervalo (modelo cruzado), sendo administrada em cada teste dose única e por via oral de 1,2g de AINE ou Placebo (lactose). Os resultados indicaram que o uso de AINE reduziu a percepção de esforço no segundo limiar ventilatório ($p \leq 0,01$), todavia com diminuição da velocidade associada ($p=0,01$) e redução do $VO_{2máx}$ ($p=0,04$). No segundo estudo, 20 sujeitos (2x10 sujeitos) condicionados e saudáveis, após determinação da velocidade associada ao segundo limiar ventilatório, foram submetidos a um protocolo de tempo limite para exaustão (t_{lim}) em corrida antes e 48h após indução de dano muscular com exercícios concêntricos e excêntricos (em dinamômetro isoscínético) nos grupos musculares do compartimento anterior e posterior da coxa. No segundo teste (pós-dano) um grupo recebeu, em dose única e por via oral, 1,2g de AINE e o outro grupo Placebo. Os resultados

indicaram redução significativa do t_{lim} em ambos os grupos ($p \leq 0,01$), contudo sem atenuação de queda pelo AINE ($p=0,55$). No terceiro e último experimento, 14 atletas realizaram duas provas simuladas (PS) de 10 km em pista com sete dias de intervalo. Em cada dia os sujeitos receberam tratamento farmacológico idêntico aos estudos anteriores (modelo cruzado) tendo sido monitorados a filtração glomerular (FG) pela técnica de *clearance* de $^{51}\text{CrEDTA}$, assim como o desempenho (tempo total de teste). Em ambas PSs foi observada redução significativa da FG ($p \leq 0,01$), porém sem diferenciação entre as situações de uso de AINE e Placebo ($p=0,235$). O desempenho foi impactado negativamente pelo fármaco ($p=0,02$). **Conclusões específicas:** em corredores condicionados e atletas, a administração profilática de Ibuprofeno em dose única por via oral possui potencial chance de redução do desempenho por impactar possivelmente a distribuição volêmica ao tecido ativo (efeito associado à redução de hiperemia tecidual e à resposta cronotrópica frente ao exercício). Não restou assegurada sua eficácia analgésica sobre a atenuação do desconforto agudo (gerado pela corrida) ou tardio (gerado por dano prévio) no que tange a relação dor X desempenho. E por fim, a administração de dose única deste Ibuprofeno antes da corrida (nas condições de análise), não potencializa a condição de insuficiência renal aguda gerada pelo próprio exercício. **Conclusão geral:** O presente modelo experimental indica que o uso do antiinflamatório não-esteroidal Ibuprofeno não apresenta potencialidade de enquadrar-se como doping segundo Código Mundial Antidoping da WADA.

Palavras Chaves: Ibuprofeno, Corrida, Doping, Lesão, Função Renal

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO MOVIMENTO HUMANO

Autor: Eduardo Ramos da Silva
Orientador: Dr. Luiz Fernando Martins Kruehl

Título: Análise da potencialidade ergogênica e riscos associados ao uso do antiinflamatório não-esteroidal ibuprofeno em corredores de endurance.

Tese de Doutorado em Ciências do Movimento Humano
Porto Alegre, 18 de Dezembro de 2009.

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE ERGOGENIC POTENTIAL AND RISKS ASSOCIATED WITH THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY IBUPROFEN IN ENDURANCE RUNNERS

Author: Eduardo Ramos da Silva

Adviser: Dr. Luiz Fernando Martins Kruef

Introduction: Considering that anti-inflammatory drugs are widely used in the athletic community because of their supposed improvement of performance due to their analgesic action, either in the presence of lesion or not, and the numerous reports of the adverse effects associated with this pharmacological class, the aim of the present Doctoral Dissertation was to investigate the possibility of non-steroidal anti-inflammatory ibuprofen being fit to be considered as doping according to the World Anti-Doping Code of the World Anti-Doping Agency (WADA-COI), by the criteria of ergogeny and risk to health in athletes in long duration run. To that purpose, three randomized, double blind clinical trials were performed. **Materials and Methods:** In the first trial (laboratory setting), 14 athletes experienced in long duration runs were submitted to 2 progressive tests of running on treadmill with a 72-hour interval between the tests (crossover design), with oral administration of a single dose of 1.2g NSAID or placebo (lactose) before each test. The results showed that the use of NSAID reduced the perceived exertion at the second ventilatory threshold ($p \leq 0.01$), yet with decreased associated speed ($p = 0.01$) and reduced VO_{2max} ($p = 0.04$). In the second trial, 20 fit healthy subjects (2x10 subjects), after determination of the speed associated with the second ventilatory threshold, were submitted to a limit time protocol for exhaustion (t_{lim}) in run before and 48h after inducing muscle damage with concentric and eccentric exercises (in isokinetic dynamometer) in the muscle groups of the anterior and posterior thigh compartment. In the second test (post-damage), one group was given a single oral dose of 1.2g NSAID and the other, placebo. The results showed a significant reduction in t_{lim} in both groups ($p \leq 0.01$), still without attenuation of fall by the NSAID ($p = 0.55$). In the third and last test, 14

athletes performed two 10-km simulated runs (SRs) on track with a 7-day interval. On each day the runners received the same pharmacological treatment as in the previous trials (crossover design) and had their glomerular filtration rate (GFR) monitored by the $^{51}\text{CrEDTA}$ clearance rate technique as well as their performance (total time of test). In both runs a significant reduction in the GFR ($p \leq 0.01$) was observed, yet with no difference between the situations of using NSAID and placebo ($p = 0,235$). Performance was negatively affected by the drug ($p = 0,02$).

Specific conclusions: In experienced, fit runners and athletes, prophylactic Ibuprofen administration in oral single dose is potentially able to reduce performance as it is likely to adversely affect volemic distribution to the active tissue (an effect associated with reduction in tissue hyperemia and chronotropic response resulting from exercise). Its analgesic efficacy on attenuating acute (caused by the run) or late (caused by previous damage) discomfort is not guaranteed as the pain X performance relation is concerned. Finally, a single dose of Ibuprofen administered before the run (in the conditions investigated here) does not potentialize the acute renal failure condition caused by the exercise itself.

General conclusion: The present experimental model indicates that the use of non-steroidal anti-inflammatory Ibuprofen cannot be considered as doping according to the World Anti-Doping Code of the WADA.

Word Key: Ibuprofen, Running, Doping, Injury, Kidney Function

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HUMAN MOVEMENT SCIENCE GRADUATION PROGRAM

Author: Eduardo Ramos da Silva
Adviser: Dr. Luiz Fernando Martins Kruel

Title: *ANALYSIS OF THE ERGOGENIC POTENTIAL AND RISKS ASSOCIATED WITH THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY IBUPROFEN IN ENDURANCE RUNNERS*

Doctoral Thesis in Human Movement Science
Porto Alegre, December 18th, 2009.

LISTA DE FIGURAS

Referencial teórico

FIGURA 1 – Cascata do ácido araquidônico	32
--	----

Estudo 1

FIGURA 1 – Distribuição absoluta de controles por modalidade.....	58
FIGURA 2 – Frequência relativa de ocorrência nos grupamentos de fármacos declarados.....	58
FIGURA 3 – Comparação da frequência absoluta de ocorrência dos diferentes tipos de antiinflamatório	59
FIGURA 4 – Comparação de distribuição absoluta por gêneros dos usuários de fármacos em geral.....	60
FIGURA 5 – Comparação da prevalência de uso de AINE nas condições de controle.....	61
FIGURA 6 – Comparação da incidência de uso de AINE entre grupos de diferentes sistemáticas de competição.....	66

Estudo 2

FIGURA 1– Sequência geral de eventos do experimento.....	74
FIGURA 2 – Concentração sanguínea de lactato basal (1) e máxima após exercício (2) nas situações experimentais Ibuprofeno e Placebo.....	79

Estudo 3

FIGURA 1 – Dor referida antes (pré) e 24 e 48 horas após indução de dano muscular.....	88
FIGURA 2 – Tempo limite para exaustão dos grupos Ibuprofeno e Placebo	89

Estudo 4

FIGURA 1 – Sequência experimental macro do estudo.....	98
FIGURA 2 – Sequência experimental detalhada	101
FIGURA 3 – Comparação entre as velocidades relativas ao limiar ventilatório, ao desempenho nas PSs e ao melhor tempo declarado recente em provas de 10 km.....	103

FIGURA 4 – Correlação intra-classe entre os tempos de prova simulada nas situações de administração de Ibuprofeno e Placebo.....	103
FIGURAS 5A e 5B – Comportamento da velocidade parcial a cada 400m (5A) e da percepção subjetiva de esforço durante os 10 km em cada situação experimental (5B).....	104
FIGURA 6 - Taxa de Filtragem Glomerular relativa à superfície corporal mensurada nas situações de repouso.....	106

LISTA DE TABELAS

Referencial teórico

TABELA 1 - Média e desvio padrão de Velocidade aeróbia máxima (Vam), Índice de Percepção de Esforço (IPE), Estimativa de Tempo Limite à velocidade de limiar de lactato (ETL) e percentual da velocidade aeróbia máxima (%Vam) para consumidores e não consumidores de acetaminofen.....46

Estudo 1

TABELA 1 – Comparação da frequência de ocorrência absoluta e percentual de usuários e não usuários de NSAID por regiões do continente americano.....61

Estudo 2

TABELA 1 – Características morfológicas e perfil de treinamento dos atletas participantes da pesquisa.....75

TABELA 2 – Médias e desvios padrão de variáveis fisiológicas e funcionais máximas e sub-máximas (segundo limiar ventilatório) em ambas as situações experimentais (Ibuprofeno e Placebo).....76

Estudo 3

TABELA 1 – Características morfológicas e funcionais dos grupos experimentais tratados com AINE (GI) e com Placebo (GP).....88

TABELA 2 – Comparação entre grupos das variáveis frequência cardíaca máxima ($FC_{máx}$), razão de troca respiratória máximo ($R_{máx}$), consumo de oxigênio máximo ao final do t_{lim} (VO_{2flim}), valor percentual do $VO_{2máx}$ atingido ao final do protocolo de t_{lim} ($\%VO_2$) e comparação do $VO_{2máx}$ e VO_{2flim} antes (pré) e após (pós) indução de dano muscular.....90

TABELA 3 - Valores ($X \pm SD$) da percepção de esforço e lactato apresentados por grupos antes e após a realização do protocolo de indução de dano muscular.... 90

Estudo 4

TABELA 1 – Características dos sujeitos participantes do estudo (mean \pm SD)...97

TABELA 2 – Comparação dos valores pré-exercício, pós-exercício e a variação observada (Δ) das variáveis Lactato (Lac), Creatina kinase (CK), Mioglobina (MB), Creatinina (Crn) e Hematócrito (Ht) entre as situações experimentais.....105

LISTA DE QUADROS

Referencial teórico

QUADRO 1 – Características dos leucócitos envolvidos no processo inflamatório agudo.....	29
QUADRO 2 – Prostaglandinas e tromboxanos formados pela ação da enzima ciclooxigenase e seus efeitos em diferentes tecidos e sistemas.....	32
QUADRO 3 – Classificação dos AINE por seletividade e grupo químico	34
QUADRO 4 – Classificação dos AINE por tipo de inibição e ação.....	35
QUADRO 5 – Estudos que demonstram eficácia do tratamento com AINE após indução de lesão muscular.....	43
QUADRO 6 – Estudos que não demonstram eficácia do tratamento com AINE após indução de lesão muscular.....	45

Estudo 1

QUADRO 1 – Modalidades do programa de competição Pan-Americano divididas por duração da competição: Grupo 1 = modalidades de curto intercurso temporal de competição; Grupo2=modalidades de longo intercurso de competição.....	65
---	----

Estudo 2

QUADRO 1 – Distribuição dos tratamentos por ordem de realização dos testes..	73
--	----

Estudo 3

QUADRO 1 – Características do protocolo de indução de dano: Rep = número de repetições; Modo = modo de ação muscular em cada série; Grupo = Grupo muscular exercitado; Vel = velocidade angular adotada para realização da série; Intervalo = tempo decorrido entre as série realizada e a próxima.....	87
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

cm – centímetro

et al. – *et alii* (e outros)

ex. – exemplo

g – grama

h – hora

kg – quilo

km – quilômetro

m – metro

mg – miligrama

n – número

n/a – não avaliado

p. – página

seg – segundo

vs. – *versus*

LISTA DE SIGLAS

- AA – Ácido Aracídico
- ADAMS – *Antidoping Administration & Management System*
- ADRAC – *Adverse Drug Reactions Advisory Committee*
- AGE – Angiotensina
- AGE II – Angiotensina II
- AINE – Antiinflamatório não-esteroidal
- AMA – Agência Mundial Antidoping (em inglês: WADA)
- ATP – Adenosina Tri Fosfato
- CK – Creatina Kinase
- CLASS – *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study*
- COI – Comitê Olímpico Internacional
- COX – Ciclooxigenase
- DMT – Dor Muscular de Início Tardio
- EPA – Ácido Eicosapentaenóico
- ETA – Ácido Eicosatetraenóico
- ETL – Estimativa de Tempo Limite
- FC – Frequência Cardíaca
- FG – Filtragem Glomerular
- GI – Grupo Ibuprofeno
- GP – Grupo Placebo
- Ht – Hematócrito
- IC – *In Competition*
- IMC – Índice de Massa Corporal
- IPE – Índice de Percepção de Esforço
- IRA – Insuficiência Renal Aguda
- LAPEX / ESEF / UFRGS – Laboratório de Pesquisa do Exercício da Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- LDH – Desidrogenase Láctica
- LMH / UCS – Laboratório do Movimento Humano / Universidade de Caxias do Sul
- LPS – Lipopolisacarídeo
- MB – Mioglobina
- MCT – Massa Corporal Total
- NE – Noradrenalina

OOC – *Out of Competition*

ODEPA – Organização Desportiva Pan-Americana

OTC – *Over the Control*

PG – Prostaglandina

PS – Prova Simulada

PSE – Percepção Subjetiva de Esforço

PSI – Prova simulada com administração de ibuprofeno

PSP – Prova simulada com administração de placebo

QR – Razão de Troca Respiratória

SI - Situação Ibuprofeno

SP – Situação Placebo

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TX – Tromboxano

UNESCO – Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

Vam – Velocidade aeróbica máxima

VE – Ventilação

VIGOR – *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*

WADA – *World Anti-Doping Agency*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	O problema e sua importância	21
1.2	OBJETIVOS	24
1.2.1	Objetivo Geral.....	24
1.2.2	Objetivos Específicos	24
2	REFERENCIAL TEÓRICO	26
2.1	Evolução Histórica dos Antiinflamatórios	26
2.2	Processo inflamatório e ação do AINES	26
2.3	Classificação dos AINES	33
2.4	Farmacocinética do Ibuprofeno.....	35
2.5	Aplicabilidade clínica dos AINES	36
2.6	Processo algogênico e desempenho	37
2.7	Uso de Analgésicos no Esporte	40
2.8	Riscos do uso irracional	47
2.9	AINE, função renal e exercício.....	49
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
4	RESULTADOS	53
4.1	Estudo1: Uso referido de antiinflamatórios não-esteroidais nos XV Jogos Pan-Americanos – Rio de Janeiro 2007	53
4.1.1	Resumo	53
4.1.2	Introdução	54
4.1.3	Materiais e Métodos	56
4.1.4	Resultados	57
4.1.5	Discussão.....	62
4.1.6	Conclusão	67
4.2	Estudo 2: Efeito do antiinflamatório não esteróide Ibuprofeno sobre a determinação de variáveis de desempenho em corredores fundistas experientes em provas de 10Km.....	68
4.2.1	Resumo	68
4.2.2	Introdução	69
4.2.3	Materiais e Métodos	71
4.2.4	Resultados	75
4.2.5	Discussão.....	76
4.2.6	Conclusão	80
4.3	Estudo 3: Efeito do uso profilático de Ibuprofeno sobre o tempo limite para fadiga (t_{lim}) em corredores com lesão músculo-esquelética induzida.....	81
4.3.1	Resumo	81
4.3.2	Introdução	82
4.3.3	Materiais e Métodos	84
4.3.4	Resultados	88
4.3.5	Discussão.....	91
4.3.6	Conclusão	93
4.4	Estudo 4: Efeito do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, nível sanguíneo de marcadores de dano muscular e função renal em corredores experientes durante prova simulada de 10 Km.	94
4.4.1	Resumo	94
4.4.2	Introdução	95
4.4.3	Materiais e Métodos	96

4.4.4 Resultados	102
4.4.5 Discussão.....	107
4.4.6 Conclusão e Aplicações práticas.....	111
5 DISCUSSÃO GERAL	113
6 CONCLUSÕES	117
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119

1 INTRODUÇÃO

1.1 O problema e sua importância

O uso massivo de recursos farmacológicos no meio esportivo é uma prática reconhecidamente crescente no âmbito nacional e internacional (KUJAMALA et al., 2003; DE ROSE et al., 2004). Não obstante, a busca pelo desempenho por esta via configura uma atitude contrária aos ideais preconizados no esporte e de potencial risco à integridade física do atleta (WADA, 2009).

A unificação das políticas internacionais de controle desse fenômeno se deu pela assinatura da Declaração de Copenhague, durante a Conferência Mundial de Doping no Esporte na cidade Suíça em março de 2003. Na ocasião, foi aprovado o Código Mundial Antidoping (DE ROSE et al., 2004; WADA, 2008), o qual foi posteriormente corroborado pela Convenção Antidoping da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) em 19/10/2005. O Brasil firmou seu aceite em 17/12/2007 e, em pouco menos de um ano (18/11/2008), a Convenção Internacional Contra o Doping nos Esportes, por meio do Decreto da Presidência da República número 6.653, transforma-se em lei no país (DE ROSE et al., 2009)

Em linhas gerais, o Código determina que qualquer substância, meio ou método utilizado por atletas que aumente o desempenho, submeta a risco à saúde do atleta, ou seja, antagônico aos princípios do jogo limpo, seja rechaçado por tratar-se de doping. Tais recursos, diferenciados por categorias farmacológicas e por momento de uso (dentro ou fora de competição), são publicados anualmente (desde 2004) em listagem suplementar ao Código pela Agência Mundial Antidoping (AMA), a partir do primeiro dia de Janeiro do ano de vigência (WADA, 2009). Dentre as categorias descritas na lista, encontram-se aquelas de uso permanentemente proibido (ex. esteróides androgênicos anabólicos, eritropoietina, diuréticos e outras substâncias mascarantes, etc.), as de uso restrito especificamente para algumas modalidades (ex. álcool e beta bloqueadores para esportes de precisão) e ainda fármacos de livre utilização (ex. antiasmáticos, antialérgicos, antibióticos, antidepressivos, sedativos, etc).

Dentre os fármacos não proibidos pela AMA, encontram-se os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE), cuja comercialização não controlada em grande parte dos países facilita o acesso e o uso no manejo clínico de processo inflamatório e suas repercussões morfológicas e funcionais (GULICK et al., 1996; HOUGLUM, 1998; PETERSON et al., 2003; LIPPI et al., 2006).

Por meio de seu efeito inibitório sobre a biossíntese de autacóides, tais como prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (VANE e BOTTING, 2003), os AINE, ao combater os efeitos da inflamação, como calor, rubor, tumor, dor e perda funcional, são considerados uma das classes de medicamentos mais utilizados e prescritos no mundo (MCHUGH et al., 1999; CHEUNG e TIDBALL, 2003; LUO et al., 2004). No meio atlético, o alto índice de uso referido desta classe farmacológica tem sido apresentado em diversos estudos nos mais variados esportes e níveis de competição (CORRIGAN E KAZLAUSKAS, 2003; HUANG ET AL., 2006; DE ROSE ET AL., 2006; TAIOLI, 2007; ALARANTA, 2008; TSCHOLL et al., 2007; TSITSIMPIKOU et al., 2009). Segundo os autores, este fenômeno ocorre devido a erros na modulação da qualidade e quantidade das cargas de treinamento e também do excesso de competições; insuficiência de período mínimo requerido para recuperação de lesão associado ao uso repetitivo da área anatômica lesada; condições biomecânicas impróprias de equipamentos esportivos, técnica de execução do gesto motor ou grau de maturação biológica relacionado à carga imposta aos tecidos; uso continuado (crônico) em doses inapropriadas em caso de lesões com menor extensão, possibilitando, teoricamente, a manutenção da carga de trabalho por efeito analgésico do fármaco.

Contudo, Gorski et al (2009), ao analisar o uso declarado de AINES por atletas participantes do IRONMAN Florianópolis 2008, encontraram uma incidência de 327 atletas usuários dentre os 1250 finalistas. Destes, 59,9% fez uso nos últimos 3 meses sendo que 19,3% utilizaram antes e durante a competição e 47% utilizaram durante a prova. Mais de 35% dos entrevistados declararam que o propósito de uso era a prevenção ou redução da dor gerada durante o exercício. Garcin et al. (2005) demonstraram que o uso profilático de Acetaminofen em exercício de endurance em sujeitos altamente treinados reduz a percepção subjetiva de esforço, permitindo o desenvolvimento de uma maior

intensidade no exercício. Supõe-se, assim, que a analgesia possa estar associada à ergogenia em certas condições de exercício como no caso de esportes de endurance.

Esta perspectiva, se verdadeira, representaria uma nova aplicabilidade para o fármaco: mascarar o desconforto percebido com possível ergogenia em provas de média e longa duração. Nesta linha de raciocínio, Noakes (2000) afirma que além de depender de uma complexidade morfológica e funcional, o desempenho em provas atléticas de média e longa duração inevitavelmente está associado à capacidade individual de tolerar diferentes níveis de desconforto proveniente do exercício, sendo estes descritos por Gulick et al. (1996) como etiologicamente mecânicos, térmicos e químicos e com magnitude dependente da intensidade e duração do exercício.

Por inibir as prostaglandinas, cujo papel homeostático é importantíssimo em diversos órgãos corporais, os efeitos indesejados e colaterais dos AINE variam significativamente de acordo com o tipo e dose de AINE administrada: reações gastrintestinais, eventos cardiovasculares trombóticos, vasculite alérgica com púrpura necrótica difusa seguida de falência de múltiplos órgãos, alteração da função renal, edema periférico, hipertensão, inibição da excreção renal de água e sódio, hipercalemia, aumento de marcadores de estresse oxidativo após esforços de ultra-duração, redução na velocidade do anabolismo tecidual, são efeitos adversos indicados pela literatura (BOMBARDIER et al., 2000; SILVERSTEIN et al., 2000; SCHNEIDER et al., 2002; FITZGERALD, 2003; LUO et al., 2004; MCANULTY et al., 2007). Vários desses efeitos, como por exemplo a diminuição da filtração glomerular, podem ter o agravo potencializado por contexto clínico frequente em corridas de média e longa duração, como o aumento de concentração de proteínas e enzimas sarcoplasmáticas circulantes, desidratação, hiponatremia, aumento dos níveis catecolaminérgicos e outros (CLARKSON, 2007).

Todavia, ainda têm sido pouco exploradas as conseqüências da associação da administração profilática aguda de AINE com exercício de resistência, no que tange aos efeitos da inibição da prostaglandina em situações

em que a homeostase de órgãos importantes como coração, pulmões, fígado, cérebro e rins necessitam sobremaneira deste eicosanóide.

Considerando a alta incidência do uso de AINE no meio atlético e seus efeitos indesejados quando utilizado indiscriminadamente, aliados ao fato de não terem sido encontrados estudos especificamente relacionados à influência da administração de dosagem analgésica máxima e única de AINE sobre o desempenho e funcionalidade orgânica de atletas especialistas em provas de endurance, questiona-se: qual seria o efeito da administração profilática em dose única de antiinflamatório não esteróide sobre a performance e integridade física de corredores de provas de fundo? O presente estudo propõe uma concomitante investigação de risco e benefício do AINE em condições de estresse fisiológico.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Verificar a potencialidade do antiinflamatório não esteróide Ibuprofeno em enquadrar-se como doping segundo Código Mundial Antidoping da Agência Mundial Antidoping (WADA-COI), pelos critérios de ergogenia e potencial risco a saúde de atletas especialistas em exercícios de endurance.

1.2.2 Objetivos Específicos

a) Analisar a incidência de usuários declarados de AINES dentre atletas participantes dos Jogos Pan-Americanos do Rio de Janeiro (2007);

b) Analisar o efeito do AINE Ibuprofeno sobre variáveis fisiológicas prognósticas do desempenho de corredores fundistas especialistas em provas de 10 km.

c) Analisar o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o tempo para atingir a fadiga em corredores de endurance com lesão músculo-esquelética previamente induzida.

d) Analisar, durante corrida máxima de 10 km, o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, integridade músculo-esquelética e filtração glomerular.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Evolução Histórica dos Antiinflamatórios

O emprego de substâncias ativas no controle de manifestações febris, dores de cabeça e dores reumáticas é extremamente antigo, sendo que um dos primeiros registros de que se tem notícia remonta ao uso do salgueiro (*Salix alba*) por Hipócrates há cerca de 400 anos a.C. (HARDMAN et al., 2006). Uma menção mais atual sobre o uso deste tipo de substância foi feita muitos séculos depois (1763) pelo reverendo Edward Stone ao presidente da *Royal Society of London*, por meio de uma carta, na qual era mencionado o emprego medicinal da infusão das cascas e folhas do salgueiro para o tratamento da febre reumática (VANE e BOTTING, 2003).

Passadas algumas décadas (1829), Henri Leroux cristalizou a salicina, um glicosídeo natural do ácido salicílico, tendo sido aprimorado em 1836 por *Pina* que isolou o ácido salicílico da mesma matéria-prima vegetal. A síntese química do ácido salicílico ocorreu em 1859, sendo que com a produção industrial, este medicamento foi amplamente utilizado para o tratamento da febre reumática, gota e como antipirético de uso geral (GREEN, 2001).

No entanto, sua toxicidade gastrointestinal e sabor desagradável tornavam difícil seu uso crônico (HARDMAN et al., 2006), o que motivou Charles Frederic Gerhardt (1853) a acetilar o composto, melhorando a tolerabilidade, mas não sua eficácia terapêutica, motivando-o a abandonar o projeto posteriormente. Somente em 1899, Felix Hoffman, um químico dos laboratórios Bayer, retomou os trabalhos do francês e decidiu testar novamente o ácido acetilsalisílico em animais, promovendo logo em seguida estudos em humanos e comprovando a sua eficácia. A partir daí o ácido acetilsalisílico foi produzido e registrado como medicamento pela Bayer, com o nome comercial de Aspirina® e considerado por muitos como um dos precursores industriais dos antiinflamatórios não-esteroidais ou AINES (DUBOIS et al., 1998).

2.2 Processo inflamatório e ação do AINES

Especificamente em populações atléticas, a rotina extenuante de treinamento e competição pode causar danos no aparato locomotor (MCKEAN et al., 2006) por força de uma diversidade de estímulos provenientes do exercício, tais como mecânicos (excesso de carga ou execução de padrão de exercício não usual geralmente experimentado em contrações musculares do tipo excêntricas), metabólicos (acúmulo de produtos metabólicos tóxicos), térmicos e provenientes do controle neuromuscular alterado (resultando em recrutamentos de unidades motoras de forma desordenada ou gerando espasmos) (GULICK et al., 1996).

Alterações inflamatórias e exsudação nas primeiras horas da lesão contribuem para a exacerbação da dor e a limitação do movimento do segmento e consequente sobrecarga sobre o tecido, o que serve como um fator de proteção, para evitar maiores danos e facilitar a cicatrização (BRAUN e BRAUN, 2004). O dano ou micro-dano na membrana celular provoca uma seqüência de eventos que inicia com o aumento do influxo de cálcio para o meio intracelular, inibindo o metabolismo mitocondrial, dificultando sua remoção para o meio extra celular e precipitando a fase autogênica de restauração celular. O consequente aumento da ação da protease e fosfolipase-A2 inicia um processo de degradação do sarcolema e miofibrilas (rabdomiólise), difundindo o conteúdo intracelular para o meio extracelular com posterior desencadeamento do processo inflamatório (ARMSTRONG, 1984; TRICOLI, 2001). O dano estrutural celular pode desencadear um processo com modificações morfológicas e funcionais, cuja sintomatologia a curto e médio prazo caracteriza-se pelo aumento da temperatura local, vermelhidão, inchaço e dor, podendo chegar, inclusive, à perda da função, sendo esta reação orgânica denominada de processo inflamatório (CHEUNG e TIDBALL, 2003).

Trata-se de uma reação tissular imediata a estímulos de natureza física, química ou biológica, cujo propósito é a redução da extensão da lesão e a promoção do rápido restabelecimento do tecido danificado (LIPPI et al., 2006).

Na fase aguda da inflamação pode ser observado vaso dilatação e consequente aumento de fluxo sanguíneo local, aumento da permeabilidade dos capilares, muito frequentemente coagulação do líquido no espaço intersticial por

deposição de fibrinogênio e outras proteínas sanguíneas, migração de leucócitos para o local danificado e edema celular/tecidual (HOUGLUM, 1992; TOUMI e BEST, 2003).

Muitos destes eventos são desencadeados a partir da formação e liberação de autacóides como a histamina, bradicinina, prostaglandinas, tromboxanos, diversos produtos de reação do sistema complemento e linfocinas, (FRENETTE e TIDBALL, 2000), resultando em uma resposta fisiológica não específica pró-inflamatória (HERTEL, 1997).

O sistema complemento constitui um complexo meio de interação celular via mensageiros conhecidos como citosinas que também participam ativamente no processo inflamatório, aumentando o influxo de linfócitos, neutrófilos, monócitos e de outras substâncias que atuam na neutralização de antígenos e no processo de cicatrização tecidual (ALI et al., 1997; OSTROWSKI et al., 1999). Citosinas têm sido identificadas também como componentes ativos na condição inflamatória crônica e na artrite reumatóide e osteoartrite, sendo que seu exato papel no processo agudo ainda não é completamente entendido (ALI et al., 1997).

Os leucotrienos (principalmente o tipo B₄ - LKB₄), derivados do ácido araquidônico pela via das lipoxigenases, atuam de forma significativa como substância pró-inflamatória, agindo como potentes quimiotáticos para os leucócitos, alterando a permeabilidade vascular (ALI et al., 1997) e estimulando a agregação de granulócitos no local de lesão (MALMSTON, 1986; KOESTER, 1993).

Os leucócitos que progressivamente são atraídos ao local do dano e da possível infecção formam o que se conhece como primeira, segunda, terceira e quarta linha de defesa do organismo, sendo que suas funções são resumidamente apresentadas no Quadro 1.

Os neutrófilos são os primeiros leucócitos atraídos e ativados no local de inflamação para a realização da fagocitose, resultando na ativação de enzimas hidrolíticas, radicais livres de oxigênio e espécies reativas de oxigênio como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), ânions superóxidos (O₂⁻), e radicais de hidroxila (HO[·]) (ALI et al., 1997; SCOTT et al., 2004). Estes compostos são extremamente reativos e quimicamente instáveis promovendo degradação da membrana celular por meio da produção de enzimas lisosomais como a colagenase (TOUMI e BEST,

2003), o que potencializa o processo inflamatório pela liberação de quantidades extras de ácido araquidônico da membrana celular. Mais dano celular pode ocorrer pelo edema e hipóxia tecidual a partir da resposta inflamatória vascular, sendo esta subsequente lesão tissular denominada "zona secundária de lesão" em contraste com o local de dano inicial causada pelo mecanismo agressor primário (LEADBETTER, 1995).

Quadro 1 Características dos leucócitos envolvidos no processo inflamatório agudo

Leucócito	Tempo de resposta	Função
Neutrófilos	3 minutos a algumas horas.	Fagocitose dos resíduos celulares; destruição da membrana celular; geração de radicais livres de oxigênio; atração de outros leucócitos.
Eosinófilos	30 minutos à algumas horas	Coagulação; neutraliza leucócitos e histaminas; fagocitose.
Bassófilos	2 a 6 horas	Anti-coagulante; estimula edema local; fagocitose.
Monócitos / Macrófagos	24-48 horas	Ação fagocitária.
Linfócitos	Algumas horas a alguns dias	Função imunológica

Fonte: Hertel, 1997

Os macrófagos irão migrar de forma significativa para a região inflamada 24 horas após o trauma inicial, desencadeando o processo de fagocitose nos resíduos membranares conhecido como fase sub-aguda da inflamação; logo a seguir tem início a fase crônica caracterizada pelo processo de cicatrização a partir da remoção dos tecidos lesados e a deposição de novos tecidos. A ação fagocitária permanece por vários dias depois da lesão com duração total dependente da intensidade da lesão (HOUGLUM, 1992).

Com o fim da fagocitose, os fibroblastos e os granulócitos são atraídos para o local do dano pelos fatores de crescimento remodelando o colágeno no local agredido. Esta fase é conhecida como fase proliferativa da cicatrização ou fase crônica da inflamação. Uma nova rede de capilares é estabelecida em poucos dias após o trauma para garantir uma boa vascularização à cicatriz, dependendo do tempo para remodelação do tecido desestruturado (HOUGLUM, 1992).

A ação dos Antiinflamatórios não-esteroidais está baseada na inibição da COX, cuja responsabilidade direta é a bioformação de importantes mediadores

inflamatórios, como as prostaglandinas (ALMEKINDERS, 1999). Somente em 1971, o mecanismo de ação dos AINES começou a ser elucidado, quando John Vane propôs que esta classe de medicamentos atuasse pela inibição da prostaglandina endoperóxido sintetase ou simplesmente ciclooxygenase (COX) impedindo a biossíntese de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e prostaciclina (VANE e BOTTING, 2003).

A COX foi isolada em 1976, clonada em 1988, tendo sido em 1991, identificado o gene de codificação da ciclooxygenase 2, viabilizando a partir de seus precursores genéticos a classificação de duas isoformas distintas: a ciclooxygenase 1 ou COX-1 e ciclooxygenase 2 ou COX-2 (FLOWER, 2003).

As isoformas da COX constituem enzimas microssomais que se localizam dentro do folheto interno da bicamada lipídica de fosfolípidios da membrana celular, sendo semelhantes em seus números de aminoácidos constitutivos (599 aminoácidos na COX-1 e 604 aminoácidos na COX-2) (JOUZEAU et al., 1997) e em seu peso molecular (aproximadamente 70kD [HARDMAN et al., 2006]).

Embora a atividade das duas isoformas da COX também seja semelhante, sabe-se que a COX-1 é uma enzima expressa de forma constitutiva na maioria das células (vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins), exercendo funções fisiológicas importantes como a citoproteção gástrica e a agregação plaquetária, além da participação no processo inflamatório (VANE e BOTTING, 2003).

A COX-2 tem sua bioformação regulada por citosinas (interleucina-1, interleucina-2 e TNF), endotoxinas, forças de cisalhamento e por fatores de crescimento e é expressa caracteristicamente por células envolvidas no processo inflamatório, tais como macrófagos, monócitos e sinoviócitos sendo a principal fonte dos prostanóides formados na inflamação e no câncer (MITCHELL et al., 1993).

O conhecimento da COX-2, induzida e expressa durante o processo inflamatório, proporcionou o desenvolvimento de fármacos específicos em seletividade para COX-2 denominados Coxibes, como por exemplo, Rofecoxibe, Valdecoxibe, Etoricoxibe, etc. (FITZGERALD e PATRONO, 2001). O propósito desta classe foi minimizar os efeitos indesejados produzidos pelos AINES não seletivos, como a agressividade ao trato gastrintestinal, a redução da agregação plaquetária (inibição de tromboxanos) e a redução da função renal (GREEN,

2001). Todavia, a segurança do uso crônico desta classe de medicamentos para problemas gástricos ainda não foi conclusivamente apresentada pela literatura (BOMBARDIER, et al., 2000; HAWKEY et al., 2000; HIPPISEY-COX et al., 2005).

Kummer e Coelho (2002) citam as seguintes diferenças entre as ciclooxigenases:

- a. Sequência genética diferente em cada isoforma;
- b. Sítio de ligação do agente inibidor da COX-2 25% maior do que o da COX-1, apresentando também sítio de ligação secundário além do catalítico (o que permite bloqueio específico da primeira);
- c. COX-1 presente na maioria dos tecidos do corpo humano, permanecendo sua atividade inalterada na presença de quadro inflamatório; já a COX-2 está presente em locais mais específicos (cérebro, intestino, rins, testículos, glândula tireóide e pâncreas), tem sua expressão aumentada em até 20 vezes na presença de processo inflamatório;
- d. Além de agir no metabolismo do ácido araquidônico, a COX-2 ainda apresenta a possibilidade de ação sobre outras substâncias como o ácido linolêico e ácido linolênico.

O substrato principal e limitante da atividade da COX na bioformação das prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX) são ácidos graxos esterificados como ácido araquidônico (AA e precursor mais abundante), o ácido eicosatetraenóico (ETA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA). Esses ácidos graxos estão presentes predominantemente nos fosfolípidos de membrana, sendo liberados a partir da ação de enzimas fosfolipases e imediatamente enzimados (CARVALHO et al., 2004).

As ciclooxigenases possuem duas atividades distintas: por um lado, como endoperóxido redutase, que oxida e cicliza o ácido graxo precursor não-esterificado para formar o endoperóxido cíclico PGG (prostaglandina G), e, por outro, como peroxidase que converte o PGG em prostaglandina H (PGH₂) (WU, 1998; KUMER e COELHO, 2002; SAWINOK, 2003).

A Figura 1 esquematiza a sequência de eventos a partir da clivagem da membrana e consequente liberação de AA por ação da fosfolipase A2 (cascata do AA).

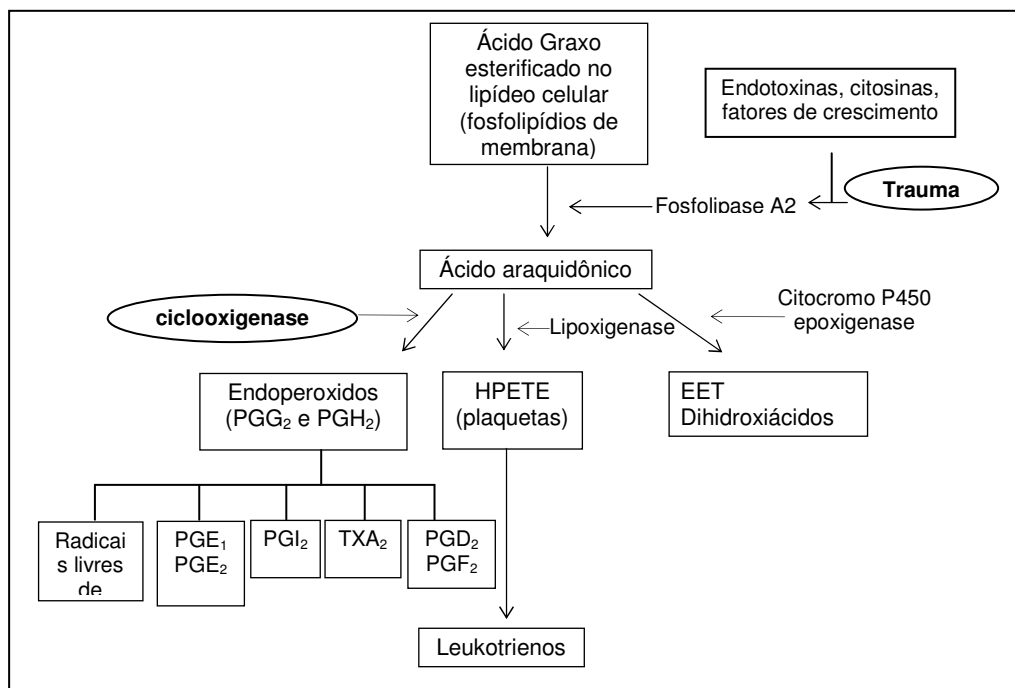


Figura 1 cascata do ácido araquidônico. Adaptado de Hertel, 1997.

Os principais efeitos das PGs e TXA-2 sobre diferentes tecidos e órgãos são mostrados no Quadro 2.

Quadro 2 Prostaglandinas e tromboxanos formados pela ação da enzima ciclooxigenase e seus efeitos em diferentes tecidos e sistemas

EICOSANÓIDE	TECIDO OU SISTEMA	EFEITO
PGE ₁	Músculo liso (vias aéreas)	Relaxamento
	Mucosa gástrica	Citoproteção (aumento da produção de muco) e redução da secreção de ácido clorídrico.
	Plaquetas	Inibição da agregação
PGE ₂	Músculo liso vascular e das vias aéreas	Relaxamento
	Músculo liso gastrintestinal (longitudinal)	Constricção
	Músculo liso gastrintestinal (circular)	Relaxamento
	Músculo liso uterino	Constricção
	Mucosa gástrica	Citoproteção (aumento da produção de muco) e redução secreção de ácido clorídrico.
	Sistema Imune	Inibição da proliferação de linfócitos B e T.
	Osseo	Aumento da reabsorção e formação.
	Renal	Aumento da liberação de renina; Aumento da filtração glomerular (pelos efeitos vasodilatadores) Diurético e natriurético.
	Nociceptores	Potenciação da atividade algessiogena da bradicinina.
	Hipotálamo	Aumento na temperatura corporal
	Sistema Imune	Quimiotaxia para eosinófilos e linfócitos.
PGD ₂ PGF ₂	Músculo liso vascular, gastrintestinal, uterino e das vias aéreas	Constricção; Aumento da permeabilidade capilar
	Músculo liso das vias aéreas	Relaxamento;
PGI ₂	Plaquetas	Inibição da agregação

	Renal	Aumento da liberação de renina; Aumento da filtração glomerular ; Diurético e natriurético.
	Músculo liso vascular	Relaxamento
	Mucosa gástrica	Citoproteção (por aumento da produção de muco) e redução da secreção de ácido clorídrico.
	Nociceptores	Potenciação da atividade algésioгена da bradicinina
TXA₂	Músculo liso vascular	Mitogênico e Constrictor.
	Músculo das vias aéreas	Constricção
	Plaquetas	Agregação

Fonte: Carvalho, 1990; Carvalho 2004; Katzung, 2005; McAnulty et al., 2007

2.3 Classificação dos AINES

Apesar de haver diversas formas de classificação dessa classe farmacológica, Hertel (1997) classifica de forma geral os AINE sob três enfoques: em razão da necessidade ou não prescrição (*Over The Control – OTC*) como é o caso do diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno (objeto de investigação do presente estudo), indometacina, sulindaco, etc; em função de sua estrutura química (derivados de ácidos carboxílicos como o ácido propiônico, fenamato, acético e salicilatos; derivados de ácidos enólicos como oxicanas e pirazolonas; e não ácidos como a nabumetona); e, por fim, o citado autor classifica os AINES pela meia vida dos medicamentos, podendo ser curta (abaixo de 24h) e longa (acima de 24 horas). Diversos autores (WU, 1998; SAYERS et al., 2001; LIPPI et al., 2006), classificam os AINE também de acordo com sua capacidade de inibição das isoformas da COX em dois grandes grupos: os antiinflamatórios inibidores não-seletivos da COX e os inibidores seletivos da COX-2. O Quadro 3 apresenta a classificação de acordo com o critério de seletividade e de derivação química do composto.

Quadro 3 Classificação dos AINE por seletividade e grupo químico.

	Classe	Principal(is) representante(s)
--	--------	--------------------------------

Inibidores Não-Seleativos da COX	Derivados do ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico, Diflunisal
	Derivados do paraminofenol	Paracetamol
	Ácidos arilpropiónicos	Ibuprofeno , naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno.
	Ácidos indolacéticos	Indometacina
	Ácidos heteroarilacéticos	Diclofenaco, cetorolaco
	Ácidos enólicos	Piroxicam, meloxicam
	Ácidos antranílicos	Ácido mefenâmico
	Alcanonas (pró-fármaco do ácido naftilacético)	Nabumetona
Inibidores Seletivos da COX-2	Furanona diaril	Rofecoxibe
	Pirazonas diaril	Celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe.

Fonte: Hardman et al., 2006

Embora muito utilizada, esta classificação não considera as propriedades terapêuticas dos representantes. O crescente interesse de farmacologistas nesta classe de medicamentos, somado ao aumento da quantidade de dados disponíveis sobre a inibição da isoformas da COX, fez com que outras classificações fossem propostas. Destaca-se a classificação proposta por Frölich (1997), baseada na inibição relativa da enzima e nas propriedades terapêuticas dos representantes (Quadro 4)

A possível existência de uma variante da COX conhecida como COX-3, foi demonstrada em estudos *in vitro* por Chandrasekharan et al. (2002). A singularidade é que esta variante é um membro da família das ciclopentanonas (pois deriva do mesmo gene dessa isoforma) e possivelmente encontra-se no córtex cerebral, medula espinhal e coração, sendo mais sensível ao Paracetamol do que a COX-1 e COX-2. Posta-se que a inibição da COX-3 poderia representar o mecanismo central primário pelo qual os fármacos analgésicos e antipiréticos, mas não antiinflamatórios, desenvolveriam suas atividades de redução da dor e da febre (CARVALHO et al., 2004).

Quadro 4 classificação dos AINE por tipo de inibição e ação.

CLASSE	PRINCIPAL REPRESENTANTE	CARACTERÍSTICA
--------	-------------------------	----------------

Inibidores seletivos da COX-1	Ácido acetilsalicílico (dose baixa)	Baixas doses: usado pelos efeitos cardiovasculares (profilaxia de eventos trombóticos); Altas doses: aumento de inibição generalizada. Aumento do risco de eventos gastrintestinais. Metabólito (salisilato) em doses altas também é inibidor fraco da COX-2
Inibidores não seletivos da COX	Ácido acetilsalicílico (doses altas) Diclofenaco, Ibuprofeno, Indometacina, Piroxicam, Naproxeno	Inibem a agregação plaquetária e causam significativos efeitos gastrintestinais e renais. Indometacina e piroxicam pertencem a subclasse que <i>in vitro</i> inibe preferencialmente a COX-1 e mostram particularmente um maior risco gastrintestinal.
Inibidores seletivos da COX-2	Meloxicam, Nimesulida	Não apresentam efeitos sobre a agregação plaquetária e síntese de PG renal. Podem ser usados por pacientes asmáticos. Menor risco de efeitos gastrintestinais.
Inibidores altamente seletivos da COX-2	Coxibes (Rofecoxibe, Celecoxibe, Etoricoxibe, Valdecoxibe)	Não apresentam efeitos sobre a agregação plaquetária e risco gastrintestinal. Entretanto observa-se aumento da incidência de eventos cardio e cerebrovasculares assim como disfunção renal e infecção na ferida operatória em pacientes submetidos a cirurgias de recanalização coronariana (estes dois últimos efeitos observados para Valdecoxibe e Paracoxibe).

Frölich, 1997; Wannamacher e Bredemeier, 2005.

2.4 Farmacocinética do Ibuprofeno

Visto que o objeto do presente estudo é o AINE Ibuprofeno, as considerações feitas a seguir serão basicamente voltadas a este fármaco. Segundo Katzung (2005), a forma mais usual de administração do fármaco é a via oral, onde a molécula é absorvida no trato gastrintestinal e o pico de concentração encontrado no plasma ($C_{máx}$) ocorre após duas horas ($T_{máx}$). Dependendo da aplicabilidade considerada, a dose total diária (fracionada) pode variar entre 1,2 a 3,2g (HARDMAN et al., 2006).

O ibuprofeno liga-se de 90 a 99% às proteínas plasmáticas, sendo sua meia vida ($T_{1/2}$) de aproximadamente duas horas (KATZUNG, 2005). Devido a essa saturação na ligação às proteínas, os valores da área sobre a curva vs. dose (AUC/dose), após administração de altas doses, sofrem aparente queda, o que contribui com sua cinética não linear (VILA et al., 2007).

Quando administrada a forma racêmica do Ibuprofeno, aproximadamente 80% é absorvido pelo organismo, sendo que o isômero R(-) sofre bio-inversão para forma S(+) podendo atingir uma concentração máxima de 61,1 micrograma

por mililitro de sangue quando administrada uma dose de 800mg de racemato deste fármaco. Sua excreção por via renal é rápida, sendo mais de 90% da dose administrada excretada sob forma de metabólitos ou conjugados, tais como compostos hidroxilados e carboxilados sem atividade farmacológica aparente (KATZUNG, 2005). Aproximadamente 1% é excretado na urina como ibuprofeno inalterado e cerca de 14% como ibuprofeno conjugado (HARDMAN et al., 2006).

2.5 Aplicabilidade clínica dos AINES

A redução da inflamação com utilização de AINE proporciona o alívio da dor por um período significativo de tempo, fazendo com que muitos representantes dessa classe terapêutica sejam também considerados e utilizados como analgésicos, sendo o caso do Ácido Acetilsalisílico, Ibuprofeno, Diclofenaco e do Naproxeno (VALE, 2006).

Entretanto, nem todos os analgésicos não-opioides apresentam eficácia antiinflamatória, como é o caso do Paracetamol e da Dipirona utilizados por suas propriedades analgésicas e antipiréticas, mas com capacidades diferenciadas de bloquear as enzimas envolvidas no processo inflamatório em diferentes tecidos, o que os torna ineficazes como antiinflamatórios (SAWINOK, 2003).

Os principais usos clínicos dos AINE são os distúrbios musculoesqueléticos (WARDEM, 2005), artrite reumatóide e osteoartrite (SILVERSTEIN et al., 2000) e ainda o controle da dor crônica e aguda de intensidade leve a moderada, como as dores tegumentares e a dor dental (CARVALHO, 2004). Além disto, fármacos como o Ácido Acetilsalisílico, Ibuprofeno, Paracetamol e Dipirona são freqüentemente empregados no manejo da cefaléia tensional e de episódios de hipertermia (SAWINOK, 2003).

Especulações sobre os processos que desencadeiam o início da cascata inflamatória (invasão de neutrófilos e macrófagos acompanhados por perda de proteínas citosólicas como creatina cinase, para o espaço extracelular, e início quase imediato de necrose do tecido danificado [NEWMAN et al, 1983]) cogitam a possibilidade da liberação de substâncias quimioatrativas pelos tecidos lesionados que atraem células inflamatórias ao local lesado (FRENETTE et al.,

2000). Modelos *In Vitro* indicam que os AINE em geral são capazes de reduzir quantitativa e qualitativamente eventos intracelulares sinalizadores de ativação de células inflamatórias, inibindo a agregação e ativação de neutrófilos (ABRAMSON e WEISSMANN, 1989) e reduzindo, assim, a destruição secundária dos tecidos corporais (íntegros ou não) pelos metabólitos reativos de oxigênio e nitrogênio, conforme descrito anteriormente (HAMMERSCHMIDT et al., 1982).

Os antiinflamatórios não-esteroidais apresentam efeito teto, ou seja, doses acima das máximas recomendadas não resultam em melhora adicional da sintomatologia, mas podem elevar a frequência de complicações por efeito tóxico (HARDMAN ET AL., 2006).

Especificamente sobre o controle da dor, o efeito analgésico dos AINE ocorre pela inibição da enzima cicloxigenase responsável pela conversão do ácido araquidônico liberado da clivagem da membrana fosfolipídica celular pela fosfolipase A2 em prostanóides como as prostaglandinas. Das duas formas classicamente expressas da cicloxigenase, COX-1 e COX2, parece que a segunda exerce um papel significativo na dor e inflamação (VANE e BOTTING, 2003).

2.6 Processo algôgênico e desempenho

O aumento da atividade local de neutrófilos monócitos e macrófagos entre 6 e 12 horas pós-trauma provocam um aumento da síntese de PGE₂, hipersensibilizando os receptores de dor local nociceptivos e ocasionando a intensificação de dor ao movimento ou a palpação. Portanto, a liberação de PGE₂ associada ao processo de dano muscular pode justificar a dor decorrente do exercício que gerou lesão (KATZ e ROTHENBERG, 2005).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor atualmente define dor como a “experiência sensorial e emocional desagradável, relacionada com lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos deste tipo de dano”, distinguindo-se claramente um componente perceptivo-discriminativo ou nociceptivo da dor, assim como a reatividade individual a este tipo de estímulo (KAPCZINSKI et al., 2003).

Do ponto de vista temporal, a dor pode ser classificada como aguda ou crônica; pela etiologia, como maligna e não-maligna; e, fisiologicamente, como nociceptiva ou neuropática (KATZ e ROTHENBERG, 2005). Topograficamente, pode ser classificada como localizada e generalizada; superficial, somática profunda e visceral; fisiopatologicamente pode ser classificada como orgânica e psicogênica e, de acordo com sua intensidade, pode ser leve, moderada e intensa (ALMEIDA, 2004).

Pode, ainda, a dor ser fracionada em 2 componentes: sensorial dolorosa propriamente dita (componente perceptivo-discriminativo ou nocicepção) e reatividade à dor de caráter extremamente subjetivo com intensidade não necessariamente dependente da extensão da lesão (LORENZINI et al., 2002).

Segundo Katz e Rothenberg (2005), a dor do tipo nociceptiva é uma resposta neuro-sensorial a estímulos exógenos (mecânicos, químicos, físicos e biológicos) e endógenos (inflamação, aumento de peristaltismo, isquemia tecidual, etc). Os sensores nociceptivos estão distribuídos de forma ampla em todo o organismo: pele, vísceras, músculos, tendões, articulações, ossos e fáscias, sendo descritos como terminações nervosas livres preferencialmente não encapsuladas de ramos nervos aferentes primários que atendem a estímulos mecânicos, silentes e polimodais (estímulos mecânicos, térmicos e químicos (KAPCZINSKI et al., 2003). Os estímulos químicos decorrem da liberação da histamina por mastócitos, basófilos e plaquetas, de serotonina pelos mastócitos e plaquetas, de bradicinina por ativação de fator XII e prostaglandinas por catalização do ácido araquidônico pela via da cicloxigenase (EHRlich, 2001; LIDDLE et al., 2004; DOUGLAS, 2006).

O efeito dessas substâncias é mediado por receptores específicos, canais iônicos, sistemas de segundos mensageiros e neuropeptídeos. O efeito desse conjunto de alterações produz descargas espontâneas dos terminais aferentes, diminuição do limiar de ativação dos nociceptores e descargas aumentadas a estímulos supralimiais, contribuindo para as somações espacial e temporal da condução nociceptiva ao SNC, o que é denominado sensibilização periférica (ALMEIDA et al., 2004).

Esta hiperalgesia pode ser classificada em dois níveis: a primária e a

secundária. Kapczinski et al. (2003) descrevem a transmissão da dor aos centros supra-medulares a partir nos nociceptores, primariamente por neurônios de primeira ordem (T) localizados no gânglio dorsal da medula e transmitem estímulos álgicos do tecido danificado até o corno dorsal medular. Tais células diferenciam-se de acordo com seu diâmetro, velocidade de condução e modalidade funcional A (mielinizadas com maior velocidade de condução e subdivididas em alfa [α], beta [β], gama [γ] e delta [δ - percepção da dor rápida e localizada ou epicrítica]); B (mielinizadas, porém com menores diâmetros e velocidade de condução); e C (não mielinizadas e com pequeno diâmetro, conduzindo impulsos com baixa velocidade. No corno dorsal inicia a via ascendente de condução da dor a partir da sinapse com neurônios de segunda ordem até o tálamo (via espinotalâmica), estabelecendo ali sinapse com os neurônios de terceira ordem. Neste ponto, o estímulo pode ter duas direções: ou é conduzido pela via neoespinotalâmica até o córtex somatossensorial onde há identificação da localização (somatotopia), intensidade e duração da dor; ou, por meio da via paleoespinotalâmica é conduzido ao córtex cerebral em ambos os hemisférios e substância cinzenta periaquedutal. Na segunda via ainda observa-se fibras nervosas que alcançam o sistema reticular ativador, hipotálamo e sistema límbico (características emocionais da dor).

A investigação acerca dos efeitos deletérios da dor sobre o desempenho físico tem sido fruto de investigações ao longo dos tempos. Sgherza et al. (2002) demonstraram que as consequências da dor para o desempenho em esportes como o ciclismo pode vir a ser afetado pela percepção álgica. Administrando por via intravenosa *bolus* de antagonista de opióide endógeno (Naloxona) ou placebo em 18 sujeitos fisicamente ativos previamente a realização de protocolo progressivo em cicloergômetro (ensaio clínico, randomizado, cruzado e duplo cego), foi observado na administração do fármaco que os sujeitos reduziram significativamente seu tempo de permanência em teste, reduziram o consumo de pico de oxigênio, frequência cardíaca e trabalho acumulado, assim como elevaram a percepção de esforço (0-10). Os autores inferem que a decisão pelo término do trabalho em situação pré-fadiga no modelo proposto, é influenciada pela modulação central da dor em que a β -endorfina provavelmente participe de forma significativa.

Amann et al. (2009) ratificam esta hipótese ao demonstrar que a redução farmacológica da percepção da dor pode aumentar até certo ponto o desempenho em exercícios de média e longa duração. Oito ciclistas foram submetidos a três testes máximos de 5 km em cicloergômetro em 3 situações: controle, placebo e sob efeito de anestésico Fentanil administrado diretamente no líquido cefalorraquidiano. Seus achados apontam para a produção de maior atividade eletromiográfica de vasto lateral até a metade da prova (aproximadamente 3 minutos) assim como maior potência produzida. No final do exercício, a condição metabólica muscular degrada a tal ponto que a vantagem central é suprimida provavelmente pela desvantagem periférica (aumento da acidose, temperatura, isquemia, etc).

2.7 Uso de Analgésicos no Esporte

O uso de fármacos analgésicos não-opioides (permitidos pela Agência Internacional Antidoping), como os antiinflamatórios não-esteroidais, tem sido investigado no contexto de grandes competições esportivas. Corrigan et. al., (2003) já haviam analisado a incidência do uso referido de medicamentos e suplementos alimentares nos Jogos Olímpicos de 2000 em Sidney, tendo verificado que dos 2758 atletas testados, 2167 declararam uso de algum tipo de fármaco ou suplementação alimentar, sendo 25,6% relacionados a antiinflamatórios não-esteroides. Presumiu-se que este elevado número de usuários de AINE estivesse relacionado com: a) tratamento de lesões no sistema músculo-esquelético como consequência de aspectos quantitativos e qualitativos de carga de treinamento e competição, como por exemplo, traumas mecânicos ou síndrome do *overuse*; b) insuficiência de período requerido para recuperação da lesão com uso repetitivo da área anatômica lesada; c) condições biomecânicas impróprias relacionadas à equipamentos esportivos ou técnica de execução do gesto motor ou grau de maturação biológica relacionado à carga imposta aos tecidos; d) atletas com lesões de menor extensão que não alteram sua carga de trabalho e fazem uso continuado (crônico) em doses inapropriadas.

Huang et. al. (2006) apresentou uma comparação do uso destes fármacos por atletas olímpicos canadenses nos jogos Olímpicos de Atlanta (257 de 271 atletas canadenses participantes) e de Sydney (300 de um total de 304 atletas). Em Atlanta, 61% dos atletas utilizaram algum tipo de medicamento, sendo que destes, 42% utilizaram algum tipo de AINE e/ou analgésico; em Sydney, 54% da delegação utilizou algum tipo de medicamento, sendo que os antiinflamatórios não-esteroides representaram 41% do total de uso. Ao que tudo indica, esta classe de fármaco foi a mais utilizada por esta equipe nestes 2 eventos esportivos.

De Rose et. al., (2006), investigando os atletas participantes dos VII Jogos Desportivos Sul-Americanos, verificou que o uso declarado de medicamentos permitiu a composição de 5 categorias: antiinflamatórios, antibióticos, analgésicos, antigripais e outros de menor incidência, sendo que os antiinflamatórios apareceram em 37% dos casos de uso, seguidos pelos analgésicos com 24%.

Taioli (2007) realizou um estudo para avaliar a frequência e quantidade do uso de medicamentos por jogadores de futebol italianos. Foram avaliados 785 jogadores participantes de dois campeonatos italianos nas temporadas 2003 e 2004. Os sujeitos responderam a um questionário epidemiológico sobre o tipo e frequência de uso de fármacos, tendo sido encontrados 96,6% de usuários de AINE em 2003 e 86,1% em 2004.

Tscholl et al. (2007), analisaram relatos (2944) de equipes médicas de trinta e dois países (23 jogadores cada) classificados para Copa do Mundo da FIFA. Foi observado que as medicações prescritas com maior frequência foram os AINE, com 2.092 prescrições (20,1%). Os antiinflamatórios não esteróides e analgésicos foram as substâncias mais frequentemente prescritas, representando quase metade de todos os medicamentos utilizados (2002: 46,5%; 2006: 47,7%).

Alaranta et al. (2008) analisou o uso de medicamentos prescritos por médicos a atletas de elite em comparação com uma amostra representativa da população em geral. De todos os atletas (494) apoiados financeiramente pelo Comitê Olímpico Nacional, 446 completaram um questionário estruturado (taxa de resposta 90,3%) em 2002. Qualquer medicação prescrita foi utilizada por 34,5% dos atletas e 24,9% do grupo controle durante os últimos sete dias. Os medicamentos mais freqüentemente prescritos por médicos entre os atletas durante os últimos sete dias foram os antialérgicos (12,6% dos inquiridos), os

antiinflamatórios não-esteróides (AINES; 8,1%), os medicamentos antiasmáticos (7,0%), e os antibióticos orais (2,7%). No grupo controle os medicamentos prescritos nos sete dias que antecederam a coleta foram 2,42% antialérgicos, 3,63% AINE, 3,42% antiasmáticos e 2,15% antibióticos orais. Os autores concluíram que os atletas utilizam mais AINE, antibióticos, antiasmáticos e antialérgicos de maneira mais frequente que a população geral.

Tsitsimpikou et al. (2009) também verificaram alta incidência de uso da classe farmacológica em questão por atletas participantes dos Jogos Olímpicos de Atenas em 2004. Os resultados apontam que 45,3% dos sujeitos investigados declararam uso de suplementos alimentares, 43,2% de vitaminas e 11,1% e 3,7%, respectivamente, de agentes antiinflamatórios e analgésicos.

Os dados apresentados indicam que, assim como na população não-atleta, os competidores de alto desempenho são grandes usuários de AINE, sugerindo, pela análise quantitativa de uso, uma significativa incidência de lesões e/ou processos inflamatórios sendo tratados por via farmacológica. Porém, Da Silva et. al. (2009) encontraram uma incoerência nesta suposição de uso. Investigando o uso de fármacos permitidos dentre os atletas participantes dos Jogos Pan-Americanos do Rio de Janeiro, os autores verificaram que dos 1.261 atletas testados no antidoping, 792 utilizavam algum tipo de fármaco; destes, 63% referiram uso de antiinflamatório (503 casos), sendo que 33% (168 casos) utilizavam um ou mais antiinflamatórios simultaneamente ou combinados com fármacos adjuvantes de efeito analgésico. Caso o uso de AINE estivesse relacionado ao tratamento de lesões prévias ao controle, o número de usuários de AINE fora de competição¹; deveria ser semelhante ao número de usuários em competição. Todavia, 83% declararam uso em competição e não fora desta, ou seja, a motivação pode não ter sido clínica. Poderia então o uso de AINES por atletas em competição estar relacionado a tentativa de melhora de desempenho?

A suposição de que a modulação negativa da percepção algica configura-se em aspecto decisivo para o desempenho físico, não se apresenta como um consenso na literatura. Rahnema et al. (2005), comparando sujeitos não atletas fisicamente ativos após indução de lesão em flexores de cotovelo com relação à

¹ Os atletas eram questionados quanto ao uso de fármacos em competição e fora desta condição (nos 3 últimos dias previamente a esta).

dor muscular, amplitude de movimento articular, dano muscular medido pela atividade da enzima CK sanguínea e força muscular, não encontraram diferença entre as situações controle, ibuprofeno, ibuprofeno e aquecimento e aquecimento. Somente a dor muscular foi reduzida em relação ao grupo controle, porém, o grupo aquecimento (atividade física) não se apresentou diferente do grupo Ibuprofeno, o que sugere a possibilidade de substituição do fármaco por uma estratégia não farmacológica.

Neiman et al. (2005) mensuraram a influência do uso de Ibuprofeno previamente e durante uma corrida de 100 milhas. Comparados ao grupo controle, os atletas que utilizaram o fármaco apresentaram concentrações plasmáticas significativamente elevadas de proteína C-reativa, citosinas e macrófagos. Dor muscular tardia, atividade sérica de creatina kinase, percepção de esforço e performance não foram diferentes entre os grupos. Os autores inferem que utilizar ou não Ibuprofeno neste contexto de exercício é indiferente no que tange à prevenção de lesão, performance ou percepção de esforço.

Connolly et. al. (2003) apresentam uma revisão sobre a capacidade do uso profilático de antiinflamatórios em minimizar o surgimento da dor muscular tardia e em restabelecer a capacidade de produção de força muscular após submeter os sujeitos a protocolo de indução de lesão. No Quadro 5 são apresentados alguns estudos em que este tipo de tratamento foi eficaz em restabelecer a capacidade de produção de força e de redução da magnitude e duração da Dor Muscular de Início Tardio (DMT).

Quadro 5 Estudos que demonstram eficácia do tratamento com AINE após indução de lesão muscular.

Estudo	n	AINE	Dose (mg)	Período de tratamento*	DMT (+/-)†	Função Muscular (+/-)
Francis e Hoobler (1987)	10	Aspirina	2600	-4 / +48h	+	-
Donnelly et al. (1988)	20	Diclofenaco	150	-1,5h / +72h	- / +	N / A ‡
Hasson et al. (1993)	5	Ibuprofeno	1200	-4 / +24h	+	+
Dudley et al. (1997)	8	Naproxeno	660	0 / +10 dias	+	+
Lacomte et al. (1998)	20	Naproxeno	1000	0 / +7dias	+	+
O'Grady et al. (2000)	27	Diclofenaco	150	-13 / +14dias	+	+§
Sayers et al. (2001)	12	Cetaprofeno	25 ou 100	+36h	+	-

Fonte: Adaptado de Connolly et al. (2003). * Indica início do tratamento antes da sessão de indução de lesão. † DMT = Dor Muscular Tardia. ‡ NA = não avaliado. § Análise histológica muscular

Pode-se observar a variabilidade em dosagens, no número de sujeitos e no tempo de início prévio do tratamento e duração após indução de lesão. VanHeest

et al. (2002), investigando o efeito analgésico de antiinflamatório utilizado isoladamente (Ibuprofeno 4x / dia 200mg Ibuprofeno) e combinado com opióide (Vicoprofeno[®] 4x / dia - 200mg de Ibuprofeno mais 7.5 mg de hidrocondrona bitartre) na economia de corrida após indução de lesão nos membros inferiores (exercícios excêntricos) em sujeitos fisicamente ativos, não encontraram diferença significativa na economia de corrida nas velocidades de 2.5, 5, 6 e 7 mph no domínio do tempo (de 24 a 120 horas após indução de lesão com intervalo de 48 horas entre cada medição). Foi relatada uma diferença significativa (com relação ao grupo placebo) da percepção de dor no grupo Vicoprofeno[®] logicamente por efeito analgésico potencializado pela combinação de um opiáceo com AINE. Neste experimento, apesar da redução da percepção de desconforto nos segmentos lesionados, não houve a alteração do desempenho medido através da economia de corrida. Cabe ressaltar que as doses de fármacos administrados foram relativamente baixas e questiona-se a resposta do mesmo estudo caso houvesse um aumento da dosagem. Investigando também o efeito da intervenção farmacológica na capacidade funcional músculo-esquelética, Hasson et. al (1993) verificaram atenuação significativa na dor e aumento da capacidade de produção de força do músculo quadríceps 48 horas após submeter 5 sujeitos a um protocolo de indução de lesão e tendo sido administrado profilaticamente e posteriormente ao exercício como forma de tratamento 400 e 1200mg respectivamente de ibuprofeno aos sujeitos.

Em contraposição, no Quadro 6, Conolly et al. (2003) apresentam estudos com tratamento profilático e posterior à indução de lesão com exercícios excêntricos, os quais não indicam eficácia na redução da dor muscular de início tardio e da função muscular.

É coerente admitir que os estudos apresentados não possam ser absolutamente comparados pelo fato de haver sido utilizados métodos de indução de lesão diferentes e para diferentes partes do corpo com maior ou menor massa muscular lesada, interferindo no processo inflamatório e na dor subsequente ao exercício. Outro fato a ser considerado é que nem todos apresentam o mesmo nível de lesão/inflamação pós-exercício (responsividade), o que compromete, considerando-se a alocação destes sujeitos nos grupos, a avaliação da intervenção farmacológica. Observa-se ainda que os estudos citados apresentam

uma grande variabilidade no tipo de fármaco, dose e início/duração do tratamento, o que impossibilita o estabelecimento de uma estratégia farmacológica precisa para prevenção da lesão e melhora do desempenho.

Quadro 6 Estudos que não demonstram eficácia do tratamento com AINE após indução de lesão muscular.

Estudo	N	AINE	Dose (mg)	Período de tratamento*	DMT (+/-)†	Função Muscular (+/-)
Kuipers et al. (1985)	6	Flurbiprofeno	150	-24 / +72h	-	-
Donnelly et al. (1990)	16	Ibuprofeno	2400	-25 / +72h	-	-
Grossman et al. (1995)	10	Ibuprofeno	2400	-24 / +96h	-	-
Pizza et al. (1999)	10	Ibuprofeno	2400	-5 / +10 dias	-	-
Howell et al. (1998)	15	Flurbiprofeno	300	-24h / +14 dias	-	-‡
Howell et al. (1998)	16	Ibuprofeno	1600 ou 3200	-24h / +6dias	-	-
Semark et al. (1999)	13	Flurbiprofeno	40	-12 / +72h	-	-
Bourgeoise et al. (1999)	8	Naproxeno	500	-4 / +48h	-	+ / -§
Barlas et al. (2000)	12	Aspirina	900	0 / +11dias	-	-

Fonte: de Connolly et al. (2003). * Indica início do tratamento antes da sessão de indução de lesão. † DMT = Dor Muscular Tardia. ‡ Capacidade de produção de força recuperada em 14 dias. § Estudo usando contrações excêntrica e concêntrica.

Visando investigar os efeitos do uso de ibuprofeno no perfil eletrolítico e desempenho de corredores de ultra-distância (corrida de 160 km), Dumke et al. (2007) administraram a 29 sujeitos que participariam da corrida, 600mg do AINE no dia anterior à prova e mais 1200mg durante a mesma (200mg a cada 4 horas). Foi utilizado um grupo controle de 25 sujeitos com idade, volume de treinamento, experiência competitiva, índice de massa corporal, quantidade de gordura corporal e tempo final de prova ($25,8 \pm 3,3$ vs. $25,6 \pm 3,9$ h) semelhante ao grupo experimental. Comparando valores de repouso com valores pós-competição, foi verificado aumento na concentração sérica de CK, creatinina, uréia, ácido úrico e glicose, não tendo os grupos apresentado diferença em tais valores. Nestas condições o uso de Ibuprofeno administrado previamente e durante o exercício, não se configurou como potencializador da alteração eletrolítica dos corredores e tão pouco foi capaz de alterar o nível de desempenho dos corredores.

Com o propósito de verificar a influência do uso de AINE no desempenho de atletas de esportes de endurance, Garcin et al.(2005) submeteram 98 atletas de resistência (63 masculinos e 35 femininos com $19,5 \pm 2,7$ anos; $64,1 \pm 10,6$ kg; $174 \pm 8,9$ cm) a um protocolo progressivo de corrida em pista de 400 metros, tendo

vido determinada a velocidade de consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), concentração sanguínea de lactato ao final de cada estágio do teste para determinação do limiar de concentração deste sal tendo sido também registrada a velocidade e percepção de esforço associados a esta variável; foi calculado o tempo limite para exaustão (Garcin et al., 1999) e medida a presença e concentração urinária de Acetaminofen imediatamente após o teste. Foram encontrados 9 sujeitos com presença da droga na urina, sendo considerados (para efeitos de comparação) como usuários. A tabela 1 apresenta os valores de performance intergrupos.

Tabela 1 média e desvio padrão de Velocidade aeróbia máxima (Vam), Índice de Percepção de Esforço (IPE), Estimativa de Tempo Limite à velocidade de limiar de lactato (ETL) e percentual da velocidade aeróbia máxima (%Vam) para consumidores e não consumidores de Acetaminofen (n=98).

Acetaminofen	N	Vam(km.h ⁻¹)	IPE	ETL	%Vam
Não-consumidores	89	16+2,4	13,6*+2,1	12+2,8	87,3+4,5
Consumidores	9	15,4+2,3	11,9*+2,1	11,8+0,9	85,9+3,9

Garcin et al. (2005). * diferença significativa para $\alpha < 0,05$.

Somente a percepção de esforço em nível de limiar de lactato foi diferente no grupo de usuários de Acetaminofen, provavelmente pela baixa seletividade para COX-2 deste fármaco (induzida pelo exercício e uma das vias precursoras de excitação de nociceptores locais) (TEIXEIRA et al., 2001).

Investigações preliminares de nosso laboratório (dados não publicados) analisaram o efeito da administração de Ibuprofeno na performance de nadadores fundistas competitivos. Em 2 testes de 1500m, foi administrado placebo e 600mg de Ibuprofeno (dose oral única, randomizado e duplo-cego), tendo sido mensurado o comprimento e a frequência de braçada, a velocidade média, a variação da concentração de lactato sanguíneo entre a condição de repouso e pós teste e ainda o tempo total de nado. Apesar de todas as variáveis de nado e a concentração de lactato sanguíneo antes e após o teste não apresentarem diferença entre as situações, o tempo total de nado na condição de administração de Ibuprofeno foi significativamente diferente ($p=0,04$) comparando com a condição placebo (18,80±0,66 minutos na situação Ibuprofeno e 19,16±0,83 minutos na condição placebo).

Os estudos apresentados parecem indicar uma variabilidade de efeito sobre o desempenho no que se refere ao uso de moduladores centrais e periféricos da dor, associando-se a esta falta de consenso, a diversidade metodológica empregada nos estudos.

2.8 Riscos do uso irracional

Desde o surgimento da Aspirina, os efeitos indesejados dos AINE não seletivos de COX-2 na mucosa gástrica, revelam-se sob forma de desconforto gastrointestinal, dispepsia, náusea, sangramento gástrico e úlceras (HIPPISEY-COX, 2005).

Tanto a Aspirina quanto outros salicilatos são reconhecidos por seu efeito anticoagulante (hemorragia pela redução da agregação plaquetária), sendo também possíveis desencadeadores de respostas alérgicas como urticária, angioedema e asma (FISK e JOHNSON, 1993; CALABRESE e ROONEY, 1986).

A contenção do processo inflamatório via inibição da COX age negativamente na velocidade de regeneração tecidual, configurando-se um efeito adverso significativo para a população atlética (ALMEKINDERS, 1999; TRAPE et al., 2001b). Os efeitos da COX sobre a proliferação, diferenciação e fusão de mioblastos e células satélites, indica que sua inibição possa comprometer significativamente o processo de anabolismo muscular (SOLTOW et al., 2006).

Visando investigar a segurança de inibidores altamente seletivos da COX-2 ou Coxibes (uso menos frequente em atletas), dois grandes estudos foram realizados a fim de observar a eficácia clínica e complicações gastrointestinais de celecoxibe e rofecoxibe: os estudos foram denominados *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR)* e *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS)*.

No primeiro estudo foi observado que nos 8076 sujeitos com artrite reumatóide tratados por nove meses com 50mg/dia rofecoxibe comparados com 1000mg/dia de naproxeno, os usuários de rofecoxibe apresentaram redução significativa na incidência de complicações gastrointestinais (perfuração e hemorragia gastrointestinal ou sintomas de úlcera péptica) (BOMBARDIER et al.,

2000). Todavia, foi encontrado um aumento dos casos de eventos cardiovasculares trombóticos com o uso do rofecoxibe (infarto do miocárdio, angina instável, trombos cardíacos, morte súbita, ataques isquêmicos e ataques isquêmicos transitórios), sendo que outros estudos apontam respostas semelhantes dentre usuários de rofecoxibe e celecoxibe (MUKHERJEE et al., 2001).

Já o ensaio *CLASS*, observou pacientes com osteoartrite tratados com celecoxibe (800mg/dia), diclofenaco (150mg/dia) e ibuprofeno (2400mg/dia) por um período de 13 meses. Não foram observadas diferenças significativas inter-grupos em relação à úlcera gástrica, obstrução ou sangramento gastrointestinal alto (SILVERSTEIN et al. 2000). Contudo, de acordo com a *ADRAC* (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee*), desde outubro de 1999 (início da comercialização do celebra), já haviam sido registrados mais de 919 relatos de efeitos adversos e colaterais. Apesar de poucas alterações gastrintestinais (náusea, dor abdominal, diarreia e dispepsia), outros efeitos adversos foram registrados, como urticária, cefaléia, alergia e insuficiência renal (ARAUJO et al., 2005).

Schneider et al. (2002) relatam ainda a manifestação de vasculite alérgica com púrpura necrótica difusa seguida de falência de múltiplos órgãos associada ao uso clínico de celecoxibe e Wharam et al. (2006) referem a possibilidade de ocorrência de hiponatremia em atletas de provas de longa duração (triatlo Ironman), por alteração do fluxo renal e da dinâmica vascular.

Alguns autores chamam a atenção para a interação farmacodinâmica entre a aspirina e os inibidores reversíveis da COX como ibuprofeno e diclofenaco (inibição competitiva do local ativo o que impede o acesso da aspirina ao seu alvo na posição 530 da enzima, resultando em antagonismo do seu efeito cardioprotetor) (FITZGERALD, 2003; MACDONALD e WEI, 2003).

Outros efeitos indesejados passíveis de ocorrência frente ao uso de inibidores específicos da COX-2 são: alteração da função renal, edema periférico, hipertensão, inibição da excreção renal de água e sódio e hipercalemia que é resultante da redução na liberação de renina mediada por prostaglandina (CARVALHO et al., 2004).

2.9 AINE, função renal e exercício

O rim, que em condições de repouso recebe cerca de 20 a 25% do débito cardíaco, sofre modificações fisiologicamente significativas durante o esforço por conta da redução seletiva e drástica de fluxo sanguíneo, o que causa declínio da filtração glomerular com oligúria decorrente e modificações no perfil urinário, tais como glóbulos vermelhos dismórficos, cilindros pigmentados e proteinúria, sugerindo quadro denominado insuficiência renal aguda ou IRA (FARQUHAR e KENNEY, 1999).

Tal condição (IRA pré-renal) decorre da priorização dos músculos ativos na redistribuição seletiva do fluxo sanguíneo em condições de esforço, visto que o acréscimo de 2 L/min na circulação tecidual aumenta em aproximadamente 0,4 L/min o aporte de oxigênio extra (assumindo capacidade de transporte de 20ml O₂/dl de sangue) assim como outros substratos e também aumenta a taxa de remoção de metabólitos dos músculos ativos (GUSMÃO et al., 2003).

A modificação da condição de IRA pré-renal para condição de dano estrutural e insuficiência intra-renal pelo exercício pode ser fruto de hemólise mecânica, desidratação, liberação de mioglobina e peroxidação dos glóbulos vermelhos, agravada pela isquemia renal gerada pela redistribuição do débito cardíaco (JONES e NEWHOUSE, 1997).

Mesmo com a ativação simpática durante o exercício (MITCHELL, 1990) associado à noradrenalina (NE) liberada no território vascular renal que alteram a perfusão renal, o rim inicialmente sustenta o filtrado glomerular e o fluxo plasmático renal por mecanismo da autoregulação (BRAAM e KOOMANS, 1996). A angiotensina II (AGE II) promove liberação de óxido nítrico (ON) na arteríola aferente minimizando a sua vasoconstrição e provocando vasoconstrição da arteríola eferente, permitindo a transmissão de pressão sistêmica ao glomérulo. A dilatação aferente também é mediada pelo “feedback tubuloglomerular” caracterizado pela diminuição da concentração de sódio na mácula (HALL et al., 1977; HO et al., 1993; ARIMA et al., 1997).

A dopamina e os neuropeptídeos ou o “endothelium-derived constricting factor endothelin-1”, o óxido nítrico e a inibição das prostaglandinas também participam em graus diferentes na regulação do tônus vascular renal (TIDGREN et al., 1991; SAUNDERS, 1995). Contribuindo com a severidade da alteração de fluxo renal, a depleção de sódio no organismo associada à hipovolemia e a administração de AINE ao paciente influenciam na queda do fluxo plasmático renal efetivo e na filtração glomerular (TOTO et al., 1986). O exercício dinâmico (pela associação do aumento do fluxo simpático, aumento do nível de catecolaminas circulatórias e de renina-AGEN II [POORTMANS e VANDERSTRAETEN, 1994]) soma-se aos outros fatores para alterar negativamente a função do rim.

A alteração da temperatura corporal, volume e osmolaridade plasmática induzidos pelo exercício são estímulos para a liberação de ADH que, associados ao aumento da AGE II, aumentam a atividade do SNS, ampliando a vasoconstrição na fase aguda da atividade física e promovendo a passagem de glóbulos vermelhos e proteínas através da membrana basal glomerular (STEBBINS e SYMONS, 1993).

Nessas condições, a função homeostática renal depende sobremaneira da função da PGE₂ e a PGI₂, que agem promovendo vasodilatação local, sendo definida esta situação como “estado renal prostaglandina-dependência” (ZAMBRASKI et al., 1982; FARQUHAR et al., 1999).

Sendo praticamente impossível desagregar a prática esportiva competitiva de algum nível de dano músculo-esquelético (JÄRVINEN et al., 2005), a rabdomiólise celular induzida por exercícios com significativo componente excêntrico possibilita o extravasamento de proteínas e enzimas sarcoplasmáticas como a Desidrogenase Láctica (LDH), a Creatina Kinase (CK), a troponina I e a Mioglobina (MB) para o interstício e posteriormente para o compartimento endovenoso (PANTOJA et al., 2009). O potencial efeito tóxico renal dessas substâncias (CLARKSON e HUBAL, 2002; SAYERS e CLARKSON, 2002) associado a outros fatores agudos como desidratação com queda consequente da volemia e estresse térmico, expõem o sistema renal a uma maior vulnerabilidade para IRA que, a partir de determinados níveis, pode levar o paciente ao óbito (POORTMANS e VANDERSTRAETEN, 1994; FARQUHAR et al., 1999a; ULINSKI et al., 2004; CLARKSON et al., 2006).

O acúmulo de substâncias tóxicas normalmente eliminadas pelo rim como catabólitos de compostos nitrogenados como uréia (uremia) provoca disfunções sistêmicas importantes. Na IRA oligúrica, os rins também reduzem a capacidade de regular água e sódio provocando retenção de fluidos com hipertensão e edema decorrente (podendo evoluir para edema agudo pulmonar com consequências potencialmente mortais). Predominando o balanço positivo de água em relação ao de sódio, pode ocorrer hiponatremia e edema intracelular. A hipercalemia (aumento das concentrações sanguíneas de potássio) observada em alguns quadros de IRA, pode causar arritmias graves e até mesmo morte (DOUGLAS 2006).

A redução da filtração Glomerular na condição descrita anteriormente é ainda potencializada pelo uso de AINE que reduz a perfusão do rim (vaso constrição) por inibição da bioformação de prostaglandinas E₂ e I₂, cuja importância homeostática é fundamental durante o estado de prostaglandina-dependência (MACSEARRAIGH et al., 1979; ZAMBRASKI et al., 1982).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A fim de atender o objetivo geral da presente Tese, foram realizados quatro estudos a partir dos objetivos que seguem:

- a. Analisar a incidência de usuários declarados de AINES dentre atletas participantes dos Jogos Pan-Americanos do Rio de Janeiro (2007);
- b. Analisar o efeito do AINE Ibuprofeno sobre variáveis fisiológicas prognósticas do desempenho de corredores fundistas especialistas em provas de 10 km.
- c. Analisar o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o tempo para atingir a fadiga em corredores de endurance com lesão músculo-esquelética previamente induzida.
- d. Analisar, durante corrida máxima de 10 km, o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, integridade músculo-esquelética e filtração glomerular.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo 1: Uso referido de antiinflamatórios não-esteroidais nos XV Jogos Pan-Americanos – Rio de Janeiro 2007

4.1.1 Resumo

Objetivo: Analisar a incidência declarada de antiinflamatório em atletas nos XV Jogos Pan-Americanos. **Materiais e Métodos:** Com a anuência da Organização Desportiva Pan-Americana (ODEPA), este estudo observacional transversal investigou o contexto de uso declarado de AINE a partir das informações do Formulário de Controle de Doping preenchido por 100% dos testados. Foram registrados e categorizados os medicamentos voluntariamente declarados, assim como modalidade, gênero, região (América do Sul, Norte e Centro-Caribe) e condições de controle (em competição / fora-de-competição – IC e OOC respectivamente). As variáveis foram descritas por média e desvio padrão, comparadas com teste Qui Quadrado (χ^2) e análise de resíduos e medidas de risco relativo no programa SPSS15.0 adotando-se $p \leq 0,05$. **Resultados:** Dos 1261

testes (231 fora de competição e 1030 em competição sendo 733 homens e 528 mulheres), os usuários em geral de medicamentos (792 casos ou 62,8%) foram superiores aos não usuários (469 atletas ou 37,2%) com preponderância dos AINE (63,5% dos casos) sobre os demais fármacos investigados (AINE, analgésicos, antibióticos, antigripais e outros). Não foi verificada diferença entre gêneros ($p=0,122$) e entre regiões ($p=0,78$). O número de usuários de somente 1 tipo de AINE ($p=0,001$) foi superior aos que utilizaram mais de um tipo AINE ou em combinação com analgésico (335 casos vs. 168 casos). A situação em competição (IC) apresentou uma tendência de maior ocorrência do que fora de competição ($p=0,054$). **Conclusão:** O presente estudo ratifica em parte os dados da literatura referente ao elevado uso de AINE por atletas discordando, todavia, da suposta justificativa clínica de uso na situação analisada.

Palavras-chave: AINE, Analgésico, Desempenho, Doping, corrida.

4.1.2 Introdução

A prática esportiva competitiva, por suas demandas específicas relacionadas à intensidade, volume e progressão de carga, modalidade, presença de contato ou movimentos repetitivos, induz com frequência o acometimento de lesões ósteo-articulares e/ou músculo-esqueléticos (HOUGLUM, 1998; COSCA e NAVAZIO, 2007). A exposição destes tecidos a tensões de ordem mecânica, química ou térmica tende a resultar em dano e conseqüente processo inflamatório, caracterizado sintomatologicamente pela redução da capacidade de produção de força e amplitude de movimento, dor e sensibilidade ao toque, aumento da temperatura, rigidez e inchaço (MCHUGH et al., 1999). Dependendo da magnitude do trauma, o uso de Antiinflamatório não esteróide (AINE) concomitante ou não à imobilização e à crioterapia, é prática frequente na clínica esportiva, com o propósito de reduzir o tempo de afastamento do atleta de sua rotina relacionada ao treinamento e competição (ALARANTA et al., 2006).

Adiciona-se a esse fato, tratarem-se os AINES de classe farmacológica de livre aquisição e parte dos atletas frequentemente desconhecem sua cinética e

dinâmica de ação, configurando fator adicional para os altos índices de uso do fármaco no meio esportivo quando comparado com outras classe farmacológicas (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003; HERTEL, 1997).

Em contextos esportivos de relevância internacional, o uso de medicamentos permitidos e suplementos alimentares tem sido frequentemente investigado como no caso dos Jogos Olímpicos de Sidney (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003), quando foi constatado que dos 2758 atletas submetidos ao controle antidoping, 2167 declararam uso de algum tipo de medicamento e/ou suplementação alimentar e destes, 25,6% utilizavam AINES ou analgésicos (números somente inferiores à suplementos alimentares). Ainda referente a Jogos Olímpicos, foi demonstrado que dentre os atletas canadenses participantes dos Jogos de Atlanta (1996) e Sidney (2000), a incidência do uso referido de AINES e analgésicos foi superior a outras classes farmacológicas (em 1996, 61% dos 94,8% que declararam uso de algum tipo de medicamento; em 2000, 42% dos 98,6% que declararam uso de medicamentos) (HUANG et al., 2006).

Em um estudo prospectivo sobre medicamentos e suplementos alimentares prescritos a 23 equipes participantes do FIFA World Cup Tournaments 2002 and 2006, foi encontrada uma incidência de 46,5 e 47,7% de AINES, respectivamente, sendo que aproximadamente 10% faziam uso de mais de um tipo de antiinflamatório (TSCHOLL et al., 2007). Ainda referente ao futebol, 39 das 42 equipes italianas participantes do campeonato profissional durante a temporada de 2003 e 2004 foram inquiridas quanto ao uso de AINE (TAIOLI, 2007), sendo que os valores encontrados superam os anteriormente descritos (92,6% de usuários declarados).

Analisando as declarações sobre uso de fármacos e suplementos por atletas medalhistas nos VII Jogos Desportivos Sul-Americanos, De Rose et al. (2006) verificaram que em 157 dos 234 controles realizados (66,2%) houve uso de algum tipo de medicamento previamente à competição, sendo destes, 36,9% (58 casos) relativo ao uso de AINES e 23,6% (37 atletas), ao uso de algum tipo de analgésico.

Apesar da relevância quantitativa dos dados apresentados, ainda são insuficientes as informações para caracterização dos contextos esportivos com maior propensão ao uso. Mesmo conhecendo-se os fatores que potencializam

riscos do uso de AINE (vias de administração, uso associado, dose inapropriada e interação com outros fármacos) (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003), as modalidades com predominância de uso isolado e continuado em eventos multi-esportivos (HUANG, 2006) e ainda fármacos mais utilizados (TSCHOLL et al., 2007; TAIOLI, 2007), faltam subsídios para detecção no meio esportivo das condições mais vulneráveis a este fenômeno.

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar quantitativa e qualitativamente a casuística de uso de AINES dentre os atletas participantes dos XV Jogos Pan-americanos.

4.1.3 Materiais e Métodos

Durante os XV Jogos Pan-americanos, a Comissão Médica da Organização Desportiva Pan-Americana (ODEPA), seguindo orientações da *World Antidoping Agency* (WADA), selecionou para realização do controle antidoping 1261 atletas tanto na condição “In Competition” (IC) quanto “Out-of-Competition” (OOC) dentre os 5.662 atletas participantes (22,2%).

A seleção dos atletas para os controles realizados na condição IC obedeceu a critérios estabelecidos pelas Federações Internacionais de cada modalidade esportiva e também à disponibilidade de testes por país e modalidade estabelecida pela ODEPA, sendo primariamente incluídos os medalhistas. A seleção dos atletas submetidos ao controle na condição OOC foi aleatória pelo *Antidoping Administration & Management System* (ADAMS), considerando-se a proporcionalidade de 5% por delegação.

Com anuência prévia e permanente supervisão da Comissão Médica da ODEPA, as informações foram coletadas a partir do Formulário de Controle de Doping, informados pelos atletas durante a coleta de material para controle. Haja vista não ter sido estabelecido qualquer contato físico ou verbal com os atletas e os formulários por eles preenchidos serem identificados por código numérico não disponibilizado aos pesquisadores, nenhuma informação obtida foi utilizada de modo individual, restando assegurada a preservação da identidade dos sujeitos envolvidos na pesquisa.

É oportuno ressaltar que nenhum atleta foi compelido a assegurar a veracidade das informações prestadas, não sendo possível assim a certificação da fidedignidade das respostas, conforme assumido na descrição metodológica em estudos anteriores (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003). Todavia, acredita-se que pelas condições sigilosas em que eram realizadas as coletas e registradas as informações, assim como em razão do preciosismo de detalhes oferecidos por cada atleta nas questões respondidas sejam acreditáveis os dados coletados.

Para a classificação correta de medicamentos da farmacopéia internacional, foram consultados especialistas em Medicina do Esporte. Os medicamentos foram inicialmente classificados quanto ao seu princípio farmacológico em cinco grupos (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003): antiinflamatórios, analgésicos, antigripais, antibióticos e outros (anticoncepcionais, anti-histamínicos, anti-convulsivos, antifúngicos, antidepressivos, hipoglicemiantes, antiasmáticos, antiácidos, laxantes, colírios, cremes dermatológicos e relaxantes musculares). Os antiinflamatórios foram agrupados para fins de análise em seletivos e não-seletivos da COX-2 e corticosteróides (ALMEKINDERS, 1999).

Na categorização de nacionalidade dos atletas, os 42 países participantes foram agrupados por regiões: América do Norte, América Central/Caribe e América do Sul. Foi também realizada estratificação por gênero dentre os usuários e não-usuários de AINE.

Os dados foram apresentados utilizando-se estatística descritiva (média e desvio padrão), sendo no contexto bi-variado, efetuados cruzamentos entre as variáveis que indicam os tipos de substâncias declaradas pelos atletas e a situação de uso, bem como o sexo e a distribuição geográfica de origem. Para verificar a independência entre as variáveis, foi utilizado o teste do Qui Quadrado (X^2) conjuntamente com a análise de resíduos. Nos casos de comparação entre o uso de substâncias e a situação do atleta com relação ao período competitivo, foi também aplicado o cálculo de medidas de risco relativo. Os resultados foram analisados no pacote estatístico SPSS 15.0 adotando-se nível de significância de 5%.

4.1.4 Resultados

Dentre os 5633 atletas participantes dos Jogos, 1261 sujeitos foram selecionados pela Comissão Médica da ODEPA para realizar o controle Antidoping. Dos testes realizados, 18,3% (231 testes) foram realizados na situação OOC e 81,7% (1030 testes) na situação IC. A Figura 1 apresenta a distribuição absoluta de controles por modalidade participante. Como o número de controles é representativo do número de atletas, modalidades com maior número de participantes apresentaram maior número de testes.

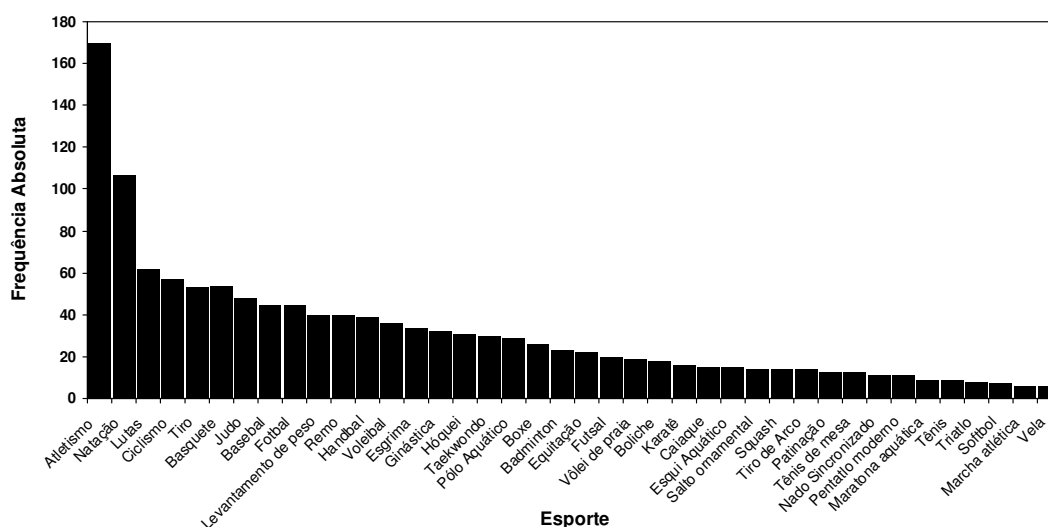


Figura 1 Distribuição absoluta de controles por modalidade dentro de um total de 1261 testes realizados.

A estratificação do número total de testes por gêneros dentre os participantes demonstra que 733 atletas testados eram do sexo masculino ($26,5 \pm 5,8$ anos) enquanto 528 eram do sexo feminino ($25,0 \pm 5,9$ anos).

Dentre as 1261 observações realizadas, em um número significativo de sujeitos (792 ou 62,8%. $p = 0,001$) foi constatado uso de um ou mais fármacos não pertencentes à lista da WADA (medicamentos não controlados). A Figura 2 apresenta a distribuição percentual dos grupos referente ao total de testes.

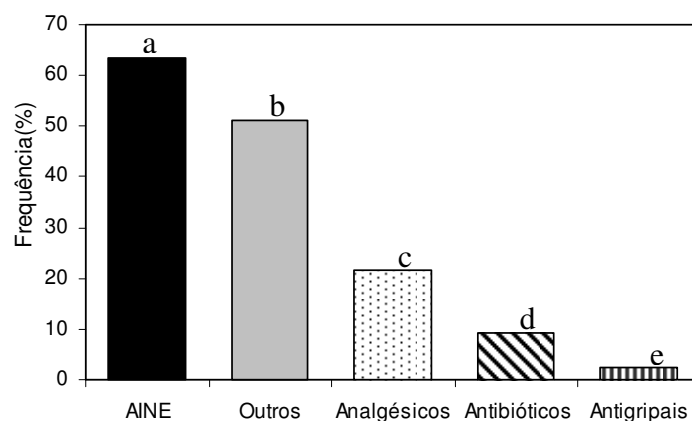


Figura 2 Frequência relativa de ocorrência nos grupamentos de fármacos declarados. Letras diferentes representam diferença significativa intergrupos para $\alpha \leq 0,05$.

Os valores encontrados por grupos foram os seguintes: AINE (63,5%), analgésicos (21,7%), antibióticos (9,3%) e antigripais (2,5%) e ainda outros fármacos que não se enquadravam nas categorias anteriores (51,1%). Assume-se que alguns atletas declararam uso simultâneo de diversos tipos de medicamento no momento da coleta sendo, portanto, alocados em mais de um grupo de análise.

Quanto à opção de ação dos AINES relacionada a seletividade das endoperóxido sintetases, os resultados apresentam uma preponderância de antiinflamatórios do tipo não-seletivo da COX-2 em comparação aos COXIBs e corticóides ($p=0,001$), conforme apresenta a Figura 3.

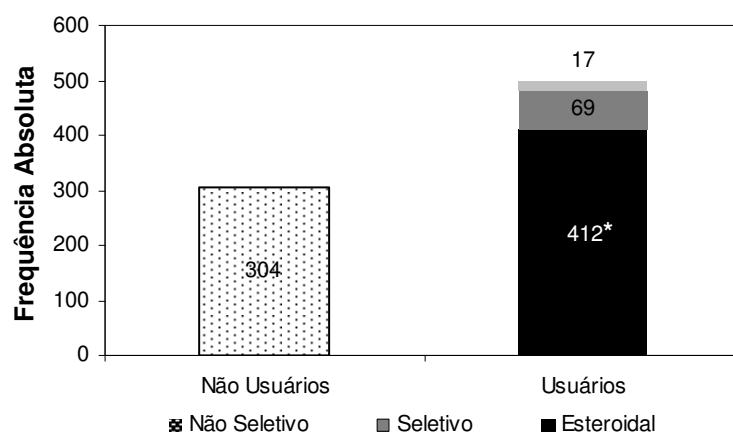


Figura 3 Comparação da frequência absoluta de ocorrência dos diferentes tipos de Antiinflamatório. * representa diferença significativa intra e intergrupos para $\alpha \leq 0,05$.

A comparação da frequência de ocorrência de usuários de AINE estratificado por gêneros demonstra que a casuística no sexo feminino (60,6% ou 222 casos dentre as 366 atletas testadas) não difere significativamente ($p=0,122$) da masculina (65,9% ou 281 casos dentre os 426 atletas usuários de fármacos em geral testados), conforme apresenta a figura 4.

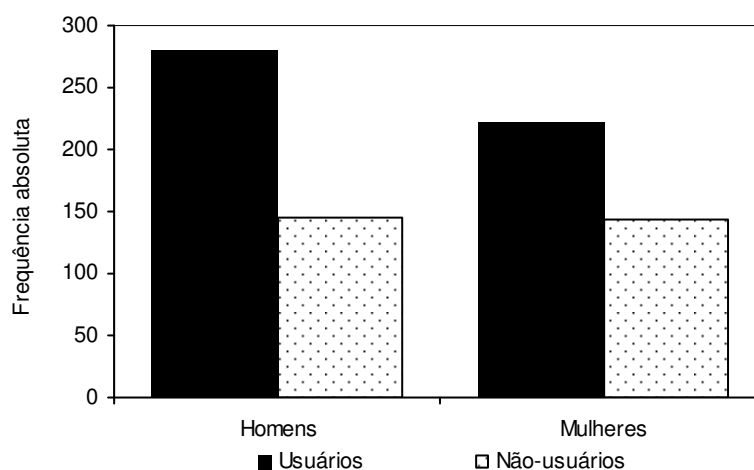


Figura 4 Comparação de distribuição absoluta por Sexo dos usuários de fármacos em geral. $p=0,122$.

Geograficamente, os dados coletados foram agrupados em três regiões conforme os critérios utilizados pela ODEPA, quais sejam: América do Norte, América Central/Caribe e América do Sul. A Tabela 1 apresenta as características absolutas e relativas das informações declaradas. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as regiões no que diz respeito ao número percentual de atletas testados ($p=0,78$), devendo-se ao fato do Comitê Olímpico Internacional (COI) previamente definir e distribuir a quantidade de testes dentre os países participantes dos jogos. Tal semelhança se reflete na comparação de usuários e não-usuários intra-regiões que representam um comportamento esperado no tipo de população testada (ALARANTA et al., 2006; HUANG et al., 2006; DE ROSE et al., 2006).

Um número não significativo de atletas utilizou administração simultânea de mais de um tipo de AINE ou em associação a algum tipo de analgésico (SAWYNOK, 2003). Os 335 casos de usuários de uso isolado de AINE foram estatisticamente superior aos 82 casos de uso simultâneo de 2 ou mais AINE ou

dos 86 casos em que houve associação à Acetaminofen ou Ácido Acetilsalisílico ($p=0,001$).

Tabela 1 comparação da frequência de ocorrência absoluta e percentual de usuários e não usuários de AINE por regiões do continente americano ($p=0,78$)

	Norte	Centro-Caribe	Sul
Atletas participantes (absoluto)	2154	1256	2223
Atletas testados (absoluto)	309	176	307
Atletas testados (% da delegação)	14,3	14	13,8
Usuários de AINE (absoluto testados)	192	112	199
Usuários de AINE (% dos testados)	62	63,6	64,8
Usuários de AINE (% da delegação)	8,9	8,9	8,9
Não-usuários de AINE (absoluto dos testados)	117	64	108
Não-usuários de AINE (% dos testados)	37,8	36,3	35,1
Não-usuários de AINE (% da delegação)	5,4	5,1	4,8

As condições em que as informações foram obtidas durante os Jogos variaram com relação à participação na competição específica. Na condição “In Competition” (IC), os atletas foram imediatamente conduzidos à coleta de material biológico para análise e responderam voluntariamente às perguntas do Formulário de Controle de Doping. Estes mesmos procedimentos foram realizados na condição “Out of Competition” (OOC), porém, a qualquer momento durante a estada dos atletas na vila olímpica. A Figura 5 apresenta a casuística de uso nas condições IC e OC onde se pode observar que a comparação da diferença percentual entre usuários e não-usuários de AINE intra situação, apesar de não apresentar diferença significativa ($p=0,05$), revela uma tendência de maior uso na condição IC do que na OOC.

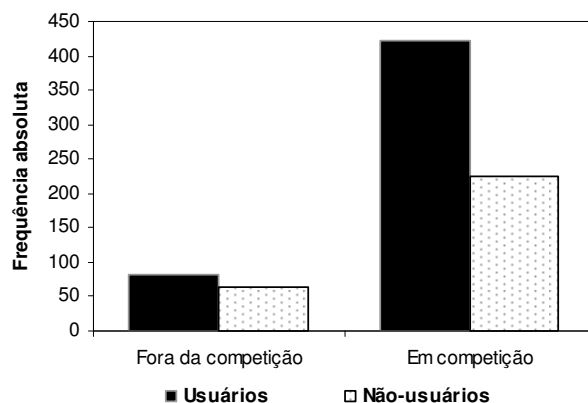


Figura 5 Comparação da prevalência de uso de AINE nas condições de controle. $p=0,054$.

4.1.5 Discussão

O princípio de ação dos AINE foi elucidado em 1971 por John Vane tendo por fundamento a inibição da prostaglandina endoperóxido sintase ou ciclooxigenase (COX) que responde pela biossíntese dos endoperóxidos Prostaglandinas G_2 e H_2 (PGG_2 e PGH_2) a partir da clivagem da membrana celular e da liberação de ácido araquidônico (VANE e BOTTING, 2003). A produção dos eicosanóides PGG_2 e PGH_2 é seguida pela formação dos autacóides prostaciclina, tromboxanos e outras prostaglandinas que desencadeiam uma série de reações fisiológicas denominadas pró-inflamatórias, levando às reações já citadas, o que confere a esta classe farmacológica sua capacidade antiinflamatória (SAWYNOK, 2003).

Não obstante, o fato de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina estarem relacionados a diversas funções homeostáticas em órgãos vitais, tais como coração, rins, trato gastrointestinal e cérebro, dentre outros, sua inibição configura-se em uma perigosa estratégia. Dentre os problemas daí decorrentes, destacam-se desconforto gastrointestinal, dispepsia, náusea, sangramento gástrico e úlceras (HIPPISEY-COX, 2005), hemorragias, respostas alérgicas como urticária, angioedema e asma (CALABRESE e ROONEY, 1986), insuficiência renal (FARQUHAR et al., 1999), lesão hepática, disfunções no sistema nervoso central (HERTEL, 1997), inibição do processo de regeneração tecidual (ALMEKINDERS, 1999; TRAPE et al., 2001b; SOLTOW et al., 2006), eventos

trombóticos cardiovasculares (BOMBARDIER et al., 2000), hiponatremia em esportes de endurance (WHARAN et al., 2006), antagonismo de efeito cardioprotetor (interação entre aspirina e inibidores reversíveis da COX-1) (SAWYNOK 2003; MCDONALD e WEI, 2003), edema, hipertensão, inibição da excreção renal de água e sódio, hipercalemia (CARVALHO, 2004), alteração do metabolismo ósseo (WHEELER e BATT, 2005), etc.

O uso de fármacos derivados do ácido propiônico, tais como Naproxeno, Cetoprofeno e Ibuprofeno foram os mais frequentemente encontrados talvez pela facilidade de acesso (over the control), valor e menores riscos associados de efeitos adversos comparados aos derivados do ácido ascético, tais como indometacina e diclofenaco e também as oxicanas como piroxicam, meloxicam e tenoxicam (ALARANTA et al., 2006).

A frequência de usuários declarados de AINE em geral encontrados (63,5%) supera os valores referidos na literatura para populações semelhantes (ALARANTA et al., 2006), sendo que, excetuados os altíssimos valores encontrados em jogadores profissionais italianos (TSCHOLL et al., 2007), a prevalência de AINE corrobora com o contexto de grandes competições esportivas (CORRIGAN E KAZLAUSKAS, 2003; HUANG et al., 2006).

A justificativa para este fenômeno esta baseada no fato de que esportistas são mais propensos a lesões crônicas ou agudas devido a: 1) cargas desproporcionais de treinamento e competição (*overuse*); 2) contusões; 3) incompleto tratamento de lesões; 4) uso repetitivo da área anatômica comprometida; 5) condições biomecânicas impróprias; 6) imaturidade biológica; 7) uso continuado com doses inapropriadas e 8) inobservância de ajuste da carga de treinamento em situação de lesões com menor extensão (CORRIGAN E KAZLAUSKAS, 2003). Nestas condições, é consenso em clínica médica o uso de AINE para contenção da exacerbação das manifestações inflamatórias nos tecidos lesados (MEHALLO et al., 2006; TORTLAND, 2007).

A incidência de usuários de AINE por atletas masculinos e femininos concordam com a literatura no que refere à estratificação por gênero (ALARANTA et al., 2006) contrariando, entretanto, a expectativa de maior uso de analgésicos não-opioides pelos homens por sua menor tolerabilidade à dor (COOK et al., 1998).

Sabe-se que as prostaglandinas, cuja produção depende de substrato proveniente da ação de lipases sobre a membrana celular e liberação do ácido araquidônico, potencializam o efeito da bradicinina e das histaminas na alteração do limiar de excitabilidade de nociceptores, agindo também na quimiotaxia imunológica por atração e ativação de neutrófilos em reduzido espaço de tempo ao local lesionado, bem como provocando uma segunda instância de dano, o que potencializa a sensação álgica (ALMEKINDERS, 1999). Um dado do presente estudo chama atenção quanto à motivação clínica do seu uso dentro do contexto de análise. Apesar de não haver sido constatada diferença significativa entre as condições IC e OOC ($p=0,054$), observa-se a predominância na condição em competição (Figura 5).

O que poderia motivar tal comportamento? Devido à associação negativa da dor com a capacidade de trabalho (SGHERZA et al., 2002), é possível que a tendência de maior uso na condição IC esteja relacionada à redução do efeito deletério da lesão sobre o desempenho (COSCA e NAVAZIO, 2007; MCHUGH et al., 1999). Soma-se a isto a ocorrência de uso simultâneo de diferentes AINES ou estes associados a analgésicos (apesar da preponderância estatística de uso isolado [$p=0,001$]).

A associação destas duas informações a um dado preliminar de nosso laboratório (dados não publicados), onde foi observado melhora significativa ($p=0,02$) no desempenho de nadadores recreacionais em prova simulada de 1500m quando sob efeito de Ibuprofeno (estudo controlado, cruzado, randomizado e duplo cego), inquietou-nos perante a falta de consenso sobre a capacidade ergogênica deste fármaco (CONNOLLY, 2003).

Outro viés desta análise seria a tentativa de minimização da magnitude de resposta inflamatória decorrente da prática esportiva competitiva através do uso profilático de AINE. Todavia, a impossibilidade de generalização dos resultados positivos encontrados devido à diversidade metodológica dos estudos que investigaram esta possibilidade (tipo de exercício, tipo de fármaco, posologia, inobservância da cinética específica, etc), impede o encorajamento de tal prática (LIPPI et al., 2006; VANHEEST et al., 2002; GARCIN et al., 2005; NIEMAN et al., 2006; DUMKE et al., 2007).

É questionável, no entanto, até que ponto o uso clínico de AINES pode ser inerente à relação entre a incidência de lesão e a exposição crônica a carga de treinamento exigida para atletas deste nível (TORTLAND, 2007). Isto porque, partindo-se deste pressuposto, considerar-se-ia que todos os participantes dos Jogos estariam expostos igualmente a risco, respeitadas particularidades de cada modalidade.

Para fins de análise do uso de AINE nas condições propostas (IC e OOC), talvez se deva considerar o risco a que o atleta está submetido em razão da própria participação na competição. Assim, a fim de verificar o efeito da competição sobre a casuística de uso declarado de AINE, as modalidades esportivas do programa Pan-Americano foram agrupadas de acordo com o intercurso temporal respectivo (Quadro 1).

Quadro 1 Modalidades do programa de competição Pan-Americano divididas por duração da competição: Grupo 1 = modalidades de curto intercurso temporal de competição; Grupo 2 = modalidades de longo intercurso temporal de competição.

Grupo 1	Grupo 2
Atletismo, Ciclismo, Esgrima, Ginástica artística, Judô, Karatê, Levantamento de peso, Lutas, Maratona, Maratona aquática, Natação, Patinação, Pentatlo Moderno, Saltos Ornamentais, Taekwondo, Tiro Esportivo, Triatlo, Marcha Atlética	Badminton, Basquete, Beisebol, Boliche, Boxe, Canoagem, Esqui Aquático, Futebol, Futsal, Handebol, Hipismo, Hóquei Sobre Grama, Nado Sincronizado, Polo Aquático, Remo, Softbol, Squash, Tênis, Tênis de Mesa, Tiro com Arco, Vela, Vôlei, Vôlei de Praia

Valendo-se deste modo de análise, observou-se que ambos os grupos (1 e 2) apresentam comportamento semelhante à análise geral anteriormente apresentada quando em situação de competição. Todavia, o Grupo 2, ao contrário do Grupo 1, demonstra preponderância de uso de AINE na condição OOC, indicando que nestas modalidades pode haver presença de tratamento continuado que se estende de uma situação para outra (Figura 6). Este achado explica em parte os altos índices de usuários de AINE em modalidades como o futebol (TSCHOLL et al., 2007; TAIOLI, 2007). O uso de AINE nestas condições específicas apresenta-se como uma estratégia considerável para manutenção do atleta na competição (ALMEKINDERS, 1999; CALABRESE e ROONEY, 1986; MEHALLO et al., 2006). Podemos considerar que as modalidades pertencentes ao Grupo 2 fazem parte de uma terceira situação passível de ser denominada de

“condição de competição continuada”, por não se enquadrar em nenhuma das situações descritas pela WADA (IC e OOC).

Maiores informações são necessárias para o esclarecimento dos reais motivos de uso de antiinflamatórios e analgésicos por atletas de alto desempenho: uso clínico, profilático ou ergogênico? O exacerbado número de prescrições em situações traumáticas (LUO, 2004), a automedicação por atletas (LIPPI et al., 2006) e o possível desconhecimento sobre efeitos desejados e indesejados dos medicamentos O.T.C. (MOTTRAN et al., 2008) agregam dificuldade ao pleno entendimento dos presentes resultados.

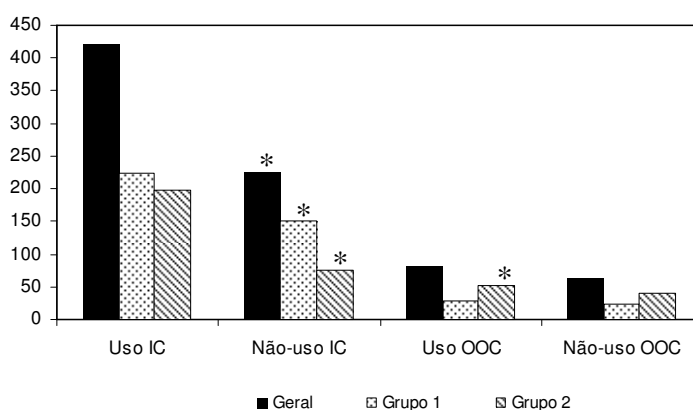


Figura 6. Comparação da incidência de uso de AINE entre grupos de diferentes sistemáticas de competição. * representa diferença significativa intra situação (IC e OOC) entre usuários e não usuários para $\alpha \leq 0,05$.

A partir dos achados do presente estudo, constata-se que as informações requeridas pela WADA aos atletas em situação de controle através do Formulário de Controle de Doping são insuficientes para um maior entendimento das causas do exacerbado uso de antiinflamatório por esses atletas. Questões como tempo de uso, dosagem e forma de administração dos fármacos, detalhamento obrigatório da prova além da simples indicação da modalidade, uso de AINE em treinamento e descrição de possíveis lesões crônicas ou agudas viabilizariam a adoção de medidas educativas para redução do uso irracional deste fármaco visando a preservação da saúde dos atletas.

De qualquer forma recomenda-se que o uso de AINE para o tratamento de danos inerentes à prática esportiva seja permanente monitorado por médico, a

quem compete por habilitação julgar a necessidade de continuidade do tratamento e ajustar dosagens ótimas a partir da evolução pretendida (HOUGLUM, 1998).

4.1.6 Conclusão

Os dados do presente estudo concordam em parte com a literatura acerca da elevada casuística de uso de AINE pela população atlética, embora tenha sido encontrado um percentual superior do que a maioria de outros eventos desta magnitude. A partir da estratificação dos dados por regiões e gênero, não foi possível diagnosticar populações específicas capazes de direcionar ações educativas específicas voltadas ao combate do uso indiscriminado destas substâncias. O desproporcional número de usuários de AINE em situação de competição na população estudada e especificamente no grupo de modalidades de rápido intercurso de competição, comparado com a prevalência de usuários fora de competição, contrapõe suposições simplistas de uso clínico apresentados na literatura.

4.2 Estudo 2: Efeito do antiinflamatório não esteróide Ibuprofeno sobre a determinação de variáveis de desempenho em corredores fundistas experientes em provas de 10Km

4.2.1 Resumo

Objetivo: Ensaio clínico randomizado como objetivo de investigar o efeito da administração profilática do AINE Ibuprofeno sobre variáveis cardiorrespiratórias de corredores experientes em provas de 10 km. **Materiais e Métodos:** quatorze corredores competitivos de nível local e nacional ($29,4 \pm 9,3$ anos; $1997 \pm 65,3$ segundos como melhor tempo declarado), realizaram dois testes ergoespirométricos de corrida progressiva em esteira rolante (velocidade inicial de 9 km.h^{-1} com incremento de 1 km.h^{-1} a cada minuto e inclinação fixa em 1%), sendo cada teste realizado em uma condição diferente: com administração prévia e via oral de dose única de 1,2g de Ibuprofeno ou placebo (duplo-cego). Os testes foram separados por 120h de intervalo para evitar efeito de carreamento do fármaco. **Resultados:** o consumo máximo de oxigênio foi afetado negativamente pelo fármaco ($p=0,04$) enquanto duração do teste, velocidade máxima, $FC_{\text{máx}}$, $R_{\text{máx}}$, $VE_{\text{máx}}$ e percepção de esforço máxima não diferiram significativamente. A velocidade relativa ao segundo limiar ventilatório ($p=0,01$), FC ($p=0,05$), percepção de esforço ($p=0,01$) e VE ($p=0,02$) foram inferiores na situação Ibuprofeno, sendo que o VO_2 no Limiar foi semelhante. **Conclusão:** o uso de AINES por corredores de alto desempenho pode interferir negativamente nos padrões hemodinâmicos quando em exercícios realizados em domínio severo.

Palavras Chaves: $VO_{2\text{máx}}$, Corrida Endurance, Ibuprofeno, Analgésico, lesão

4.2.2 Introdução

O desempenho em exercício prolongado possui importante relação com o consumo máximo de oxigênio (NOAKES e GIBSON, 2004), cuja magnitude depende de processos respiratórios e hemodinâmicos e eficácia metabólica da musculatura ativa (XU e RHODES, 1999; BASSETT e HOWLEY, 2000; HOWLEY, 2007). Todavia, mesmo relacionando-se inversa e significativamente ao sucesso em provas de corridas de fundo, o $VO_{2máx}$ não apresenta isoladamente valor prognóstico definitivo para o desempenho neste tipo de atividade (NOAKES et al., 1990; FLORENCE e WEIR, 1997; LUCIA et al. 2006; DENADAI et al., 2006).

Fisiologicamente, os domínios de esforço a que um atleta é submetido durante o exercício, apresentam características particulares, identificáveis fisiologicamente em laboratório. No esforço progressivo, o primeiro domínio (moderado e pouco usual nestas circunstâncias) é caracterizado pela ausência de elevação significativa na concentração de lactato sanguíneo e com limite superior marcado pela ruptura de estabilidade de acúmulo de lactato (ou limiar aeróbio). No domínio intenso, observa-se um desproporcional aumento do volume de dióxido de carbono produzido (VCO_2) e Ventilação (VE) em relação ao aumento do VO_2 ou da carga, cujo limite superior é demarcado pelo aumento exponencial da concentração de lactato sanguíneo em relação ao aumento da carga, assim como a desvinculação da velocidade de aumento da VE com a do VCO_2 , sendo denominado domínio severo e tendo seu limite na exaustão (SMITH e JONES, 2001).

Em recente revisão acerca dos fatores determinantes de fadiga em diferentes formas e intensidades de exercício (progressivo ou contínuo em diversas intensidades), Noakes e Gibson (2004) apresentam evidências de que a capacidade tanto de atingir quanto de sustentar elevadas intensidades de exercício esteja relacionada a aspectos pré-cognitivos e cognitivos influenciadores do *drive* sensorio-motor sobre unidades motoras a partir da aferência de estímulos periféricos, incluindo os algícos nociceptivos. Baseando-se para esta afirmação nos achados de Sgherza et al. (2002) que, após administração intravenosa de *bolus* do antagonista opióide Naloxona em 18 sujeitos condicionados, verificou um decréscimo da capacidade de trabalho e aumento da

percepção de esforço na situação em que o efeito da β -endorfina foi minimizado (administração de Naloxona).

Infere-se assim que quanto maior a intensidade atingida durante o esforço em teste progressivo, mais freqüentes e intensos serão os estímulos ao SNC de origem cardiorrespiratórios ou periféricos (tensão mecânica, térmicos, mecânicos, isquêmico, etc), capazes de estimular a decisão de interrupção da atividade (SAYERS e CLARKSON, 2002; ROSA et al., 2005).

Tais estímulos nocivos ou potencialmente nocivos desencadeiam a ação de fosfolipases (principalmente a fosfolipase A2) sobre a estrutura lipoproteica da membrana celular, promovendo a desagregação do ácido araquidônico constituinte e, por meio da catalisação deste substrato pela enzima prostaglandina G/H sintase ou Cicloxigenase (COX) e da ação de isomerases tissulares, em prostaglandinas e tromboxanos (PGI_2 , TXA_2 , PGD_2 , PGE_2 , PGF_2) (VANE e BOTTING, 2003). Tais prostanóides potencializam a ação da bradicinina e histamina sobre transdutores nervosos livres distribuídos por todo o corpo denominados nociceptores, sensibilizando a resposta álgica ao estímulo (hiperalgia ou alodinia), sensação denominada nocicepção (SAWYNOK, 2003).

Dentre as alternativas para minimização de sensações dolorosas de média e baixa intensidade, tem se verificado que tanto cidadãos comuns (LUO et al., 2004), quanto atletas, fazem uso de analgésicos de curta duração como antiinflamatórios não-esteroidais (HERTEL, 1997; CORRIGAN et al., 2003; SAWYNOK, 2003; DE ROSE et al., 2006; ALARANTA et al., 2006; HUANG et al., 2006; TAIOLI, 2007; TSCHOLL et al., 2007). Em 1971 John Vane postulou que o mecanismo de ação desta classe farmacológica baseia-se na inibição reversível da ciclooxigenase impedindo a biossíntese de prostaglandinas e minimizando a ação da bradicinina e histamina (VANE e BOTTING, 2003).

Mesmo não sendo recente o conhecimento sobre a dinâmica do fármaco, não foi encontrado nenhum estudo suficientemente controlado que tenha investigado seu efeito sobre respostas fisiológicas de corredores em ambiente laboratorial. Partindo-se da premissa que exercícios quando realizados nos domínios intenso e severo apresentam importante retardo na estabilização do VO_2 (componente lento) e que isto pode depender da duração do teste (SMITH e JONES, 2001), o objetivo do presente estudo foi analisar o impacto do uso

profilático de AINE sobre valores máximos de tempo e velocidade de teste, consumo de oxigênio, concentração de lactato sanguíneo e percepção de esforço de corredores especialistas em provas de longa distância (fundistas) submetidos a avaliação ergoespirométrica laboratorial.

4.2.3 Materiais e Métodos

O presente ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e cruzado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul/BR sob o protocolo 2007984. Quatorze corredores especialistas em provas de longa duração (10 km) foram selecionados intencionalmente por critério de desempenho (melhor tempo em provas de 10 km \leq 35min registrado nos seis meses que antecederam o estudo) em clubes locais de atletismo.

Em uma primeira visita ao laboratório, após receber esclarecimentos sobre procedimentos de coleta, benefícios e possíveis riscos a que seriam submetidos ao participar do estudo, os sujeitos leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, respondendo posteriormente a um questionário sobre antecedentes clínicos. Nenhum dos participantes declarou uso de antiinflamatório ou qualquer outro tipo de analgésico nas 48 horas prévias aos testes. Também não foi observado nenhum caso de problemas gastrintestinais crônicos, hipersensibilidade à AINE previamente diagnosticada ou qualquer tipo de lesão músculo-esquelética importante. Em seguida, os sujeitos foram encaminhados a mensurações cineantropométricas e familiarização com ambiente, equipamentos e protocolo ergoespirométrico. Os atletas foram orientados a não realizar atividades extenuantes nas 48 horas que antecederam as etapas do protocolo, assim como alimentar-se (preferencialmente alimentos não-cafeinados) duas horas antes do início do teste.

Instrumentação

A massa corporal e estatura foram mensuradas em uma balança com estadiômetro marca Filizola (Brasil). Um plicômetro Lange foi utilizado para

mensuração da dobra de gordura em sete pontos anatômicos para cálculo da densidade corporal através do protocolo proposto por Jackson e Pollock (1978), sendo convertida posteriormente para gordura corporal pela equação generalizada de Siri (apud HEYWARD, 2004). A frequência cardíaca foi registrada utilizando-se um monitor portátil marca POLAR[®] modelo 610i e para mensuração das variáveis ventilatórias consumo de oxigênio (VO_2), ventilação (VE) e razão de troca respiratória (R) foi utilizado um ergoespirômetro marca MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems CPX-D (St Paul, USA), calibrado com concentrações conhecidas de oxigênio e dióxido de carbono duas vezes a cada turno de avaliação (modo *breath-by-breath*). Para mensuração da concentração sanguínea de lactato, 10 μ L de sangue foi coletado em tira reagente Accutrend BM Lactato por punção na polpa digital do indicador direito e analisada através de um lactímetro Accutrend[®] lactato (reação enzimática com leitura por fotometria de reflectância com intervalo de leitura de 0,8 a 22mM/L).

Protocolo Experimental

Decorridos 48 e 120 horas da familiarização, os sujeitos retornaram ao laboratório para realização do protocolo experimental. Em ambiente climatizado ($21\pm 0,8^\circ\text{C}$ de temperatura e $52,2\pm 5,9\%$ de umidade) e utilizando uma esteira rolante Inbramed Super ATL (Inbrasport, Brasil), os sujeitos realizaram dois teste progressivo de corrida (E), sendo cada um realizado em uma situação particular: com administração prévia de Ibuprofeno ou de Placebo (E_{Ibu} e E_{Pla} respectivamente) dependendo da randomização.

Os atletas foram orientados a comparecer 60 minutos antes do horário marcado para seu teste a fim de receber o tratamento farmacológico e imediatamente entrar em um estado de repouso por 30 minutos para as mensurações basais de FC e Lactato. O tratamento farmacológico foi realizado em duplo-cego e constou da ingestão por via oral de duas cápsulas manipuladas (envoltório de gelatina) de AINE Ibuprofeno ou substância farmacologicamente inerte (lactose). As cápsulas apresentavam mesma aparência (verde e branca), massa média (0,706g), odor e sabor (morango) e tamanho. Para atenuar o efeito da fadiga e/ou aprendizagem ao longo das coletas, foi assegurado que o número

de tratamentos com AINE e placebo no primeiro e segundo teste fosse exatamente o mesmo, alocando-se randomicamente os sujeitos em uma das 14 posições descritas no Quadro 1.

Quadro 1 Distribuição dos tratamentos por ordem de realização dos testes.

		SUJEITOS														Tratamento	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Ordem do teste	1º	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P
	2º	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	I

I = tratamento com 1,2g de Ibuprofeno por via oral; *P* = administração de placebo (lactose) por via oral. Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e cruzado.

O protocolo de exercício iniciou com aquecimento de 5min a velocidade de seis quilômetros por hora (6 km.h^{-1}) e zero por cento de inclinação (0%). Em seguida, a velocidade foi elevada a 9 km.h^{-1} e a inclinação a 1% sendo a cada minuto acrescido 1 km.h^{-1} a velocidade de teste. Os sujeitos foram estimulados verbalmente a vencer o maior número de estágios possível até sua fadiga ser voluntariamente declarada. Ao final de cada estágio, a frequência cardíaca e a percepção subjetiva de esforço (RPE) segundo a metodologia descrita por Borg (2000) eram registradas. Ao final do teste, a velocidade e a inclinação retornavam para os padrões do aquecimento, permanecendo os corredores por mais 10 minutos em exercício (recuperação), sendo realizadas mais cinco dosagens de lactato neste período (um, três, cinco, sete e nove minutos) para determinação do máximo valor após o esforço ($\text{Lac}_{\text{máx}}$). A figura 1 apresenta a sequência temporal do presente estudo.

A média dos dois maiores valores consecutivos de consumo de oxigênio (MARTIN et al., 1998) e a maior frequência cardíaca foram registradas durante o teste ($\text{VO}_{2\text{máx}}$ e $\text{FC}_{\text{máx}}$), assim como a velocidade do último estágio completamente cumprido pelo atleta (velocidade máxima ou $v_{\text{máx}}$). O maior valor

de razão de troca respiratória e de ventilação durante o teste foi igualmente registrado. Foi ainda registrado o tempo total de teste ($t_{m\acute{a}x}$) iniciando este no primeiro estágio progressivo ($9 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$) e finalizando na interrupção voluntária do sujeito (declaração de fadiga).

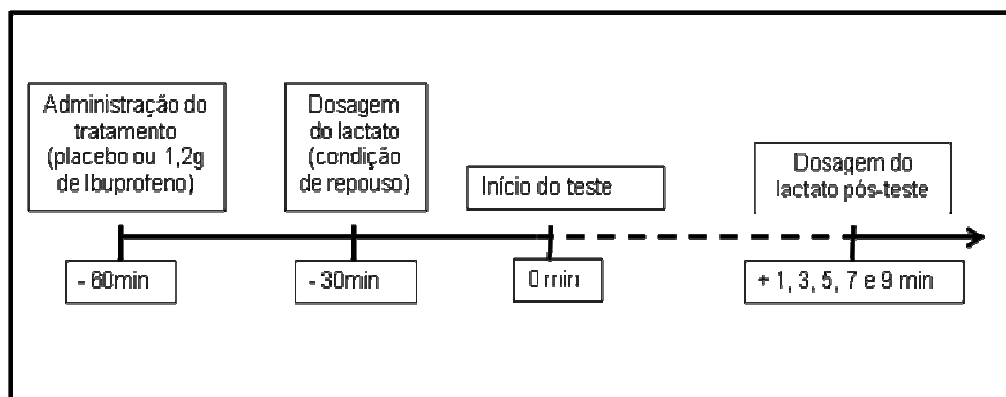


Figura 1 Sequência geral de eventos do experimento.

Nos dados de todos os sujeitos e em cada situação, o limiar ventilatório (L_{vent}) foi determinado por dois pesquisadores independentes (cego) por análise simultânea dos gráficos gerados pela plotagem: i) equivalente ventilatório de O_2 e CO_2 ; ii) produção excessiva de dióxido de carbono ($[VCO_2^2/VO_2]-VCO_2$) e; iii) produção de dióxido de carbono plotados com o VO_2 (GASKILL et al., 2001). Em caso de concordância entre os dois avaliadores, o valor de L_{vent} era aceito, caso contrário um terceiro pesquisador era consultado para dirimir a dúvida analisando o dado e declarando o ponto definitivo aquele concordante com o avaliador primário (aceito o valor concordante com até 3% de variabilidade; caso divergisse também, o dado referente ao sujeito era descartado). Os valores de consumo de oxigênio (em $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e sua correspondência percentual em relação ao máximo) a velocidade, a percepção subjetiva de esforço e a frequência cardíaca foram registradas neste ponto a fim de representá-lo (VO_{2Lvent} , $\%VO_{2Lvent}$, V_{Lvent} , PSE_{Lvent} e FC_{Lvent} respectivamente).

Tratamento Estatístico

Os valores foram expressos através de estatística descritiva sob forma de média e desvio padrão. Para testar a normalidade de distribuição dos dados foi

utilizado o teste de Shapiro-Wilk e para comparação das médias máximas e submáximas entre as situações Ibuprofeno e Placebo, utilizou-se o Teste “t” de Student. Os testes foram processados no pacote estatístico SPSS versão 15.0, adotando-se um nível de significância de $\alpha \leq 0,05$.

4.2.4 Resultados

As características cineantropométricas e descritivas de volume semanal e melhor desempenho referido nos últimos seis meses são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 Características morfológicas e perfil de treinamento dos atletas participantes da pesquisa. n=14.

	Idade (anos)	Estatura (cm)	Massa corporal (kg)	Gordura corporal (%)	Massa corporal magra (kg)	Melhor tempo 10km (sec)	Volume de treinamento (km.semana ⁻¹)
X±DP	29,4±9,3	173,0±5,8	63,5±6,0	5,9±2,8	59,6±4,5	1997±65,3	83,8±30,2

Os corredores participantes do presente estudo declararam melhor tempo recente em provas de 10 km equivalente a 114,7% do recorde estadual, 117,4% do recorde nacional e 123,1% do atual recorde olímpico. Os valores fisiológicos e funcionais máximos e submáximos nas situações experimentais Ibuprofeno e Placebo são apresentados na Tabela 2.

Na condição máxima, observa-se que somente o consumo máximo de oxigênio apresentou diferença estatisticamente significativa, enquanto as demais variáveis não diferiram significativamente entre as situações de teste. Com relação à determinação do segundo limiar ventilatório pelos pesquisadores, nenhuma das amostras precisou ser descartada por divergência entre opiniões. Com relação às variáveis relativas ao L_{vent} , observa-se que a situação Ibuprofeno apresentou menor percepção subjetiva de esforço, frequência cardíaca, velocidade e ventilação quando comparado com a situação placebo. Tanto o valor de consumo de oxigênio quanto seu correspondente percentual ao $VO_{2máx}$ registrados em L_{vent} , não apresentaram diferença significativa entre as situações.

Tabela 2. Médias e desvios padrão de variáveis fisiológicas e funcionais máximas e sub-máximas (segundo limiar ventilatório) em ambas as situações experimentais (Ibuprofeno e Placebo. n=14). $t_{m\acute{a}x}$ representa duração em segundos do teste; $v_{m\acute{a}x}$ - velocidade do ultimo estágio integralmente cumprido no teste; $VO_{2m\acute{a}x}$ - consumo máximo de oxigênio; $FC_{m\acute{a}x}$ - frequência cardíaca máxima; $VE_{m\acute{a}x}$ - ventilação máxima registrada; $R_{m\acute{a}x}$ - razão de troca respiratória máxima; $PSE_{m\acute{a}x}$ - percepção de esforço subjetivo máximo ao final do teste; v_{Lvent} - velocidade relativa ao Limiar Ventilatório; VO_{2Lvent} - consumo de oxigênio em L_{vent} . $\%VO_{2Lvent}$ - fração percentual do $VO_{2m\acute{a}x}$ em L_{vent} ; FC_{Lvent} - frequência cardíaca registrada em L_{vent} ; PSE_{Lvent} - percepção subjetiva de esforço em L_{vent} ; VE_{Lvent} - ventilação em L_{vent} .

	SI	SP	P
$t_{m\acute{a}x}$ (seg)	718,7±79,4	730±57,6	0,45
$v_{m\acute{a}x}$ (km.h ⁻¹)	19,5±1,2	19,7±0,9	0,42
$VO_{2m\acute{a}x}$ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	66,4±5,5	67,9±4,4	0,04
$FC_{m\acute{a}x}$ (bpm)	185,6±11,7	187,2±11,6	0,15
VE_{Max} (L.min ⁻¹)	143,0±4,0	142,0±3,0	0,51
$R_{m\acute{a}x}$	1,19±0,5	1,19±0,4	0,92
PSE_{Max}	19,2±1,1	19,5±1,1	0,19
v_{Lvent} (km.h ⁻¹)	17,5±1,2	18,2±1,3	0,01
VO_{2Lvent} (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	56,7±5,7	58,6±4,4	0,09
$\%VO_{2Lvent}$ (%)	85,4±5,2	86,2±4	0,41
FC_{Lvent} (bpm)	175,5±10,6	178,2±11,8	0,05
PSE_{Lvent}	16,6±1,6	18,1±1,3	<0,01
VE_{Lvent} (L.min ⁻¹)	105±5,3	111,8±8,4	0,02
Lactato mínimo	2,0±0,3	2,0±0,3	0,91
Lactato máximo	12,7±3,3	11,4±2,6	0,27

4.2.5 Discussão

O propósito do presente ensaio clínico, randomizado, cruzado e duplo-cego, foi analisar o efeito de dose única, máxima recomendada e por via oral do antiinflamatório Ibuprofeno sobre variáveis fisiológicas máximas e submáximas de corredores especialistas em provas longa duração (10 km) mensuradas laboratorialmente. Nossa hipótese inicial era a de que a administração por via oral de dose única e máxima analgésica do antiinflamatório Ibuprofeno pudesse melhorar o desempenho dos corredores. Esta suposição baseava-se em resultados preliminares de nosso laboratório (dados não publicados), nos quais, em modelo experimental semelhante, observamos melhora no desempenho (tempo total) de 9 nadadores masculinos competitivos de nível regional em 2 testes de 1,5 km em piscina curta (modelo cruzado) com administração profilática única por via oral de 600 mg de Ibuprofeno (1128 ± 39 seg vs 1150 ± 53 seg em SI e SP. $p < 0,01$).

Nossas suposições iniciais levavam a crer que a redução da sensibilidade de nociceptores periféricos através da administração de profilática de Ibuprofeno, tornaria os sujeitos aptos a suportar maiores velocidades durante o teste atingindo valores significativamente superiores de $VO_{2máx}$ (NOAKES e GIBSON, 2004). Partia-se também do pressuposto que além do domínio intenso de esforço, a cinética do consumo de oxigênio sofreria efeito da acidose láctica, dos níveis de epinefrina, da temperatura corporal e aumento do recrutamento das fibras I e II (XU e RHODES, 1999), elevando os valores finais de VO_2 .

Porém, os resultados do presente estudo não confirmam a hipótese inicial visto que tanto $t_{máx}$ quanto $v_{máx}$ em cada situação não diferiram significativamente. Estes achados vão de encontro a nossa experiência anterior e aos relatos de Sgherza et al. (2002) que demonstraram, indiretamente, os efeitos deletérios da dor sobre a capacidade máxima de trabalho de ciclistas submetidos a teste progressivo em cicloergômetro. Em um ensaio clínico cruzado, randomizado e duplo-cego, os pesquisadores administraram profilaticamente por via intravenosa 30mg do antagonista dos receptores de β -endorfina Naloxona, verificando redução do tempo de teste, VO_2 de pico, trabalho total e frequência cardíaca máxima na situação de administração do fármaco em comparação com placebo. Outro estudo que buscou analisar esta relação foi desenvolvido por Amann et al. (2009), no qual oito ciclistas foram submetidos a três testes máximos de 5 km tipo

time-trial em cicloergometria estacionária reduzindo a atividade ascendente de nociceptores e metaboceptores A δ e C (fibras do tipo III e IV respectivamente) com administração de *bolus* subaraquínóide do agonista de receptor μ -opióide Fentanil. Foi verificado a partir da comparação com a situação placebo (solução salina) que a estratégia analgésica reduziu de forma importante a percepção de dor proveniente dos membros inferiores, possibilitando aumento importante do desempenho nos primeiros 2,5 km ($p < 0,001$), sendo prejudicado, porém, o final da prova por importante redução da saturação sanguínea de oxigênio e aumento significativo das concentrações sanguíneas de hidrogênio e fosfato inorgânico decorrentes das altas taxas de trabalho atingidas no início do teste.

Não é de nosso conhecimento que até o presente momento se tenha realizado qualquer investigação acerca dos efeitos de AINE sobre variáveis fisiológicas prognósticas de desempenho em corrida utilizando modelo laboratorial com exercício progressivo em indivíduos saudáveis. Surpreendeu-nos o resultado adverso de redução dos níveis máximos de consumo de oxigênio na situação em que se utilizou Ibuprofeno previamente ($p = 0,04$). A inibição não seletiva da ciclooxigenase é potencialmente capaz de induzir efeitos secundários sobre o sistema cardiovascular capaz de impactar negativamente o desempenho em exercício máximo como o protocolo aqui empregado. Utilizando modelo animal de inibição dos receptores transmembranares “P” e “D” de prostanóides (FP e TP de PGF_{2 α} e TXA-2 respectivamente), Takayama et al. (2005), verificaram ausência de taquicardia após injeção de lipopolissacarídeo (LPS) inferindo que estes eicosanóides estão associados à taquicardia decorrente do processo inflamatório devido a sua ação sobre a atividade simpática sobre o nodo sino-atrial. O efeito cronotrópico negativo possivelmente gerado pela inibição destes eicosanóides via bloqueio da cascata do ácido araquidônico pode ter interferido no débito cardíaco e, conseqüentemente, na distribuição volêmica, sendo conseqüência lógica a diminuição da hiperemia muscular observável como efeito natural do exercício em condições normais. Evidências apresentadas por Bradford et al. (2007) ao investigar o efeito do exercício de endurance ($\sim 75\% \text{VO}_{2\text{máx}}$) sobre a temperatura corporal e resposta de liberação de citosinas, indicam que a inibição da PGI₂ e PGE₂ nas células endoteliais pelo AINE rofecoxib, possui estreita relação com uma diminuída resposta de vaso dilatação local durante o exercício, o que

reduziria ainda mais a irrigação e oxigenação tecidual periférica. Em humanos, Scharage et al. (2004), utilizando ultrassonografia Doppler, verificaram redução de hiperemia em membro superior durante a execução de exercício de baixa intensidade (flexão de cotovelo a ~10% CVM) com administração intravenosa de Ceterolaco. Ambos os efeitos (possivelmente presentes em nosso estudo) podem ser os responsáveis pela diminuída resposta do $VO_{2\text{máx}}$ e, conseqüentemente, pela neutralização do efeito positivo analgésico que se esperava. O que não fica claro a partir de nossos resultados é a ausência de diferença significativa entre as médias de concentração máxima e diferença de lactato nas situações ($p=0,17$ e $0,23$ respectivamente), uma vez que a condição de hipóxia tecidual aumentada pudesse potencializar a formação deste metabólito.

Sugere-se que o desempenho em exercícios de média e longa duração possua, em parte, dependência desta variável, e sendo que o $VO_{2\text{máx}}$ em SI foi menor, o suporte metabólico para ressíntese de ATP pode ter sido desviado para a glicólise (BASSETT e HOWLEY, 2000). A Figura 2 apresenta o comportamento do acúmulo de Lactato sanguíneo nas duas situações experimentais (SI e SP). Na comparação dos valores de lactato sanguíneo em relação ao tempo, observa-se em ambas as situações aumento significativo do valor pré para pós exercício ($p\leq 0,01$). Todavia, comparando-se os valores máximos mensurados nas situações de teste, não se observa diferença estatística ($p=0,27$). Foi observada uma diferença de $1,2 \text{ mM.L}^{-1}$ entre os valores máximos em SI e SP no presente modelo, indicando ter sido sensível mas não significativamente mais requerida a glicólise anaeróbica para aporte energético ao protocolo de exercício realizado conforme sugerido por Robergs et al. (2004).

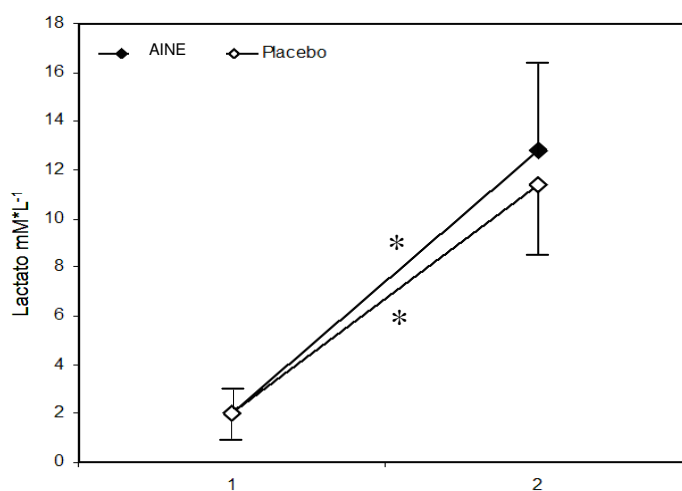


Figura 2 Concentração sanguínea de lactato basal (1) e máxima após exercício (2) nas situações experimentais Ibuprofeno e Placebo. * representa diferença significativa entre máximo e basal.

Com relação às variáveis analisadas em nível de segundo limiar ventilatório, a percepção de esforço apresentou-se significativamente inferior na situação de uso do AINE concordando com os achados de Garcin et al. (2005), que demonstrou redução da percepção de esforço em exercício de endurance em sujeitos altamente treinados com o uso profilático de Acetaminofen. O fármaco Ibuprofeno é reconhecidamente eficaz em situações de dor de média-baixa intensidade (KATZUNG, 2005), o que parece ser o caso do presente estudo.

A semelhança do consumo de oxigênio entre as situações tanto expresso em valores relativos a massa corporal quanto em percentuais do $VO_{2máx}$ ($p=0,09$ e $0,41$ respectivamente) aparentou-nos inicialmente ausência de efeito do AINE sobre o sistema cardiovascular. Contudo, a diferença de v_{Lvent} entre as situações pode ter explicação pelo viés cardiorrespiratório. A FC e a VE em nível de L_{vent} foram significativamente menores em SI, o que possivelmente reduziu a magnitude de captação e distribuição de oxigênio aos tecidos ativos. Considerando que atletas de endurance exercitam-se a velocidades próximas a v_{Lvent} (GASKILL et al., 2001), o uso de AINE nestas condições possivelmente reduz a restauração de ATP pela via oxidativa derivando aporte energético para o metabolismo glicolítico (ROBERGS et al., 2004).

4.2.6 Conclusão

Os dados do presente estudo indicam que variáveis importantes no prognóstico de desempenho de atletas de endurance como o consumo máximo de oxigênio, assim como a velocidade, frequência cardíaca, percepção subjetiva de esforço e ventilação em nível de segundo limiar ventilatório, possam ser afetadas pela administração de dose única (1,2g), por via oral e profilática do AINE Ibuprofeno previamente à realização de exercício progressivo de corrida em esteira rolante. O consumo máximo de oxigênio também foi negativamente

afetado pelo fármaco possivelmente devido a inibição das prostaglandinas que atuam fisiologicamente na vasodilatação e na resposta cronotrópica positiva decorrente do exercício. Sugere-se a realização de mais estudos mecanísticos sobre dinâmica vascular e resposta cardiorrespiratória envolvendo exercício progressivo e/ou contínuo com atletas sob efeito profilático de AINES.

4.3 Estudo 3: Efeito do uso profilático de Ibuprofeno sobre o tempo limite para fadiga (t_{lim}) em corredores com lesão músculo-esquelética induzida

4.3.1 Resumo

Objetivo: O objetivo do presente ensaio clínico randomizado e duplo-cego foi investigar o efeito da administração profilática de AINE sobre o t_{lim} de corredores com dano muscular induzido. **Materiais e Métodos:** participaram deste estudo 20 sujeitos jovens, saudáveis condicionados em corrida de média e longa duração (idade $18,8 \pm 0,5$ anos; $VO_{2m\acute{a}x}$ $55,5 \pm 5,9$ ml.kg⁻¹.min⁻¹). Foram divididos em 2 grupos de 10 integrantes para realizar 48h antes e 48h após protocolo de indução de dano em flexores e extensores de joelho (dinamometria isoscínética), um teste de tempo limite para exaustão (t_{lim}) utilizando a velocidade correspondente ao segundo limiar ventilatório. No segundo teste, um dos grupos recebeu tratamento profilático farmacológico com 1,2g do AINE Ibuprofeno por via oral e em dose única e o outro recebeu placebo nas mesmas condições de administração. Imediatamente antes, 24 e 48h após o protocolo de fadiga muscular, os sujeitos foram questionados quanto a dor local (CR10). **Resultados:** 48 horas após indução de dano, a dor aumentou para 50% dos níveis máximos absolutos. A análise de variância de dupla entrada demonstrou queda no desempenho de ambos os grupos em relação ao tempo ($p=0,008$), porém sem apresentar interação significativa ($p=0,55$), indicando incapacidade do fármaco em reduzir o impacto da dor sobre o desempenho. **Conclusão:** O presente estudo não encontrou efeito significativo do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho de corredores com dor muscular induzida. Refuta-se a possibilidade de redução do impacto negativo do dano muscular sobre o desempenho com a estratégia farmacológica analgésica profilaticamente.

Palavras Chaves: Tempo limite para exaustão, Corrida, Ibuprofeno, dor, lesão

4.3.2 Introdução

Diversos estudos têm demonstrado importante incidência de uso de fármacos analgésicos não-opioides (principalmente antiinflamatórios não-esteroidais ou AINES) dentre atletas de alto desempenho e de diferentes modalidades (HUANG et al., 2006; DE ROSE et al., 2006; TAIOLI, 2007; ALARANTA, 2008; TSCHOLL et al., 2007; TSITSIMPIKOU, 2009). Alguns destes estudos explicam o fenômeno pela frequência e magnitude das lesões que acometem estes sujeitos. Todavia, Corrigan e Kazlauskas (2003) inferem que pode também ser fruto da tentativa de minimizar o efeito do dano sobre o desempenho. Excetuado o estudo de Vanheest et al. (2002) que investigaram o efeito da administração de AINE isolado e combinado com agentes analgésicos opioides (Ibuprofeno vs. Vicoprofeno) sobre economia de corrida em sujeitos com dano muscular induzido excentricamente, os estudos envolvendo intervenção farmacológica tem direcionado seu interesse para outras variáveis funcionais como produção de força e amplitude de movimento (RAHNAMA et al., 2005).

Da Silva et. al. (2009), ao investigar a incidência de uso declarado de AINE dentre atletas selecionados para controle Antidoping nos XII Jogos Pan-Americanos de 2007 (RJ-BR), observaram maior incidência de usuários em competição, mas não fora de competição. Este comportamento (uso agudo) não condiz com a aplicabilidade clínica anti-inflamatória dos AINES, cuja eficácia é esperada em períodos maiores e continuados de tratamento (CONNOLLY, 2003; HARDMAN et al., 2006).

De etiologia diferenciada, porém com consequências semelhantes sobre a capacidade de produção de força e tolerância ao exercício, a dor muscular aguda, soma-se ao rol de fatores responsáveis pela modificação da mecânica gestual e concomitante degeneração de sua eficiência (SGHERZA et al., 2002; PASCHALIS et al., 2005). Em exercícios máximos, subprodutos metabólicos como, por exemplo, fosfato inorgânico e hidrogênio assim como a própria hipóxia

muscular excitam metaboceptores e nociceptores que conduzem estímulos até centros supra-medulares responsáveis pela modulação eferente, acarretando modificação negativa do padrão de contração muscular (AMANN et al., 2009).

Corredores de longa duração, apesar de possuírem mecanismos neuromusculares (PROSKE e MORGAN, 2001) e endógenos de proteção contra a dor durante o exercício aeróbio como a síntese encefálica de β -endorfina (HOFFMAN et al., 2007), são vulneráveis a diversos estímulos algogênicos capazes de suplantar seus mecanismos de proteção e afetar o desempenho. Estímulos de etiologia térmica, mecânica e química provenientes do exercício realizado nos domínios intenso e severo excitam terminais nervosos periféricos livres e não-encapsulados denominados nociceptores, que os conduzem a centros supra-medulares responsáveis pela determinação e modulação da eferência (KATZ E ROTHEMBERG, 2005). Além disto, exercícios extenuantes, não convencionais e com componente excêntrico pronunciado podem causar dano muscular seguido conseqüentemente por processo inflamatório cuja sintomatologia é calor local, vermelhidão, edema, dor e redução da função (SCOTT et al., 2004)

Utilizado para avaliação do efeito do treinamento cardiorrespiratório e com valor prognóstico para o desempenho em atividades de média e longa duração (BILLAT e KORALSZTEIN, 1996), o tempo limite para atingir fadiga (t_{lim}) é potencialmente capaz de gerar estímulos de origem mecânica e química suficientemente hábil a excitar os nociceptores músculo-esqueléticos (MARVIN et al., 1997; GAZEAU et al., 1997; BASSET et al., 2003).

O efeito analgésico dos AINES, cuja ação centra-se na redução da excitabilidade de nociceptores por inibição de prostaglandinas derivadas do ácido araquidônico da membrana celular degradada (VANE e BOTTING, 2003), sendo potencialmente eficaz em dores de intensidade baixa e moderada (VANHEEST et al., 2002; SAWYNOK, 2003).

A partir das considerações sobre uso abusivo em competição e de possível efeito ergogênico dos AINES, e considerando a falta de estudos experimentais sobre o tema, o objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da administração profilática de AINE sobre o t_{lim} de corredores com dano muscular induzido.

4.3.3 Materiais e Métodos

O presente estudo teve a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Participaram deste estudo 20 sujeitos jovens, sexo masculino, saudáveis, fisicamente ativos e condicionados em corrida de média duração, sendo que após ler, concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) compareceram quatro vezes ao Laboratório do Movimento Humano da Universidade de Caxias do Sul (LMH/UCS) e uma vez ao Laboratório de Pesquisa do Exercício da Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LAPEX/ESEF/UFRGS) para realização do protocolo experimental.

Instrumentação

Para mensuração da massa corporal total (kg) e estatura (cm), foi utilizada uma balança mecânica com estadiômetro marca Filizola (Brasil), com resolução de 0,1kg e 1cm respectivamente.

Um plicômetro marca Cescorf[®] foi utilizado para mensuração de dupla-dobra de gordura em sete pontos anatômicos para cálculo da densidade corporal através do protocolo proposto por Jackson e Pollock (1978), sendo convertida posteriormente para gordura corporal pela equação generalizada de Siri (apud HEYWARD, 2004).

A frequência cardíaca (FC) foi mensurada por meio de um monitor portátil marca POLAR[®] modelo 610i e para mensuração das variáveis ventilatórias consumo de oxigênio (VO_2), ventilação (VE) e razão de troca respiratória (R), foi utilizado um ergoespirômetro marca Inbrasport modelo VO_{2000} (BRASIL) com leitura registrada a cada 10 segundos sendo calibrado após cada coleta a partir das condições ambientais momentâneas. A aquisição dos dados respiratórios foi realizada em tempo real, sendo utilizado o software Aerograph (Micromed, Brasil) com registros realizados a cada 10 segundo. Como ergômetro utilizou-se uma esteira automática marca PRECOR (USA) modelo C9641.

A concentração sanguínea de lactato foi mensurada por reação enzimática com um lactímetro portátil marca Accutrend® Lactato (técnica de leitura por fotometria de reflectância com intervalo de mensuração de 0,8 a 22 mM/L) e tiras reagentes Accutrend® BM Lactato. Para indução de dano muscular e consequentemente dor muscular tardia foi utilizado um dinamômetro isoscínético (Cybex Norm, Lumenex, Ronkonkoma, NY).

Para estimativa da percepção de esforço durante o protocolo de t_{lim} , foi utilizada a escala RPE traduzida para o português (BORG, 2000) e para estimativa da dor antes, 24 e 48 horas após a indução de dano muscular foi utilizada a escala CR10 traduzida para o português (BORG, 2000).

Procedimentos de coleta

Na primeira visita ao laboratório, após assinar o TCLE, os sujeitos foram avaliados antropometricamente e em seguida familiarizados com corrida progressiva e contínua em esteira rolante, uso do monitor de frequência cardíaca, máscara de ergoespirometria e uso da escala RPE.

Decorridas 72 horas, os corredores retornaram ao laboratório para realizar protocolo progressivo de corrida para determinação do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$) e segundo limiar ventilatório. O protocolo de exercício iniciou com aquecimento de 5min a velocidade de seis quilômetros por hora ($6\text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$) e zero por cento de inclinação. Em seguida, a velocidade foi elevada a $9\text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ e a inclinação a 1% sendo a cada minuto acrescido $1\text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ a velocidade de teste. Os sujeitos foram estimulados verbalmente a vencer o maior número de estágios possível até sua fadiga ser voluntariamente declarada. Ao final do teste, a velocidade e inclinação retornavam para os padrões do aquecimento, permanecendo os corredores por mais 10 min em exercício (recuperação). A média dos dois maiores valores consecutivos de consumo de oxigênio foi registrado como consumo máximo de oxigênio (MARTIN et al, 1998). O segundo limiar ventilatório (L_{vent}) foi determinado por dois pesquisadores independentes (cego) por análise simultânea dos gráficos gerados pela plotagem: i) equivalente ventilatório de O_2 e CO_2 ; ii) produção excessiva de dióxido de carbono ($[VCO_2^2/VO_2]-VCO_2$) e; iii) produção de dióxido de carbono plotados com o VO_2

(GASKILL et al., 2001). Em caso de concordância entre os dois avaliadores, o valor de L_{vent} era aceito, caso contrário um terceiro pesquisador era consultado para dirimir a dúvida (aceito o valor concordante com até 3% de variabilidade; caso divergisse também, o dado referente ao sujeito era descartado). A velocidade (v_{lim}) referente a este ponto foi adotada como velocidade de teste individual onde os sujeitos realizariam o teste de corrida contínua (t_{lim}) não sendo previamente informado aos mesmos a velocidade em que seriam testados.

Setenta e duas horas após (terceira visita), foi realizado o protocolo de t_{lim} , onde os sujeitos, após serem equipados com ergoespirômetro e monitor de frequência cardíaca, realizaram alongamento livre e em seguida um aquecimento de 5 minutos a 6 km.h^{-1} . Durante o teste (que ocorreu utilizando-se a v_{lim} individual) ocultou-se o display da esteira rolante e o monitor do computador para que o atleta não tivesse obtivesse informações sobre seu teste. Foi registrado no exato momento de declaração da fadiga o tempo de exercício, a frequência cardíaca (FC), o consumo de oxigênio (VO_2), a razão de troca respiratória $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e percepção subjetiva de esforço (PSE). Antes de iniciar, três e cinco minutos após o exercício, foi mensurado o acúmulo de lactato sanguíneo, sendo registrado o valor mínimo (Lac_{min}) e máximo (Lac_{max}) para posterior comparação.

Com o mesmo intervalo da etapa anterior, os sujeitos foram submetidos a um protocolo de indução de dano músculo-esquelético para os compartimentos anterior e posterior da coxa (extensores e flexores de joelho) por meio da combinação de exercícios concêntricos e excêntricos. Após 5 minutos de aquecimento em cicloergômetro com cadência de giro livre e sem resistência, os sujeitos foram posicionados no dinamômetro e seu membro inferior (induzido separadamente em cada segmento) fixado ao braço mecânico do equipamento. A velocidade do teste foi fixada em $60^\circ/\text{s}$ para ambos os tipos de contração (concêntrica e excêntrica). O Quadro 1 apresenta o protocolo realizado.

Para quantificação do impacto algogênico do protocolo de indução de dano sobre os grupos musculares objetivados, imediatamente antes de sua realização, 24 e 48 horas após, foi registrado o nível de dor local referido pelos sujeitos participantes (separadamente na musculatura anterior e posterior da coxa) através da escala CR10 (BORG, 2000).

Quadro 1 características do protocolo de indução de dano: **Rep** = número de repetições; **Modo** = modo de ação muscular em cada série; **Grupo** = Grupo muscular exercitado; **Vel** = velocidade angular adotada para realização da série; **Intervalo** = tempo decorrido entre as série realizada e a próxima

Rep	Modo	Grupo muscular	Vel (°/s)	Intervalo (seg)
3	Concêntrica	Flexores e extensores de joelho	60	15
20	Concêntrica	Flexores e extensores de joelho	60	60
3	Concêntrica e Excêntrica	Flexores de joelho	60	15
20	Concêntrica e Excêntrica	Flexores de joelho	60	60
3	Concêntrica e Excêntrica	Flexor / Extensor	60	15
50	Concêntrica e Excêntrica	Extensor / Flexor / Extensor / Flexor / Extensor	60	30

Quarenta e oito horas após realizar a indução de dano, foi realizada a quinta e última visita ao laboratório para repetição da mensuração do t_{lim} . Nesta ocasião, os corredores foram divididos aleatoriamente em dois subgrupos: metade recebeu tratamento farmacológico e o restante recebeu placebo. O tratamento farmacológico consistiu na administração prévia ao teste (1 hora) em dose única e por via oral de cápsula manipulada contendo 1,2g do antiinflamatório Ibuprofeno. O placebo (lactose) foi administrado em cápsulas com mesma cor, sabor, peso, tamanho, gosto, cheiro e material envoltório (gelatina), sendo um dos integrantes da equipe de pesquisadores especialmente designado para aleatorização da amostra e administração do tratamento (duplo-cego).

Tratamento Estatístico

Para apresentação dos resultados, foi utilizada estatística descritiva (média e desvio padrão). Para verificação da normalidade de distribuição dos dados em relação à curva Gaussiana, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. A comparação das variáveis intra-grupo (em relação ao tempo) e intergrupos (entre os tratamentos) foi realizada através do teste de Análise de Variância de dupla entrada (ANOVA Two-Way). Para comparação dos valores pré e pós t_{lim} , pré e pós indução de fadiga e entre os tratamentos da variável lactato, foi utilizado o teste de Análise de Variância de tripla entrada (ANOVA Three-Way). A comparação de dados não paramétricos foi realizada através do teste de

Wilcoxon. Os dados foram processados no pacote estatístico SPSS versão 14.0, sendo adotado um nível de significância de $\alpha \leq 0,05$.

4.3.4 Resultados

A Tabela 1 apresenta características morfológicas e cardiopulmonares dos sujeitos participantes do estudo. Observou-se diferença significativa entre os grupos nas variáveis massa corporal total, percentual de gordura corporal, $VO_{2m\acute{a}x}$ e v_{Lim} . Apesar do consumo máximo de oxigênio apresentar-se diferente entre os grupos Ibuprofeno e Placebo, o segundo limiar ventilatório ($\%VO_{2m\acute{a}x}$) ocorreu em ponto percentual relativo ao consumo máximo semelhante em ambos os grupos.

Tabela 1 Características morfológicas e funcionais dos grupos experimentais tratados com AINE (GI) e com Placebo (GP). **MCT** – massa corporal total; **IMC** – índice de massa corporal; **%G** – quantidade de gordura corporal em valores percentuais da MCT; **$VO_{2m\acute{a}x}$** – consumo máximo de oxigênio relativo a MCT; **VO_{2Lim}** – percentual do $VO_{2m\acute{a}x}$ em que detectou-se o segundo limiar ventilatório; **v_{Lim}** – velocidade relativa ao segundo limiar ventilatório.

	GI	GP	<i>p</i>
Idade (anos)	18,8±0,4	18,8±0,5	-
Estatura (cm)	174,8±5,7	172,2±6,1	0,39
MCT (kg)	71,9±4,0	66,2±5,6	<0,01
IMC (kg.m ⁻²)	23,1±1,1	22,3±1,5	<0,01
%G (%)	8,0±2,7	6,2±3,5	<0,01
$VO_{2m\acute{a}x}$ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	51,3±4,7	59,8±3,7	<0,01
VO_{2Lim} ($\%VO_{2m\acute{a}x}$)	78,8±6,5	79,4±7,5	0,91
v_{Lim} (m.seg ⁻¹)	14,1±1	16,1±1,1	<0,01

Os valores de dor referida pelos sujeitos previamente, 24 e 48 horas após o protocolo de indução de dano, são apresentados na Figura 1.

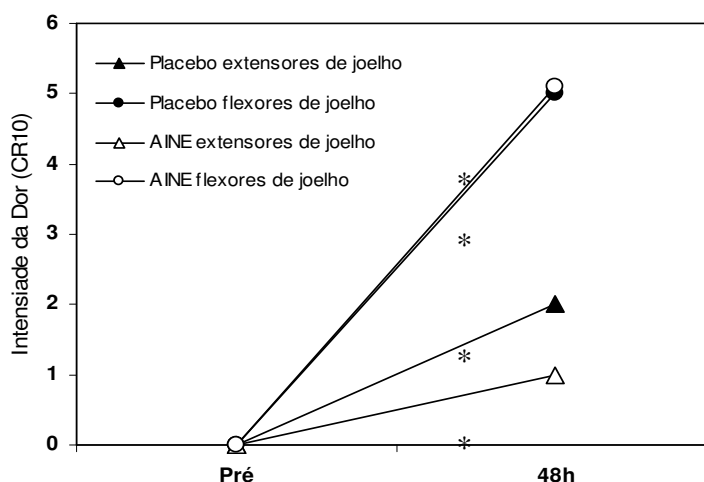


Figura 1 Mediana dos valores de dor referida antes (pré) e 48 horas após indução de dano muscular. * Representa diferença significativa para $\alpha \leq 0,05$.

A Figura 2 apresenta o comportamento do t_{lim} nos testes realizados antes e após o protocolo de indução de dano nos grupos Ibuprofeno (GI) e Placebo (GP). O grupo Ibuprofeno reduziu o t_{lim} de $806,2 \pm 287,7$ para $653,3 \pm 245,8$ segundos enquanto o grupo Placebo reduziu de $698,3 \pm 340,1$ para $596,4 \pm 267,1$ segundos ($p < 0,01$). Não foi verificada interação significativa relativo ao comportamento de declínio do t_{lim} entre os grupos ($p = 0,55$), assim como não foi constatada diferença significativa entre os grupos dos valores pré e pós indução de dano ($p = 0,50$).

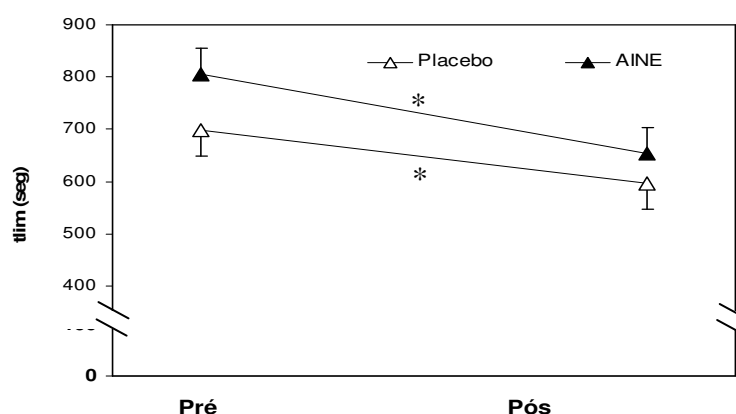


Figura 2 Tempo limite para exaustão dos grupos Ibuprofeno e Placebo antes da indução de dano em membros inferiores (Pré) e quarenta e oito horas após a indução (pós). * Representa diferença significativa na comparação dos valores pós dano com pré-dano muscular para $\alpha \leq 0,05$.

A Tabela 2 apresenta os valores máximos de frequência cardíaca, quociente respiratório, consumo máximo de oxigênio ao final de cada t_{lim} e a

correspondência percentual do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ atingido ao final de cada t_{lim} a partir do mensurado em protocolo progressivo. Não foi observada diferença significativa em nenhuma das variáveis para $\alpha \leq 0,05$ na comparação entre os valores máximos intra e intergrupos, assim como na interação entre as variáveis no tempo.

Tabela 2 comparação entre grupos e no tempo das variáveis frequência cardíaca máxima (FC_{max}), razão de troca respiratória máxima ($\text{R}_{\text{máx}}$), consumo de oxigênio máximo ao final do t_{lim} ($\text{VO}_{2\text{lim}}$), valor percentual do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ atingido ao final do protocolo de t_{lim} ($\% \text{VO}_{2\text{máx}}$), percepção subjetiva de esforço ao final do teste (PSE_{lim}) e valores de concentração de lactato basal ($\text{Lac}_{\text{basal}}$) e máximo (Lac_{ax})

	GP		GI		p_{grupo}	p_{tempo}
	Pré	Pós	Pré	Pós		
FC_{max} (bpm)	192,2±10,3	187,6±6,2	188,3±9	186,4±10,1	0,96	0,53
$\text{R}_{\text{máx}}$	1,06±0,1	1,10±0,1	1,13±0,1	1,11±0,1	0,29	0,61
$\text{VO}_{2\text{lim}}$ (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	54,2±5,1	52,9±4,6	46,9±4,1	46,1±2,9	<0,01	0,23
$\% \text{VO}_{2\text{máx}}$ (%)	90,5±6,7	88,7±10,1	91,5±5,6	90,3±7,2	0,67	0,32

A Tabela 3 apresenta os valores de percepção subjetiva de esforço e lactato (basal e máximo) nos testes realizados antes e após indução de dano muscular. A análise de variância de tripla entrada revelou que o lactato sanguíneo aumentou significativamente em ambos os grupos do valor basal para o máximo mensurado após o protocolo de t_{lim} ($p < 0,01$). Todavia, a comparação entre os valores máximos antes e após indução de dano dentro de cada grupo e os valores máximos entre os grupos não apresentaram diferença significativa. Não foi observada interação entre a variação intra-teste, valores pré e pós dano e grupo ($p = 0,62$).

Tabela 3 Valores ($X \pm SD$) da percepção de esforço e lactato apresentados pelos grupos antes e após a realização do protocolo de indução de dano muscular.

	GP		GI		p_{bu}	p_{pla}
	Pré	Pós	Pré	Pós		
PSE_{lim}	19,3±1,5	19,3±1,3	19,8±0,4	19,4±1,3	0,98	0,45
$\text{Lac}_{\text{basal}}$	2,6±0,8	2,5±0,5	2,1±1,1	2,6±0,6	0,99	0,42
Lac_{Max}	10,3±3,9	9,3±2,3	8,6±3,5	9,2±3,5		

4.3.5 Discussão

Com o propósito de observar o efeito do antiinflamatório Ibuprofeno sobre o tempo limite para declarar exaustão, submetemos 20 sujeitos a dois testes com carga absoluta fixa (velocidade correspondente ao segundo limiar ventilatório) 48h antes e 48h após indução de dano em músculos anteriores e posteriores da coxa. Pretendíamos com tal desenho metodológico, testar a hipótese de que o uso de analgésicos em competição destinar-se-ia à redução do impacto negativo que uma lesão prévia à competição exerceria sobre o desempenho (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003; Da SILVA et al., 2009). Nossa hipótese preliminar era que o exercício seria menos afetado no grupo submetido a tratamento com AINE.

Partimos de dois pressupostos básicos para a realização de nosso estudo: i) que os grupos musculares objetivados no protocolo de dano participam significativamente da corrida em aclave (SLONIGER et al., 1997) e; ii) que o protocolo isocinético de indução de dano provocaria dor nos grupos musculares exercitados (CLARKSON e HUBAL, 2002).

A divisão aleatória dos sujeitos resultou em dois grupos com $VO_{2máx}$ e v_{Lim} distintos porém com percentual do $VO_{2máx}$ relativo ao segundo limiar ventilatório semelhante. Também observou-se diferença significativa na massa corporal total e no percentual de gordura entre os grupos, mas com semelhante índice de massa corporal. Então, a fração de utilização do $VO_{2máx}$ no ponto de limiar ventilatório e a distribuição da massa corporal sobre a área quadrada corporal equalizou as diferenças morfológica observadas nas outras variáveis.

Mesmo com velocidades de teste diferentes (v_{lim}), o t_{lim} não diferiu antes e após a indução de dano, indo de encontro aos achados de Peper et al. (1992), onde corredores recreacionais foram submetidos a protocolo de exaustão em esteira rolante a velocidades que variaram de 70 a 130% da velocidade crítica, tendo encontrado menor tempo de duração do teste para velocidades maiores ($3,43 \pm 1,40$ minutos) e t_{Lim} superior a 60min para velocidades menores.

Após indução de dano, era esperada redução significativa de t_{lim} com atenuação da queda no GI. Todavia não se observou tal resultado, com ambos os grupo reduzindo sem diferença entre o tempo de exercício ($p < 0,01$ para diferença

e $p=0,55$ para interação). Um estudo que tentou interferir farmacologicamente no tempo para atingir a exaustão, foi realizado por MARVIN et al. (1997), quando administraram 45mg por via oral do agonista de serotonina (Buspirona) em sujeitos jovens, condicionados e saudáveis. Foi verificado a partir da redução significativa do tempo de teste assim como pelo aumento da percepção subjetiva de esforço, que a capacidade de gerir situações de grande fluxo aferente como exercício progressivo depende de mecanismos centrais.

VanHeest et al. (2002) submetem sujeitos aerobicamente condicionados a testes de economia de corrida a diferentes velocidades antes e diariamente nos 5 dias que seguiram a realização de um protocolo indução de dano com exercícios isotônicos para os mesmos grupos musculares objetivados em nosso estudo. Cada um dos três grupos experimentais recebeu tratamento diário ou com placebo, ou Ibuprofeno ou Vicoprofeno (Ibuprofeno associado a opióide), não sendo observado efeito positivo em relação ao teste pré-dano ou em relação ao grupo controle.

Acredita-se que o aumento da concentração sanguínea de lactato ocasionado pelo teste, possivelmente acompanhado por aumento da concentração intramuscular de adenosina difosfato, fosfato inorgânico e íons hidrogênio e temperatura corporal, tenham participado de maneira significativa na tomada de decisão para o término do exercício (ROBERGS et al., 2004; ANSLEY et al., 2008). Esta possibilidade foi testada por Amann et al. (2009) que submetem oito ciclistas a três testes máximos de 5 km tipo *time-trial* em cicloergometria estacionária reduzindo a atividade aferente de fibras A δ e C (tipo III e IV respectivamente) provenientes de nociceptores e metaboceptores, com administração de *bolus* subaraquinóide do agonista de receptor μ -opióide Fentanil. Foi verificado a partir da comparação com a situação placebo (solução salina) que o fármaco reduziu de forma importante a percepção de dor proveniente dos membros inferiores, possibilitando aumento importante do desempenho nos primeiros 2,5 km ($p<0,001$), sendo prejudicado, porém, o final da prova por importante redução da saturação sanguínea de oxigênio e aumento significativo das concentrações de produtos metabólicos decorrentes das altas taxas de trabalho atingidas no início do teste.

Em nosso estudo, tanto o grupo Ibuprofeno quanto o placebo, possivelmente apresentou ao final do teste condição muscular própria para o estabelecimento de fadiga por estimulação nociceptiva, não sendo eficaz a ação analgésica do Ibuprofeno em neutralizá-la. Talvez com utilização de outros tipos de analgésicos de maior potência seria possível a atenuação do efeito deletério do dano sobre o desempenho em corridas de média e longa duração. A partir de nossos dados, refutamos a hipótese de que o AINE Ibuprofeno seja eficaz em manter a capacidade de trabalho em situações de dano prévio ao exercício.

4.3.6 Conclusão

O dano muscular afetou negativamente e na mesma magnitude ambos os grupos (GI e GP), não sendo verificado efeito benéfico da administração profilática do AINE Ibuprofeno sobre o tempo limite para exaustão de corredores em presença de dor referida nos membros inferiores. Em nosso estudo, o uso de AINE não se mostrou eficaz na redução da degeneração de performance observável em situações de dano músculo-esquelético e dor associada.

4.4 Estudo 4: Efeito do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, nível sanguíneo de marcadores de dano muscular e função renal em corredores experientes durante prova simulada de 10 Km.

4.4.1 Resumo

Objetivo: O propósito do presente estudo foi analisar os efeitos da administração prévia em dose única de Ibuprofeno sobre o desempenho, função renal, níveis de marcadores séricos de dano muscular e desidratação de corredores experientes submetidos a prova simulada de 10km. **Materiais e Métodos:** Ensaio clínico, cruzado, randomizado e duplo cego, onde 14 sujeitos ($30,7 \pm 5,4$ anos, $63,9 \pm 6,7$ kg, $172,6 \pm 7,9$ cm e $63,2 \pm 5,4$ ml.kg⁻¹.min⁻¹) realizaram duas provas simuladas de 10 km mensurando filtração glomerular, desidratação, níveis sanguíneos de creatina kinase (CK), mioglobina (MB), hematócrito (Ht) além do desempenho em cada uma das situações (prova simulada com administração de Ibuprofeno – PSI – e prova simulada com administração de placebo – PSP). **Resultados:** Não foi observada modificação significativa da concentração sanguínea de CK e MB, tão pouco do Ht em nenhuma das PS^s. Foi observada uma significativa redução da FG em ambas as situações, porém sem efeito potencializado pelo AINE. O desempenho na situação de uso de Ibuprofeno reduzir significativamente ($p=0,021$) indicando possível efeito negativo da inibição da PG2 α e TXA2 sobre variáveis hemodinâmicas responsáveis pela performance em exercícios com predominância do metabolismo oxidativo. **Conclusão:** Conclui-se que a administração aguda do AINE Ibuprofeno não apresenta risco importante sobre a função renal, todavia não sendo eficaz na redução do dano músculo esquelético decorrente do exercício e, ao contrário das suposições

preliminares, agindo negativamente sobre o desempenho de corredores condicionados.

Palavras Chaves: Ibuprefeno, Corrida, Função Renal, Dano Muscular

4.4.2 Introdução

O uso massivo de antiinflamatórios não esteróides (AINES) durante eventos esportivos tem sido amplamente referido na literatura (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003; HUANG et al., 2006; DE ROSE et al., 2006; TAIOLI, 2007; TSCHOLL et al., 2007; ALARANTA et al., 2008; DA SILVA et al., 2009). As hipóteses mais frequentes para esta elevada casuística relacionam-se a seu baixo custo e venda não controlada (HOUGLUM, 1998), ao reduzido potencial ofensivo (quando moderadamente utilizado), à sua eficácia clínica no tratamento da sintomatologia inflamatória (GULICK et al., 1996; PETERSON et al., 2003; LIPPI et al., 2006) e por ser de uso não proibido segundo a World Antidoping Agency (WADA, 2009).

Clinicamente, justificam-se os significativos relatos de utilização no meio atlético a partir da frequência de lesões independente da etiologia traumática ou repetitiva neste meio (MEHALLO et al., 2006). Seus efeitos antitérmicos, antiinflamatórios e analgésicos decorrem do bloqueio da bioformação da prostaglandina endoperóxido sintase (cicloxygenase ou COX) e conseqüentemente de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, fato este que tem atraído a atenção de pesquisas na área da medicina esportiva (ALARANTA et al., 2006).

Sendo praticamente impossível desagregar a prática esportiva competitiva de algum nível de dano músculo-esquelético (JÄRVINEN et al., 2005), a rbdomiólise celular induzida por exercícios com significativo componente excêntrico possibilita o extravasamento de proteínas e enzimas sarcoplasmáticas como a Desidrogenase Láctica (LDH), Creatina Kinase (CK), troponina I e Mioglobina (MB) para o interstício e posteriormente para o compartimento endovenoso (PANTOJA et al., 2009). O potencial efeito tóxico renal destas

substâncias (CLARKSON e HUBAL, 2002; SAYERS e CLARKSON, 2002) associado a outros fatores agudos como desidratação com queda consequente da volemia e aumento da resposta renina-angiotensina II, redução do pH urinário, estresse térmico, aumento do fluxo simpático e aumento do nível de catecolaminas circulatórias, expõem o sistema renal a uma maior vulnerabilidade para Insuficiência Renal Aguda (IRA), que a partir de determinados níveis pode causar o óbito (POORTMANS e VANDERSTRAETEN, 1994; FARQUHAR et al., 1999; CLARKSON et al., 2006).

A redução da filtração glomerular na condição descrita anteriormente é ainda potencializada pelo uso de AINE que reduz a perfusão do rim (vaso constrição) por inibição da bioformação de prostaglandinas E_2 e I_2 , cuja importância homeostática é fundamental durante o estado denominado de “prostaglandina-dependencia” (MACSEARRAIGH et al., 1979; ZAMBRASKI et al., 1982).

Todavia, o viés positivo do uso de analgésico em provas de endurance seria o possível efeito ergogênico da contenção farmacológica da dor (GARCIN et al., 2005) devido ao fato do desempenho associar-se à capacidade de tolerar o desconforto proveniente da intensidade e duração do exercício (NOAKES, 2000; SGHERZA et al., 2002).

Se, por um lado, o bloqueio da bioformação de prostaglandinas durante o exercício reduz a excitação de nociceptores e o desconforto em locais acometidos por dano, por outro, altera o já diminuído funcionamento renal potencializando a resposta isquêmica esperada durante o exercício de endurance. Tendo em vista este antagonismo observado, ainda é questionável se o uso de AINE não-seletivos pode melhorar o desempenho de corredores e ao mesmo tempo impactar a função renal durante provas de corrida *out door*. Assim, o presente estudo visa analisar, durante corrida máxima de 10 km, o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, integridade músculo-esquelética e filtração glomerular de corredores experientes nesta modalidade.

4.4.3 Materiais e Métodos

Protocolo experimental

O presente ensaio clínico, cruzado, randomizado, duplo-cego e de curta duração teve seus aspectos éticos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o protocolo número 09-247. O objetivo central foi verificar o impacto do AINE não-seletivo Ibuprofeno sobre o desempenho de corredores especialista em prova simulada de 10 km (PS), assim como as repercussões músculo-esquelética e renal desta associação. Para isso, foram selecionados 16 corredores especialistas em provas de longa duração com nível de desempenho local e nacional (Tabela 1), que após ler e concordar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Tabela 1. Características dos sujeitos participantes do estudo (mean \pm SD).

Idade (anos)	Massa corporal total (kg)	Gordura corporal (%)	Massa magra (kg)	Estatura (cm)	VO ₂ max (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	Melhor tempo 10km (sec)	Tempo de treinamento (yrs)	Volume por semana (km.sem ⁻¹)
30,7 \pm 5,4	63,9 \pm 6,7	4,5 \pm 1,2	61 \pm 6,2	172,6 \pm 7,9	63,2 \pm 5,4	1956,3 \pm 72,9	9 \pm 7,1	121,1 \pm 44

Quatorzes dos 16 sujeitos inicialmente selecionados completaram o estudo, não sendo observado nenhum caso declarado de uso recente de substâncias que pudessem comprometer a função renal tais como AINE ou qualquer outro tipo de analgésico, diuréticos, antibióticos aminoglicosídeos, penicilinas, sulfonamidas, produtos com alumínio em sua composição e esteróides anabólicos androgênicos (BLATHEN et al, 1978). Não foi observado dentre os participantes nenhum caso declarado de insuficiência renal, problemas hepáticos ou ainda hipersensibilidade ao Ibuprofeno percebido ou diagnosticado recentemente, sendo este um dos critérios de inclusão da amostra.

Em uma primeira visita ao Laboratório de Pesquisa do Exercício da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, os atletas foram avaliados quanto a características antropométricas (massa corporal total [MCT], estatura [est] e percentual de gordura corporal [%g]), utilizando-se uma balança com estadiômetro marca Filizola[®] (Brasil) e um plicômetro Cescorf[®] (Brasil). Calculou-se o %g através do protocolo de Jackson e Pollock (1978) e Siri (apud HEYWARD, 2004). A partir da MCT e %g foi calculada a massa corporal magra (mcm). Em seguida (nesta mesma ocasião) os sujeitos realizaram a familiarização com o protocolo progressivo (rampa) de corrida em esteira rolante para, 48h após,

realizar a mensuração laboratorial do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$). Foi utilizado um ergoespirometro MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems CPX-D (S^t Paul, USA) calibrado com concentrações conhecidas de oxigênio e dióxido de carbono entre cada mensuração e no modo de registro *breath-by-breath*, e uma esteira rolante marca Qinton Instruments (Washington, USA). A seqüência experimental geral é descrita na Figura 1.

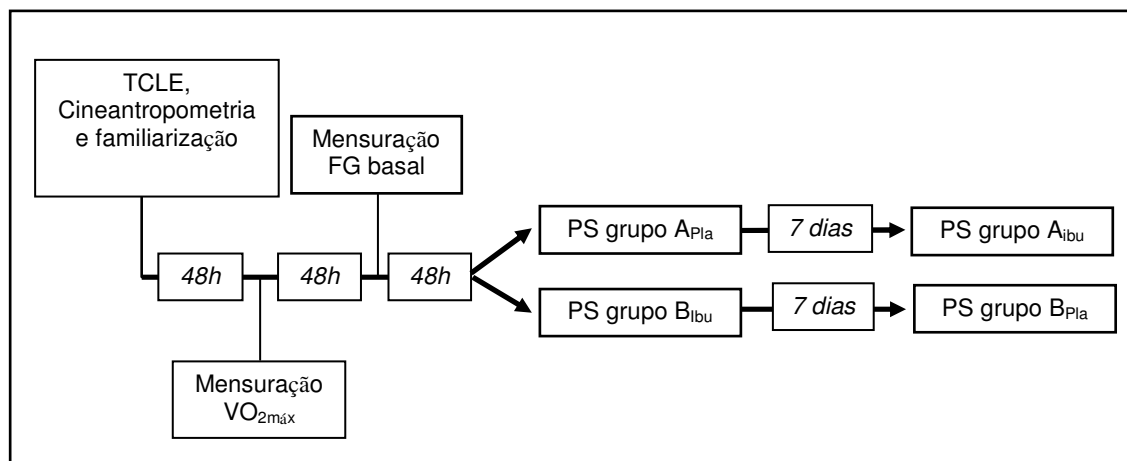


Figura 1. Sequência experimental macro do estudo: da familiarização até a realização das provas simuladas (PS).

Prova Simulada

Os sujeitos realizaram duas provas simuladas de 10 km em pista oficial de atletismo (PS₁ e PS₂) em duas situações distintas: sob administração do AINE Ibuprofeno ou de Placebo (SI e SP respectivamente). As PSs foram realizadas 48 horas após a etapa preliminar laboratorial e com intervalo de sete dias a fim de permitir a recuperação dos atletas (PLATONOV, 2002) e evitar o efeito de carreamento do fármaco (TROCÓNIZ et al., 2000; KATZUNG, 2005; SÁBADA et al., 2006; HARDMAN et al, 2006). Devido ao fato das PSs terem sido realizadas em ambiente aberto, foi registrado no momento da largada a intensidade e direção do vento, temperatura e a umidade relativa do ar com um anemômetro digital ITTAVR-650 e um termômetro/higrômetro digital marca Lufft 5100 com sensibilidade de 1°C e 1%, respectivamente. Os fatores estressores ambientais relacionados a temperatura, umidade relativa do ar e radiação (índice de estresse térmico ou

WBGT), foram mensurados através de monitor de estresse térmico marca Wibget modelo RSS-214 (New York).

A fim de potencializar o aspecto motivacional, todos os atletas exercitaram-se simultaneamente e foram permanentemente estimulados a exercerem o máximo esforço possível. O desempenho e a percepção subjetiva de esforço (PSE) de cada um dos sujeitos foram registrados por um *staff* exclusivamente designado para acompanhar cada um dos atletas. O desempenho foi avaliado pelo registro do tempo total da prova (T) e o tempo de cada 400m (t). A PSE foi declarada pelo atleta ao *staff* (posicionado sobre a linha de chegada) a cada 400m cumpridos, tendo este visualizado a escala RPE de Borg (2000) impressa em um *banner* de 2m de altura por 1m de largura posicionado a 40 metros da linha de chegada.

Em ambas as PSs foi mensurada a massa corporal total antes do aquecimento e imediatamente após o término da prova a fim de estimar quantitativamente a desidratação provocada pelo exercício. Entre estas pesagens, não foi permitida a ingestão de qualquer tipo de alimento ou líquido.

Determinação da Filtração Glomerular

Em atenção ao possível impacto do fármaco sobre o sistema urinário em condições de exercício, foi mensurada a filtração glomerular (FG) em 3 situações distintas: 7 dias antes da realização das provas simuladas (controle ou FG_C) e imediatamente após as provas simuladas (FG_{Ibu} e FG_{Pla}), utilizando-se o método de observação temporal da depuração de ⁵¹Cr-EDTA (CHANTLER et al., 1972; KIRSZTAJN, 2007). Os procedimentos foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob supervisão médica permanente.

Aos sujeitos foi recomendado que previamente a cada mensuração fossem mantidas as rotinas alimentares e de hidratação, porém com atenção ao consumo excessivo de bebidas a base de cafeína assim como alimentos excessivamente proteicos e gordurosos a fim de evitar modificação da função renal (CLOMIUS et al., 1979).

O protocolo iniciou em ambiente hospitalar com uma coleta de 10 ml de sangue venoso para determinação da contagem radioativa basal. Em seguida foi

administrado por via intravenosa, 10 ml de solução composta por 100mg de EDTA, 100ml de água destilada, 1ml de ácido Benzílico e 55,5 MBq de ^{51}Cr -EDTA diluída posteriormente com água na proporção de 1:250. Três amostras sanguíneas foram coletadas no lado contralateral ao da administração do fármaco 120, 180 e 240 minutos após a infusão. Todas as amostras foram centrifugadas a 1000g por 10 minutos e imediatamente transferidas para tubos secundários, em duplicatas. As medidas séricas da atividade do radiofármaco em cada amostra foram realizadas através de contador de radiação gama, marca Ingetron modelo MN2000-E (Argentina).

A filtragem glomerular foi calculada através da definição fundamental (Equação 1) proposta por Sapirstein et al. (1955) e Hall et al. (1977), corrigida posteriormente pela superfície corporal individual (Equação 2).

Equação 1 Procedimento matemático para calculo da filtragem renal por unidade de tempo individual proposta por Sapirstein et al. (1955) e Hall et al. (1977).

$$FG \text{ (ml.min}^{-1}\text{)} = \frac{VD.1000.0,693.0,87}{T_{1/2}}$$

Onde **VD (volume de diluição padrão)** = (P.D.V)/(A.1000) →
P=contagem padrão; **D**=diluição usada para o padrão (1:250); **V**=volume injetado; **A**=contagem da atividade do fármaco no tempo; **T_{1/2}**=A/2

Equação 2 Correção da filtragem renal pela superfície corporal.

$$FG_{\text{corrigida}} \text{ (ml.min}^{-1}\text{)} = \frac{FG \times 1,73}{Sc}$$

Onde **SC**= superfície corporal individual.

Para viabilizar a mensuração da FG pelo método de *clearance* de ^{51}Cr -EDTA, ambas PSs foram realizadas durante o protocolo de medida conforme apresenta a Figura 2. Ressalta-se que as três primeiras etapas do experimento (até a administração do fármaco) foram realizadas em ambiente hospitalar, sendo os atletas, após receberem o tratamento, imediatamente transferidos para a pista de atletismo (campo) a fim de realizar a PS.

Análises Sanguíneas

A concentração sanguínea de lactato foi considerada como um indicador da intensidade do exercício. As mensurações foram realizadas na condição de repouso antes (Lac_{min}) e em três momentos após ($Lac_{máx}$) a PS: um, três e cinco minutos após, sendo registrado o maior valor. Para dosagem sérica de lactato, amostras de sangue foram coletadas por punção da polpa digital do indicador direito de cada sujeito. A mensuração foi realizada por reação enzimática com um lactímetro portátil marca Accutrend[®] Lactato (técnica de leitura por fotometria de refletância com intervalo de mensuração de 0,8 a 22 mM/L) e tiras reagentes Accutrend[®] BM Lactato. A variação do lactato (Δ_{lac}) foi obtida por subtração dos valores de Lac_{min} do $Lac_{máx}$ em cada uma das PS.

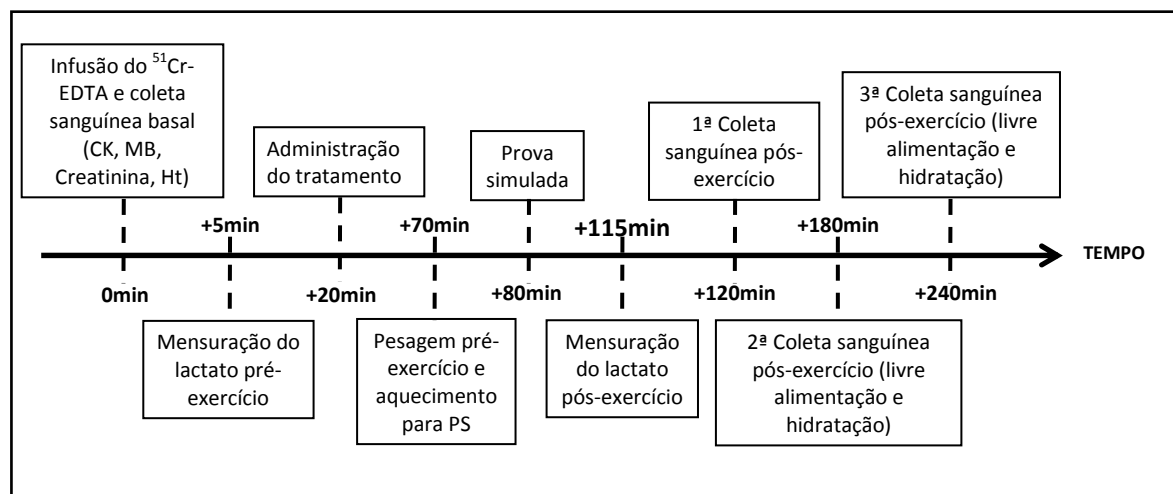


Figura 2. Sequência experimental detalhada incluindo os procedimentos hospitalares para mensuração da função renal por meio do *clearance* do ^{51}Cr -EDTA, dosagem do lactato sanguíneo por punção digital e a coleta de sangue para dosagem de marcadores de dano muscular e renal (MB, CK e Creatinina) e hematócrito pré e pós-exercício.

Para dosagem sanguínea da CK foi utilizado o método cinético enzimático (Labtest Diagnostica S.A., Minas Gerais, Brasil) no equipamento semi automatizado BIO-2000 (Bioplus 2000). A concentração de mioglobina (MB) foi dosada através do método de quimiluminescência no equipamento automatizado IMMULITE[®] da SIEMENS (Siemens Medical Solution Diagnostics, USA), sendo os limites de sensibilidade analítica de 0,5 ng/ml.

A mensuração dos valores séricos de creatinina mínimo (Crn_{min}) e máximo ($Crn_{máx}$) foi realizada através do método baseado na reação de Jaffé - Pricato alcalino, enzimático (Labtest Diagnostica S.A., Minas Gerais, Brasil) no equipamento semi automatizado BIO-2000.

O valor percentual correspondente ao volume de glóbulos vermelhos em relação ao volume de sangue total (Ht) foi determinado utilizando-se uma centrífuga de micro-hematócrito marca HM - CELM (9.000 r.p.m.).

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico nas PSs consistiu na administração prévia (1 hora) em dose única de cápsula contendo 1,2g do AINE Ibuprofeno ou placebo (lactose). Em ambos os tratamentos as cápsulas possuíam mesma cor, sabor, peso, tamanho, gosto, cheiro e material envoltório (gelatina), sendo um membro da equipe especialmente designado para randomização e administração do tratamento (duplo-cego). A fim de evitar a contaminação dos resultados por qualquer variável interveniente ao modelo (cruzado), estipulou-se uma quantidade igualitária de administrações de Ibu e Pla (7x7) em cada uma das PSs.

Tratamento Estatístico

Os valores foram expressos sob forma de média e desvio padrão. (estatística descritiva). Para verificar a normalidade das variáveis, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Para exclusão de possível efeito temporal sobre o desempenho na PS₂ foi utilizada análise do Coeficiente de Correlação Intra-classe (ou coeficiente de reprodutibilidade) entre o tempo total de prova na condição de administração de placebo (eixo X) e na condição de administração de Ibuprofeno (eixo Y).

Para comparar os valores de tempo total de PS, tempo parcial (400m), valor máximo e variação das variáveis lactato, CK, MB, Creatinina e Ht entre as situações, foi utilizado o teste t pareado. A comparação das FGs entre as situações basal, AINE e placebo foi realizada através da ANOVA para medidas repetidas, com *post-hoc* de Bonferroni.

O procedimento foi realizado no pacote estatístico SPSS 15.0, adotando-se um nível de significância de $\alpha \leq 0,05$.

4.4.4 Resultados

A comparação do tempo necessário para percorrer os 10 km nas situações de administração previa de Placebo e Ibuprofeno ($T_{Plac}= 1990,1\pm 83,2$ seg e $T_{Ibu}=2011\pm 88,8$ apresentou-se estatisticamente diferente ($p=0,02$), apontando para um possível efeito negativo do AINE sobre a performance em corridas de fundo neste tipo de população. A figura 3 apresenta a comparação das variáveis.

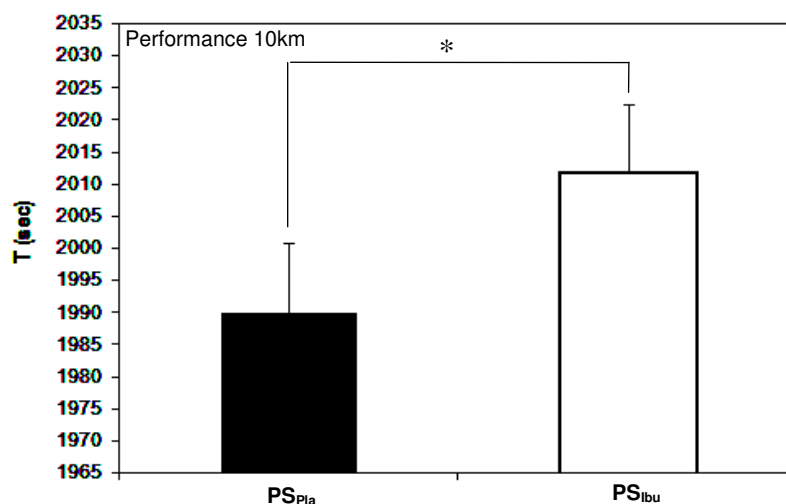


Figura 3 comparação do desempenho (tempo total de prova) nas situações Ibuprofeno e placebo (T_{Ibu} e T_{Plac}). * Representa diferença significativa para $\alpha \leq 0,05$.

Pelo fato das PSs terem sido realizadas com intervalo de sete dias, foi calculado o índice de correlação intra-classe (ICC) para verificar a semelhança entre as variabilidades nos dois dias de teste a fim de descartar a possibilidade de efeito *carry-over* entre os testes. A Figura 4 apresenta o icc e a significância entre as situações de teste.

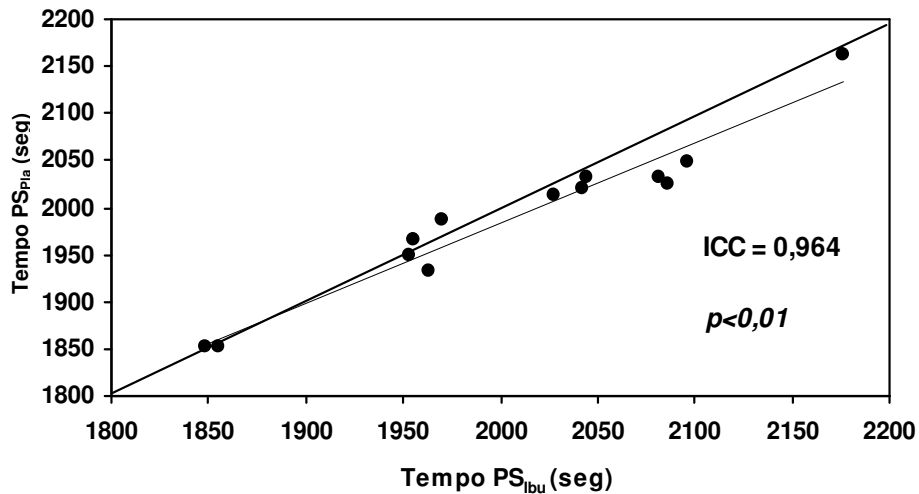


Figura 4. Correlação intra-classe entre os tempos de prova simulada nas situações de administração de Ibuprofeno e Placebo. Visível tendência de comportamento.

Tanto o ritmo de corrida (t) quanto a percepção subjetiva de esforço dos atletas mensurados a cada 400m realizados não apresentaram comportamento estatisticamente diferenciado quando comparadas as condições de realização das PSs, indicando ineficácia do fármaco na supressão algica do exercício com estas características e na diferenciação da estratégia utilizada na prova. A suposição de ergogenia do AINE Ibuprofeno por força de seu efeito analgésico não foi confirmada no presente modelo experimental. As figuras 5A e 5B apresentam a velocidade parcial e a PSE (respectivamente) registrados a cada 400m.

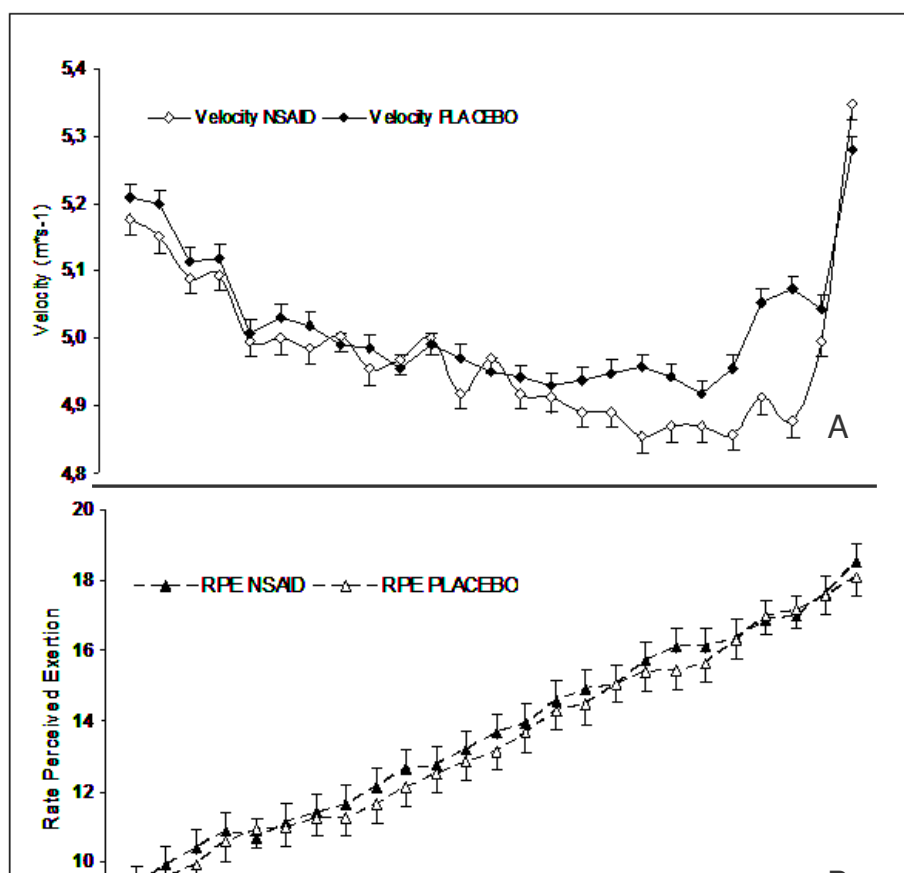


Figura 5A e 5B. Comportamento da velocidade parcial a cada 400m (figura 5A) e da percepção subjetiva de esforço durante os 10 km em cada situação experimental (Figura 5B). Não foi observada diferença significativa dos valores parciais em ambas variáveis nas situações experimentais Ibuprofeno e Placebo para $\alpha \leq 0,05$.

Durante o procedimento hospitalar (condição de repouso) e após o exercício (condição pós-exercício), foram coletadas amostras sanguíneas para dosagem das concentrações de Lactato, creatina kinase, Mioglobina e Creatinina e ainda a determinação do hematócrito. A Tabela 2 apresenta os valores mínimos, máximos e a diferença mínimo-máximo de variáveis bioquímicas em PS_{Ibu} e PS_{pla} (Δ).

Tabela 2 Comparação dos valores pré-exercício, pós-exercício e a variação (diferença entre mínimo e máximo) observada (Δ) das variáveis Lactato (Lac), Creatina kinase (CK), Mioglobina (MB), Creatinina (Crn) e Hematócrito (Ht) entre as situações experimentais. Nenhuma variável apresentou diferença estatisticamente significativa para $\alpha \leq 0,05$.

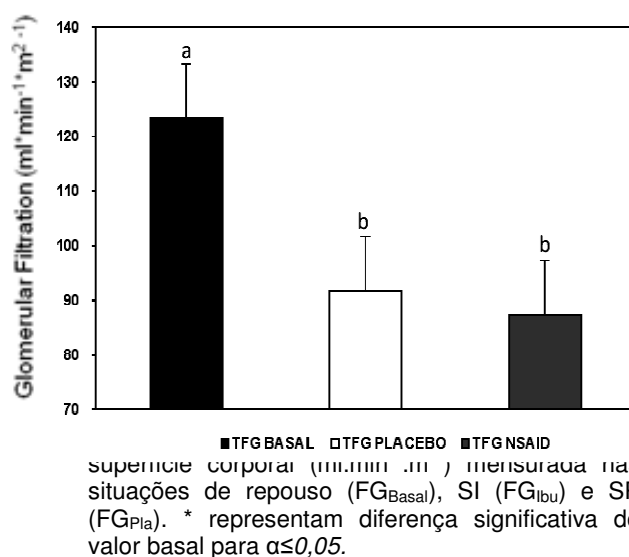
	PS _{Ibu}	PS _{Pla}	<i>p</i>
Lac_{min} (mMol/dl)	0,9±0,2	1,2±0,8	0,15
Lac_{máx} (mMol/dl)	12,4±3,8	14,1±3,2	0,37
ΔLac (mMol/dl)	11,5	12,9	0,23
CK_{min} (U/L)	228,1±136,8	168,3±132,6	0,13
CK_{Max} (U/L)	358,8±115,3	281,2±189,5	0,37
ΔCK (U/L)	140,2±69,2	112,9±85,8	0,89
MB_{min} (U/L)	32,5±14,9	32,6±9,8	0,85
MB_{Max} (U/L)	142,6±44,5	129,0±25	0,25
ΔMB (U/L)	113,4±43,1	97,2±28,2	0,17
Crn_{min}	1,15±0,6	1,19±0,1	0,72
Crn_{máx}	1,4±0,18	1,3±0,1	0,09
ΔCrn	0,2±0,1	0,1±0,13	0,05
Ht_{min} (%)	41,4±4,5	41,1±4,8	0,75

Ht_{Max} (%)	41,5±5	41,4±4,7	0,20
ΔHT (%)	0,15±2	0,27±1,7	0,15

Nenhuma das variáveis analisadas foi influenciada positiva ou negativamente pelo exercício em associação ou não com o antiinflamatório, todavia, todas apresentaram alteração significativa entre os valores basais e pós-exercício ($p < 0,001$).

A diferença de massa corporal total observada entre os valores mensurados pré e pós-exercício nas situações de análise possibilitou a estimativa quantitativa da desidratação dos atletas. Em SI foi estimada uma desidratação relativa a massa corporal total do sujeito da ordem de $1,44 \pm 0,38\%$, enquanto em SP a desidratação foi de $1,50 \pm 0,23\%$, não apresentando diferença significativa ($p = 0,72$).

A figura 6 apresenta o comportamento da FG nas 3 situações de análise. A filtração glomerular controle (FG_C) mensurada através da técnica de *clearance* de $^{51}Cr-EDTA$ e corrigida pela superfície corporal, apresentou um valor de $123,0 \pm 13,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, diferindo significativamente na situação de associação de exercício e Placebo (FG_C), onde observou-se uma redução significativa da função renal para $91,6 \pm 7,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. Quando, previamente à PS, foi administrado 1,2g de Ibuprofeno via oral aos atletas, a FG reduziu para $87,1 \pm 10,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$. A redução da FG_C para FG_{Pla} e FG_{Ibu} foi significativa com valor de $p < 0,01$, não sendo tal diferença observada entre a FG_{Pla} e FG_{Ibu} ($p = 0,23$).



4.4.5 Discussão

O objetivo do presente ensaio clínico, cruzado, randomizado, controlado e duplo-cego foi verificar o efeito da administração oral profilática de dose única do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, marcadores sanguíneos de dano muscular e função glomerular (FG) de corredores especialistas em provas de 10 km durante competição simulada em ambiente extra-laboratorial. Para isto, foram selecionados 16 atletas dentre os mais experientes e condicionados do estado neste tipo de prova, dos quais, quatorze completaram o estudo (uma desistência prévia ao início do experimento - motivos não revelados - e outra durante os procedimentos experimentais - lombalgia).

Inicialmente, supúnhamos que a ação analgésica do AINE Ibuprofeno pudesse interferir positivamente sobre o desempenho em atividades de média e longa duração devido a redução do desconforto percebido durante o exercício. Suportávamos-nos nos relatos de Sgherza et al. (2002) que após administração intravenosa de *bolus* do antagonista opióide Naloxona em 18 sujeitos condicionados, verificou um decréscimo da capacidade de trabalho e aumento da percepção de esforço na situação em que o efeito da β -endorfina foi minimizado (administração de Naloxona). Também acreditávamos nesta possibilidade baseados em resultados preliminares de nosso laboratório (dados ainda não publicados), onde em um ensaio clínico, controlado e duplo-cego observamos melhora no desempenho (tempo total) de 9 nadadores masculinos competitivos de nível regional em 2 testes de 1500m em piscina curta com administração profilática única por via oral de 600mg de Ibuprofeno.

Os achados do presente estudo divergem tanto das suposições iniciais, quanto dos resultados referidos por Garcin et al., (2005) que observaram, em sujeitos condicionados em exercício de endurance sob efeito do analgésico Acetaminofen, redução significativa da percepção subjetiva de esforço na velocidade correspondente ao limiar de lactato individual durante protocolo progressivo de corrida em pista.

Mesmo utilizando dose analgésica máxima recomendada e observando o tempo necessário para a máxima concentração plasmática (supondo-se semelhança com o pico de ação [SÁBADA et al., 2006]), o efeito analgésico

moderado esperado e possivelmente auferido pelo tratamento (KATZUNG, 2005), não foi suficientemente eficaz na minimização do desconforto decorrente do tipo e intensidade de exercício executado (figura 5B). Os valores referentes à variação de lactato e seus valores máximos em ambas as situações (tabela 2), sugerem que a intensidade média do exercício possa ter sido suportada por importante contribuição glicolítica levando o exercício para o domínio severo de esforço e adicionando aos possíveis estímulos algícos centrais e periféricos já existentes, um aumento da concentração íons hidrogênio e fosfato, potencializando a esperada sensação de desconforto proveniente da taquicardia e hiperpnéia aguda (SAWYNOK, 2003; LINDINGER et al., 2005). Se a dor verdadeiramente se configura em um fator limitante do desempenho neste tipo de exercício (SGHERZA et al., 2002), nossos achados revelam a ineficácia do AINE em potencializar o desempenho em corridas de 10km.

A farmacodinâmica do Ibuprofeno centra-se na inibição eqüipotente das cicloxigenases constitutiva e indutiva a partir da oxigenação do araquidonato mobilizado de fosfolípídeos da membrana celular por uma ou mais lipases do tipo A_2 ou PLA_2 formando prostaglandinas que, juntamente com tromboxanos e prostaciclina, atuam em diversos tecidos corporais (KATZUNG, 2005). Observe-se que a administração prévia de 1,2g de Ibuprofeno tenha especificamente inibido: *i*) Prostaglandina E-2 (PGE_2), com efeito algogênico decorrente da potencialização da ação da bradicinina e histamina sobre o limiar de excitabilidade dos nociceptores locais; *ii*) Prostaciclina (PGI_2) responsável inibição da agregação plaquetária, aumento da liberação de renina e aumento da filtração glomerular, relaxamento da musculatura lisa vascular, citoproteção da mucosa gástrica e potencialização da atividade da bradicinina sobre os nociceptores; *iii*) Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) associada a processos de constrição e aumento da permeabilidade capilar em locais como músculo liso vascular, gastrintestinal e vias aéreas e; *iv*) Tromboxano A-2 (TXA_2) cuja formação granular por algumas células induz eventos pró-trombóticos e vasoconstritivos (KATZUNG, 2005; McANULTY et al., 2007).

Estão também associados a essas substâncias, efeitos secundários sobre o sistema cardiovascular capazes de impactar negativamente o desempenho em provas de endurance como a corrida. Utilizando modelo animal de inibição dos

receptores transmembranares “P” e “D” de prostanóides (FP e TP de PGF_{2α} e TXA-2, respectivamente), Takayama et al. (2005), verificaram ausência de taquicardia após injeção de lipopolisacarídeo (LPS) inferindo que estes eicosanóides estão associados à taquicardia decorrente do processo inflamatório devido a sua ação sobre a atividade simpática sobre o nó sino-atrial. O efeito cronotrópico negativo possivelmente gerado pela inibição destes eicosanóides via bloqueio da cascata do ácido araquidônico pode ter interferido no débito cardíaco e conseqüentemente na distribuição volêmica, sendo conseqüência lógica a diminuição da hiperemia muscular observável como efeito natural do exercício em condições normais. Evidências apresentadas por Bradford et al. (2007) ao investigar o efeito do exercício de endurance (~75%VO_{2máx}) sobre a temperatura corporal e resposta de liberação de citosinas, indicam que a inibição da PGI₂ e PGE₂ nas células endoteliais pelo AINE rofecoxib, possui estreita relação com uma diminuída resposta de vasodilatação local durante o exercício, o que reduza ainda mais a irrigação e oxigenação tecidual periférica. Em humanos, Scharage et al. (2004), utilizando ultra-som Doppler, verificou redução de hiperemia em membro superior durante a execução de exercício de baixa intensidade (flexão de cotovelo a ~10% CVM) com administração intravenosa de Cetorolaco. Ambos os efeitos possivelmente ocorridos na situação Ibuprofeno (SI) podem ter impactado significativamente (negativamente ou positivamente) o aporte tecidual de oxigênio e, conseqüentemente, o desempenho em SI (BASSETT e HOWLEY, 2000). O que não fica claro a partir de nossos resultados é a diferença não significativa entre as médias de concentração máxima e diferença de lactato nas situações ($p = 0,17$ e $0,23$ respectivamente), uma vez que a condição de hipóxia tecidual aumentada pudesse potencializar a formação deste metabólito, o que não foi observado.

Com relação ao dano muscular, dentre as possíveis formas de se investigar a extensão e implicações desta variável (biopsia, produção de força, amplitude articular, dor, sensibilidade, edema, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, ultrassonografia), utilizou-se no presente estudo a técnica indireta de dosagem sanguínea de creatina kinase e mioglobina (CONNOLLY et al., 2003; JÄRVINEN et al., 2005). Corridas de endurance provocam, por suas características mecânicas e metabólicas, dano músculo-tendíneo com

desorganização da membrana celular e consequente deslocamento destas proteínas intracelulares para o interstício e, com maior ou menor brevidade, para a corrente sanguínea (CLARKSON, 2007). Apesar dos valores de CK e MB mensurados 1 hora após o exercício apresentarem diferença significativa dos valores basais ($p < 0,001$), não é creditada a CK sensibilidade suficiente para avaliação imediata de dano músculo-esquelético devido ao seu lento deslocamento do interstício até o compartimento intravascular via sistema linfático (SAYERS e CLARKSON, 2002). Porém, os valores de MB também não indicaram diferença entre as situações de exercício, demonstrando a ineficácia do Ibuprofeno em minimizar o dano decorrente do exercício. Imediatamente após o dano muscular ter ocorrido, uma série de substâncias quimiotáticas são liberadas no local do dano atraindo e ativando neutrófilos e macrófagos que exacerbam o dano inicial por meio da liberação de compostos reativos de oxigênio (TUOMI e BEST, 2003). Talvez a administração de AINE após o exercício pudesse minimizar tais eventos secundários por força da redução de autacóides quimiotáticos, reduzindo a amplitude final do dano causado durante a corrida (RAHNAMA et al., 2005).

Com relação ao efeito do AINE sobre o rim durante o exercício, foi verificada redução significativa entre a filtração glomerular controle e ambas as situações de exercício (FG_{pla} e FG_{ibu} . $p < 0,001$), todavia sem redução significativa desta variável de SP para SI ($p = 0,876$). Esperava-se que o contexto de associação entre o tipo e intensidade de exercício com o uso de AINE, provocasse um ambiente ideal para o desenvolvimento de IRA conforme Clarkson (2007).

Um importante fator pré-renal para IRA observado durante o exercício é a redistribuição seletiva do débito cardíaco em direção ao coração e músculos esqueléticos ativos (aumento do aporte de O_2 e nutrientes e também retirada de metabólitos como lactato), reduzindo o aporte sanguíneo renal (FARQUHAR e KENNEY, 1999a). A magnitude da diminuição da perfusão renal parece relacionar-se com a intensidade do exercício devido a uma maior ativação de neurônios adrenérgicos no território vascular renal através do sistema nervoso simpático, caracterizando um estado denominado de “prostaglandina dependência” (POORTMANS e VANDERSTRAETEN, 1994). Farquhar et al. (1999) e Clarkson et al. (2006), demonstram que o bloqueio exacerbado (via

AINE) das prostaglandinas renais E_2 e I_2 durante o esforço potencializam a condição de isquemia renal aguda.

Farquhar et al. (1999) observaram diminuição significativa da filtração glomerular durante corrida em esteira rolante por 45 minutos e com intensidade de 65% do $VO_{2m\acute{a}x}$ em sujeitos tratados profilaticamente (4 dias) com 1,2g de Ibuprofeno, com desidratação induzida e dieta restritiva de cloreto de sódio. Mesmo que realizado sob a máxima intensidade possível, as condições experimentais de corrida não foram propícias para indução de IRA visto não ter sido observada desidratação significativa causada pelo exercício em nenhuma das condições ($1,44\pm 0,38\%$ em SI e $1,50\pm 0,23\%$ em SP. $p=0,72$). Em nenhuma das provas simuladas o índice de estresse térmico apresentou valores importantes (WBGT 14,3 e 18,5 no primeiro e segundo dia respectivamente) não causando, assim, taxas preocupantes de desidratação.

Como mencionado anteriormente, o dano muscular provoca simultaneamente elevação dos níveis sanguíneos de CK, MB e LDH. Considerando que o aumento das concentrações séricas de LDH acompanha os aumentos de CK e MB, pode-se inferir que no presente estudo o exercício causou aumento sanguíneo desta enzima. Clarkson et al. (2006) referem que este aumento da LDH durante o exercício relaciona-se a condição de agravo do quadro de IRA pré-renal por induzir sobrecarga tubular manifestada tardiamente por quadro denominado IRA renal. Esta insuficiência aguda é amplificada pela formação de cilindros intraluminais e citotoxicidade direta da liberação de MB associada à condição de desidratação e redução do pH urinário, aumentando o risco de obstrução tubular (ROSA et al., 2005). Esta condição favorece sobremaneira a redução da filtração glomerular potencializada naturalmente pela diminuição do fluxo sanguíneo ao rim durante o exercício (FARQUHAR et al., 1999a).

4.4.6 Conclusão e Aplicações práticas

No tipo de população estudada assim como nas condições ambientais, tipo e posologia de AINE e tipo de exercício realizado, o uso de dose única profilática de AINE não seletivo não parece tornar o atleta vulnerável a risco potencial de IRA.

Porém, possivelmente este resultado não seria reproduzido em situações de maior estresse térmico, em provas mais extensas ou em sujeitos com prévio comprometimento renal. O uso de AINE para prevenção de dano muscular mostrou-se ineficaz possivelmente pelo pico de ação do AINE manifestar-se tardiamente (no chamado segundo estágio de dano), não contribuindo agudamente para a integridade muscular e a manutenção do desempenho. Para redução da percepção do desconforto agudo decorrente do exercício, o Ibuprofeno parece não ser eficaz nesta condição algica, sendo para tal fim indicado outros fármacos de ação mais abrangente como, por exemplo, o Naproxeno ou de dinâmica diversa como Acetaminofen. Por fim, o desempenho em corrida de 10 km quando realizada em intensidade supra-limiar ventilatório, parece ser afetada pelo uso do AINE em questão. Supõe-se que uma possível redução da distribuição volêmica aos músculos (redução da resposta cronotrópica e hiperemia tecidual associada ao fármaco) possa comprometer a capacidade de manutenção de uma elevada taxa de trabalho durante o exercício.

Sugere-se a realização de outros estudos controlados que analisem o efeito dos AINES em condições mais extremas de exercício (provas mais longas) assim como o efeito da administração simultânea de AINE com outros analgésicos sobre o desempenho e função renal de atletas especialistas em endurance.

5 DISCUSSÃO GERAL

O objetivo central da presente investigação foi verificar a potencialidade do antiinflamatório não esteróide Ibuprofeno em enquadrar-se como doping segundo Código Mundial Antidoping da Agência Mundial Antidoping (WADA-COI), pelos critérios de ergogenia e potencial risco à saúde de atletas especialistas em exercícios de endurance. Para tanto, o contexto experimental contou com quatro objetivos específicos: a) Ampliar quantitativa e qualitativamente os conhecimentos sobre o uso de antiinflamatórios em população atlética; b) Analisar o efeito do AINE Ibuprofeno sobre variáveis fisiológicas prognósticas do desempenho de corredores fundistas especialistas em provas de 10 km; c) Analisar o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o tempo para atingir a fadiga em corredores de endurance com lesão músculo-esquelética previamente induzida, e; d) Analisar, durante corrida máxima de 10 km, o efeito do AINE Ibuprofeno sobre o desempenho, integridade músculo-esquelética e filtração glomerular. Nosso foco de análise foram corredores especialistas em provas de resistência, mais precisamente, em corridas de meio-fundo e fundo.

Nossos achados acerca do uso referido de AINES e outros tipos de analgésicos não-opioides por população atlética (estudo 1) vão ao encontro da literatura no que se refere a uso massivo desta classe farmacológica (CORRIGAN e KAZLAUSCAS, 2003; HUANG et al., 2006; DE ROSE et al., 2006; TAIOLI, 2007; ALARANTA et al., 2008; TSCHOLL et al., 2007). O que se agregou ao conhecimento existente foi o fato da população investigada utilizar mais o fármaco em situação de competição do que fora de competição. Refutamos com isto a hipótese de emprego clínico frequentemente observada na literatura (TORTLAND, 2007; CONNOLLY et al., 2003; MEHALLO et al., 2006; ALARANTA et al., 2006), pois caso houvesse esta intenção, o número de usuários equivaleria entre as situações de análise.

Os achados do estudo 1 motivaram-nos a investigar quais seriam os efeitos da administração profilática de Ibuprofeno sobre o desempenho de corredores experientes em provas de fundo (10 km) sobre o desempenho em protocolo progressivo de corrida em esteira rolante. Para tanto, em um estudo experimental randomizado, duplo-cego e cruzado, 14 corredores de nível local e nacional ($29,4 \pm 9,3$ anos; $1997 \pm 65,3$ seg como melhor tempo declarado) realizaram dois testes ergoespirométricos de corrida progressiva em esteira rolante (velocidade inicial de $9 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ com incremento de $1 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ e inclinação fixa em 1%). Cada teste foi realizado em uma condição particular: ou sob administração de 1,2g de Ibuprofeno, ou de placebo, observando-se intervalo de 120h. Supúnhamos que o efeito analgésico do fármaco pudesse atenuar o desconforto percebido pelo atleta, possibilitando em uma mesma percepção de esforço, maiores intensidades de trabalho. Porém, no domínio severo de exercício não houve efeito significativo na duração do teste, velocidade máxima atingida, $FC_{\text{máx}}$, $R_{\text{máx}}$, $VE_{\text{máx}}$ e percepção subjetiva de esforço ao final do teste, restando afetado somente o $VO_{2\text{máx}}$ mas negativamente ($p=0,04$). Observou-se também que a percepção subjetiva de esforço registrada no segundo limiar ventilatório foi reduzida significativamente pelo fármaco ($p=0,01$), porém a uma mesma intensidade fisiológica (fração do $VO_{2\text{máx}}$ utilizado neste ponto) a velocidade de corrida, FC e VE foram impactadas negativamente pelo fármaco ($p=0,01$; 0,05 e 0,02 respectivamente). Supomos que a inibição não seletiva da cicloxigenase é potencialmente capaz de induzir efeitos secundários sobre o sistema

cardiovascular como efeito cronotrópico negativo (TAKAYAMA et al., 2005) e redução da vasodilatação em tecidos com maior atividade como o músculo esquelético durante o exercício (BRADFORD et al., 2007; SCHARAGE et al., 2004). Considerando que o desempenho em exercícios de média e longa duração possui, em parte, dependência do $VO_{2máx}$, a redução desta variável possivelmente tenha contrabalançado o efeito positivo analgésico auferido pelo AINE. Em nível submáximo, mesmo que a percepção subjetiva de esforço tenha sido reduzida, as demais variáveis observadas possivelmente tenham sido contaminadas pelos mesmos mecanismos que afetaram o consumo máximo de oxigênio no domínio severo de exercício. A partir desses resultados, não se pode atribuir ao AINE Ibuprofeno efeito positivo sobre o desempenho de sujeitos saudáveis e condicionados submetidos a teste progressivo máximo de corrida. Muito antes pelo contrário, nestas condições, pode-se impactar negativamente a capacidade máxima e submáxima de exercício.

Outra hipótese testada no presente estudo foi o possível efeito do uso profilático do AINE sobre a perda de rendimento de sujeitos com dano músculo-esquelético e dor local referida (CORRIGAN e KAZLAUSKAS, 2003). Para isto 20 sujeitos jovens saudáveis e condicionados em corridas de média duração ($18,8 \pm 0,5$ anos; $VO_{2máx} 55,5 \pm 5,9 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) foram submetidos a dois testes de corrida em esteira rolante para determinar o tempo limite para exaustão na velocidade referente ao segundo limiar ventilatório (t_{lim}), sendo um (controle) realizado 48h antes e o outro (com intervenção farmacológica – 1,2g de Ibuprofeno) 48h após indução de dano muscular em extensores e flexores de joelho. Observou-se, no momento do segundo teste que a dor referida nos músculos exercitados estava significativamente aumentada. O tempo limite de exaustão foi impactado negativamente pelo dano e/ou dor muscular induzida ($p \leq 0,01$), sem qualquer efeito positivo observado pela ação do fármaco ($p = 0,55$ para interação), indicando incapacidade do fármaco em reduzir o impacto da dor sobre o desempenho. Talvez, repercussões mecânicas sobre o sistema músculo-esquelético decorrentes do exercício isoscínético realizado, tais como danificação de estrutura conjuntivas em paralelo e em série (redução da efetividade do ciclo estiramento-encurtamento) e ruptura de células musculares com redução da força

contrátil, tenham sido mais importantes na tomada de decisão para o término do exercício do que a própria dor.

A fim de verificar o efeito do fármaco sobre o desempenho, a filtração glomerular e a integridade músculo-esquelética de corredores experientes em condições mimetizadas de competição, 14 sujeitos ($30,7 \pm 5,4$ anos, $63,9 \pm 6,7$ kg, $172,6 \pm 7,9$ cm e $63,2 \pm 5,4$ ml.kg⁻¹.min⁻¹) realizaram duas provas simuladas de 10 km (administração de Ibuprofeno – PSI – e com administração de placebo – PSP) mensurando, além do desempenho, a filtração glomerular, a desidratação, os níveis sanguíneos de creatina kinase, mioglobina, hematócrito. Nossos resultados identificaram efeito negativo do AINE sobre o tempo total de prova ($p=0,02$), com redução importante da função renal em ambas as provas simuladas quando comparado com a FG em condições de repouso ($p<0,01$), porém sem efeito importante do Ibuprofeno sobre esta variável ($p=0,23$). A comparação entre as situações dos valores máximos e variação da atividade sérica de CK e MB ($p=0,37$; $0,89$; $0,25$ e $0,17$ respectivamente), indicam que o AINE não foi eficaz em minimizar o impacto do exercício sobre a integridade muscular. Este estudo ratifica os achados do Estudo 2 no que se refere ao efeito deletério do fármaco sobre o desempenho em exercício de endurance. Não foi confirmada a possibilidade de eficácia do fármaco na redução da magnitude de dano muscular causado pelo exercício. E, por fim, sugerimos que o uso profilático de Ibuprofeno dentro dos padrões posológicos quantitativos recomendados, em ambientes sem índices elevados de estresse térmico, por sujeitos que não apresentem comprometimento renal e hepático prévio e estando suficientemente hidratado, não ofereça risco de acometimento de insuficiência renal aguda (redução da filtração glomerular) em condições de exercício de endurance.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo chega às seguintes conclusões:

- a) Um grande número de atletas usuários de AINE utiliza-o profilaticamente em situações de competição;
- b) Modalidades em que o vencedor é declarado em atuação única ou em pouquíssimas fases (maratona, ciclismo, atletismo, natação, etc.) também apresentam maior uso de AINE em situação de competição;
- c) Corredores especialistas em provas de endurance podem ter o consumo máximo de oxigênio afetado negativamente pela administração profilática de 1,2g Ibuprofeno previamente a teste progressivo de corrida em esteira rolante;
- d) Apesar da percepção subjetiva de esforço em nível de segundo limiar ventilatório ser positivamente afetada pela administração profilática de 1,2g de Ibuprofeno, o desempenho (velocidade associada) pode ser reduzido por efeito do fármaco;

- e) A administração profilática de 1,2g do antiinflamatório Ibuprofeno não foi capaz de minimizar o efeito deletério do dano muscular sobre o desempenho de corredores condicionados e saudáveis com dano músculo-esquelético e dor local induzidos;
- f) O uso profilático de Ibuprofeno em dose única oral (1,2g) interfere negativamente no desempenho (prova simulada de 10 km na pista de atletismo).
- g) Na mesma situação de exercício anterior, o fármaco não reduziu significativamente a filtração glomerular quando comparado com a situação Placebo;
- h) Ainda na situação anterior, o fármaco não reduziu os níveis máximos sanguíneos de CK e MB e também a variação pré-pós exercício, indicando a incapacidade da estratégia farmacológica adotada em reduzir o impacto da corrida de fundo sobre a integridade músculo-esquelética.

O processo persecutório desencadeado por esta tese doutoral não encontrou subsídios suficientes para **sugerir** a inclusão do antiinflamatório não esteróide **Ibuprofeno** (nas situações de estudo) na lista anual de fármacos proibidos pela Agência Mundial Anti-Doping (*World Anti-Doping Agency – WADA*) a partir do Código Anti-Doping publicado anualmente pela mesma Agência.

Encorajamos a realização de mais estudos envolvendo Ibuprofeno e exercícios de endurance utilizando-se maiores dosagens e administração prévia por maiores períodos para garantir uma maior distribuição do fármaco. Sugerimos também que a associação simultânea de AINES ou a outros analgésicos sejam também investigada nestas condições de exercício.

Nossos dados também servem de alerta a treinadores, atletas e comissão médica envolvidos com modalidades de endurance, para o possível impacto negativo que este fármaco por causar sobre o desempenho.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, S. B.; WEISSMANN, G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Arthritis Rheum.** v. 32, p.1–9, 1989.

ALARANTA A, et al. Use of prescription drugs in athletes. **Sports Med.** v. 38, p. 449-63, 2008.

ALARANTA, A.; ALARANTA, H.; HELIÖVAARA, M., et. al. Ample use of physician-prescribed medications in finnish elite athletes. **Int J Sports Med.** v. 27, p. 919–925, 2006.

ALI, H.; HARIBABU, B.; RICHARDSON, R. M.; SNYDERMAN, R. Mechanisms of inflammation and leukocyte activation. **Med Clin North Am.** v. 81, p. 1-28, 1997.

ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Brain Research.** v. 1000, p. 40-56, 2004.

ALMEKINDERS, L.C. Anti-Inflammatory treatment of muscular injuries in sport: an update of recent studies. **Sports Med.** v. 28 (6), p. 383-388, dec. 1999.

AMANN, M., PROCTOR, L. T., SEBRANEK, J. J., PEGELOW, D. F., DEMPSEY, J.A. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. **J Physiol.** v. 587 p. 271–283, 2009.

ANSLEY, L.; MARVIN, G.; SHARMA, A.; KENDALL, M. J.; JONES, D. A.; BRIDGE, M. W. The Effects of Head Cooling on Endurance and Neuroendocrine Responses to Exercise in Warm Conditions. **Physiol. Res.** v. 57, p. 863-872, 2008.

ARAUJO, L. F.; SOEIRO, A. M.; FERNANDES, J. L.; JÚNIOR, C. V. S. Eventos cardiovasculares: Um efeito de classe dos inibidores de COX-2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 85, p. 222-229, 2005.

ARIMA, S.; ENDO, Y.; YAOITA, et al. Possible role of P-450 metabolite of arachidonic acid in vasodilator mechanism of angiotensin II type 2 receptor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. **J Clin Invest.** v.100, p. 2816, 1997.

ARMSTRONG, R. B. Mechanisms of exercise induced delayed onset muscular soreness: a brief review. **Med Sci Sports Exerc.** v. 6, p. 529-538, 1984.

BASSET, F. A.; CHOUINARD, R.; BOULAY, M. R. Training profile counts for time-to-exhaustion performance. **Canadian Journal of Applied Physiology.** v. 28, p. 654-666, 2003.

BASSETT, S. A. L.; HOWLEY, E. T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determination of endurance performance. **Med Sci Sports Exerc.** v. 32, p. 70-84, 2000.

BILLAT, L. V.; KORALSZTEIN, J. P. Significance of the velocity at VO_{2max} and time to exhaustion at this velocity, **Sports Med.** v. 22(2), p. 90-108, 1996.

BILLAT, V. L.; SIRVENT, P. P. G.; KORALSZTEIN, J. P.; MERCIER, J. The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science. **Sports Med.** v. 33, p. 407-426, 2003.

BLATHEN D., BULLOCK W., NUTTALL C. et al. A study of renal biopsies of light electron and immunofluorescence microscopy. **Clinical Nephrology.** v. 9, p. 103-106, 1978.

BOMBARDIER, C., et. al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.** v. 343, p. 1520-8, 2000.

BORG, G. **Escala de Borg para dor e o esforço percebido.** São Paulo: Manole, 2000.

BRAAM, B.; KOOMANS, H. A. Renal responses to antagonism of the renin-angiotensin system. **Curr Opin Nephrol Hypertens.** v. 5, p. 89, 1996.

BRADFORD, C. D.; COTTER, J. D.; THORBURN, M. S.; WALKER, R. J.; GERRARD, D. F. Exercise can be pyrogenic in humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v. 292, p. 143–149, 2007.

BRAUN, J. L. F.; BRAUN, L. Dor Aguda. **Dor diagnóstico e tratamento**. v. 1, p. 03-14, 2004.

CALABRESE, L. H.; ROONEY, T. W. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in sports. **Physician Sportsmed**. v. 14, p. 89-97, 1986.

CARVALHO, W. A. Mecanismos de ação de fármacos antiinflamatórias não-esteroidais. II. Ações analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas. **F Med**. v. 100, p. 111-122, 1990b.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; SANTOS, F. R. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Rev Bras Anesthesiol**. v. 54, p. 448-64, 2004.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; DAI, H.; ROOS, K. L.; EVANSON, N. K.; TOMSIK, J.; ELTON, T. S.; SIMMONS, D. L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proc Natl Acad Sci**. v. 99, p. 13926-13931, 2002.

CHANTLER, C.; BARRATT T. M. Estimation of Glomerular Filtration Rate from Plasma Clearance of 51-Chromium Edetic Acid. **Archives of Disease in Childhood**. v. 47, p. 613-617, 1972.

CHEUNG, E. V. V.; TIDBALL, J. G. Administration of the non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen increases macrophage concentrations but reduces necrosis during modified muscle use. **Inflamm Res**. v. 52, p. 170-176, 2003.

CLARKSON P. M.; KEARNS, A. K.; ROUZIER, P.; RUBIN, R.; THOMPSON, P. D.; Serum Creatine Kinase Levels and Renal Function Measures in Exertional Muscle Damage. **Med Sci Sport Exerc**. v. 38, n. 4, p. 623-627, 2006.

CLARKSON, P. M. Exertional Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure in Marathon Runners. **Sports Med**. v. 37, p. 341-363, 2007.

CLARKSON, P. M.; HUBAL, M. J. Exercise-induced muscle damage in humans. **Am J Phys Med Rehabil**. v. 81, p. S52-S69, 2002.

CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA**, v. 284, p. 1247-1255, 2000.

CLOMIUS M. H.; DRESKORAN K.; ZEIT G.; et al. Renal graft evaluation with pertechnetate and I-131 Hippuran. A comparative clinical study. **Journal Nuclear Medicine**. v. 20, p. 1029-1037, 1979.

CONNOLLY, D. A. J.; SAYERS, S. P.; McHUGH, M. P. Treatment and prevention of delayed onset muscle soreness. **J Strength Cond Research**. v. 17 (1), p. 197-208, 2003.

COOK, D. B.; O'CONNOR, P. J.; OLIVER, S. E.; et al. Sex differences in naturally occurring leg muscle pain and exertion during maximal cycle ergometry. **Int J Neurosci**. v. 95, p. 183-202, 1998.

CORRIGAN, B.; KAZLAUSKAS, R. Medication use in athletes selected for doping control at the Sydney Olympics (2000). **Clin J Sport Med**. v. 13, p. 33-40, 2003.

COSCA, D. D.; NAVAIZO, F. Common problems in endurance athletes. **Am Fam Physician**. v. 76, p. 237-44, 2007.

DA SILVA, E.R., DE ROSE, E.H., RIBEIRO, J.P., SAMPEDRO, L.B., DEVOS, D.V., FERREIRA, A.O., KRUEL, L.F. The Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nsaid) In the Xvth Pan-American Games - Rio de Janeiro 2007. **Br J Sports Med**. 2009 Dec 2. [Epub ahead of print]

DE ROSE, E. H.; FEDER, M. G.; PEDROSO, P. R. E.; GUIMARÃES, A. Z. Uso referido de medicamentos e suplementos alimentares nos atletas selecionados para controle de doping nos Jogos Sul-Americanos. **Rev Bras Med Esporte**.v. 12, p. 239-242, 2006.

DE ROSE, E. H.; NETO, F. R. A.; MOREAU, R. L. M.; CASTRO, R. R. T. Controle antidoping no Brasil: resultados do ano de 2003 e atividades de prevenção. **Rev Bras Med Esporte**. v. 10, p. 289-293, 2004.

DENADAI, B. S.; MARCELO, J. O.; GRECO, C. C.; MELLO, M. T. Interval training at 95% and 100% of the velocity at VO₂ max: effects on aerobic physiological indexes and running performance. **Appl. Physiol. Nutr. Metab**. v. 31, p. 737–743, 2006.

DONELLY, A. E.; MAUGHAN, R. J.; WHITING, P. H. Effects of ibuprofen on exercise-induced muscle soreness and indices of muscle damage. **British Journal of Sports Med**. v. 24(3), p. 191-5, Sep 1990.

DOUGLAS, C. R. R. Tratado de fisiologia aplicado às ciências médicas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 6^a. ed., 2006.

DUBOIS, R. N. et al. Cyclooxygenase in biology and disease. **FASEB J**. v. 12, p. 1063-1073, 1998.

DUMKE, C. L.; NIEMAN, D. C.; OLEY, K; et al. Ibuprofen does not affect serum electrolyte concentrations after an ultradistance run. **Br J Sports Med**. v. 41, p. 492-96, 2007.

EHRlich, G. Spinal Pain – a major unclassified disability. **American College of Rheumatology**. v. 1, p. 02-03, 2001.

FARQUHAR, W. B.; MORGAN, A. L.; ZAMBRASKI, E. J.; et al. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. **J. Appl. Physio.** v. 86(2), p. 598-604, 1999.

FARQUHAR, W. B.; KENNEY, W. L. Age and renal prostaglandin inhibition during exercise and heat stress. **J Appl Physiol.** v. 86, p. 1936-1943, 1999a.

FISK, D. S.; JOHNSON, J. S. Resolving inflammation in active patients. **Physician. Sports Med.** v. 21, p. 55-63, 1993.

FITZGERALD, G. A. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. **Lancet.** v. 361, p. 542-544, 2003.

FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **N Engl J Med.** v. 345, p. 433-442, 2001.

FLORENCE, S.; WEIR, J. P. Relationship of critical velocity to marathon running performance. **Eur J Appl Physiol.** v. 75, p. 274-278, 1997.

FLOWER, R. J. The development of cox2 Inhibitors. **Nature Reviews.** v. 2, p. 179-191, 2003.

FRENETTE, J.; CAI, B.; TIDBALL, J. G. Complement activation promotes muscle inflammation during modified muscle use. **Amer J Pathol.** v. 156, p. 2103-2110, 2000.

FRÖLICH, J. C. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. **Tips.** v. 18, p. 30-34, 1997.

GARCIN, M.; HEMARD, M.; BILLAT, V.; et al. Influence of Acetaminophen consumption on perceived exertion at the lactate concentration threshold. **Perceptual and Motor Skills.** v. 101, p. 675-83, 2005.

GARCIN, M.; VANDEWALE, H.; MONOD, L. A new rating scale of perceived exertion based on subjective estimation of exhaustion time: a preliminary study. **Int J Sports Med.** v. 20, p. 40-43, 1999.

GASKILL, S. E.; RUBY, B. C. WALKER, A. J.; SANCHEZ, O. A.; SERFASS, R. C.; LEON, A. S. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. **Med Sci Sports Exerc.** v. 33, p. 1841-1848, 2001.

GAZEAU, F.; KORALSZTEIN, J. P.; BILLAT, V. Biomechanical events in the time to exhaustion at maximum aerobic speed. **Archives of Physiology and Biochemistry.** v. 105(6), p. 583-590, 1997.

GORSKI, T.; CADORE, E. L.; PINTO, S. S.; et al. Use of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in triathletes: prevalence, level of awareness, and reasons for use. **Br. J. Sports Med.** published online 6 Aug 2009.

GREEN, G. A. Understanding NSAIDs: From aspirin to COX-2. **Clinical Cornerstone**. v. 3, p. 50-59, 2001.

GULICK, D. T.; KIMURA, I. F.; SITLER, M.; PAOLONE, A.; KELLY, J. D. Various Treatment Techniques on Signs and Symptoms of Delayed Onset Muscle Soreness. **Journal of Athletic Training**. v. 31, p. 145-152, 1996.

GUSMÃO, L., GALVÃO, J., POSSANTE, M. A resposta do rim ao esforço físico. **Rev Port Nefro Hipert** v. 17, p.73-80, 2003.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C.; JACKSON, T. E. et al. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. **Am J Physiol**. v. 233, p. 366, 1977.
HAMMERSCHMIDT, D. E.; FLYNN, P. J.; COPPO, P. A.; SKUBITZ, K. M.; JACOB, H. S. Synergy among agents inhibiting granulocyte aggregation. **Inflammation**. v. 6, p. 169–76, 1982.

HARDMAN, J. G.; GILMAN, A. G.; LIMBIRD, L. E.; GOODMAN, L. S. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. New York: McGraw-Hill, 2006.

HASSON, S. M.; DANIELS, J. C.; DIVINE, J. G.; NIEBUHR, B. R.; RICHMOND, S.; STEIN, P. G.; WILLIAMS, J. H. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance: a preliminary investigation. **Med Sci Sports Exerc**. v. 25, p. 9-17, 1993.

HAWKEY, C.; LAINE, L.; SIMON, T.; BEAULIEU, A.; MALDONADO-COCCO, J.; ACEVEDO, E.; SHAHANE, A.; QUAN, H.; BOLOGNESE, J.; MORTENSEN, E. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Arthritis & Rheumatism**. v. 43 (2), p. 370–377, Feb 2000.

HERTEL, J. The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute soft tissue injuries. **Journal of Athletic Training**, v. 32, p. 350-358, 1997.

HEYWARD, V. H. **Avaliação física e prescrição de exercício, técnicas avançadas**. 4ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2004.

HIPPISLEY-COX, J.; COUPLAND, C.; LOGAN, R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. **BMJ**. v. 331, p. 1310-1316, 2005.

HO, S.; ARINA, S.; REN, Y. J. et al. Endothelin-derived re-laxing factor/nitric oxide modalities angiotensin II action in the isolated microperfused afferent but not efferent arteriole. **J Clin Invest**. v. 91, p. 2012, 1993.

HOUGLUM, J. E. Pharmacologic considerations in the treatment of injured athletes with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **J Athletic Train.** v. 33, p. 259-63, 1998.

HOUGLUM, P. A. Soft tissue healing and its impact on rehabilitation. **J Sport Rehab.** v. 1, p. 19-39, 1992.

HOWLEY, E. T. VO_{2max} and the Plateau - Needed or Not? **Med Sci Sports Exerc.** v. 39, n.1, p. 101-102, Jan 2007.

HUANG, S. H.; JOHNSON, K.; PIPE, A. L. The use of dietary supplements and medications by canadian athletes at the atlanta and sydney olympic games. **Clin J Sport Med.** v. 16, p. 27-33, 2006.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **Br J Nutr.** v. 40, p. 497-503, 1978.

JÄRVINEN, T. A. H.; JÄRVINEN, T. L. N.; KÄÄRIÄINEN, M.; KALIMO, H.; JÄRVINEN, M. Muscle Injuries, Biology and Treatment. **The American Journal of Sports Medicine.** v. 33, p. 744-764, 2005.

JONES, G. R.; NEWHOUSE I. Sport-related hematuria: A review. **Clin J Sport Med.** v. 7, p.119-25, 1997.

JOUZEAU, J. Y.; TERLAIN, B.; ABID, A.; NÉDÉLEC, E.; NETTER, P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Drugs.** v. 53, p. 563-582, 1997.

KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. **Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos.** Porto Alegre: Artmed, 2^a Ed., 2003.

KATZ, W. A.; ROTHENBERG, R. The Nature of Pain: Pathophysiology. **Journal of Clinical Rheumatology.** v. 11, p. 11-15, 2005.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 9^a Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 43(4), p.257-264, 2007.

KOESTER, M. C. An overview of the physiology and pharmacology of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **J Athl Train.** v. 28, p. 252-259, 1993.

KUJAMALA, U. M.; SARNA, S.; KAPRIO, J. Use of medications and dietary supplements in latter years among male former top-level athletes. **Arch Intern Med.** v. 163, p. 1064-1068, 2003.

KULKARNI, S. K.; JAIN, N. K.; SINGH, A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. **Methods Find Exp Clin Pharmacol.** v. 22, p. 291-298, 2000.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não-esteroidais inibidores da Ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Rev Bras Anesthesiol.** v. 52, p. 498-512, 2002.

LEADBETTER, W. B. Anti-inflammatory therapy in sports injury: the role of nonsteroidal drugs and corticosteroid injection. **Clin Sports Med.** v. 14, p. 353-410, 1995.

LIDDLE, S. D.; BAXTER, D.; GRACEY, J. H. Exercise and chronic low back pain: what works? **Pain.** v. 107, p. 176-190, 2004.

LINDINGER, M., KOWALCHUK, J. M., HEIGENHAUSER, G. J. F. Applying physicochemical principles to skeletal muscle acid-base status. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** v. 289; p. R891-R894, 2005.

LIPPI, G.; FRANCHINI, M.; GUIDI, G. C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in athletes. **Br J Sports Med,** v. 40, p. 661-663, 2006.

LORENZINI, C.; MOREIRA, L. B.; FERREIRA, M. B. C. Efficacy of ropivacaine compared with ropivacaine plus sufentanil for postoperative analgesia after major knee surgery. **Anaesthesia.** v. 57, p. 424-428, 2002.

LUCIA, A.; ESTEVE-LANAO, J.; OLIVÁN, J.; GÓMEZ-GALLEGO, F.; SAN JUAN, A. F.; SANTIAGO, C.; PÉREZ, M.; CHAMORRO-VIÑA, C.; FOSTER, C. Physiological characteristics of the best Eritrean runners-exceptional running economy. **Appl Physiol Nutr Metab.** v. 31, p. 530-40, 2006.

LUO, X.; PIETROBON, R.; CURTIS, L. H., et. al. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants for back pain in the United States. **SPINE.** v. 29, p. 531-537, 2004.

MacDONALD, T. M.; WEI, L. Effect of Ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. **Lancet.** v. 361, p. 573-74, 2003.

MACSEARRAIGH, E. T.; KALLMEYER, J. C.; SCHIFF, H. B. Acute renal failure in marathon runners. **Nephron.** v. 24, p. 236-40, 1979.

MALMSTON, C. L. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes in inflammation. **Am J Med.** v. 80, p. 11-17, 1986.

MARTIN, N. A.; ZOELLER, R. F.; ROBERTSON, R. J.; LEPHART, S. M. The Comparative Effects of Sports Massage, Active Recovery, and Rest in Promoting Blood Lactate Clearance After Supramaximal Leg Exercise. **Journal of Athletic Training.** v. 33, p. 30-35, 1998.

MARVIN, G.; SHARMA, A.; ASTON, W.; FIELD, C.; KENDALL, M. J.; JONES, D. A. The effects of buspirone on perceived exertion and time to fatigue in man. **Exp Physiol**. v. 82, p. 1057-1060, 1997.

McANULTY, S. R.; OWENS, J. T.; MCANULTY, L. S.; NIEMAN, D. C.; MORROW, J. D.; DUMKE, C. L.; MILNE, G. L. Ibuprofen use during extreme exercise: effects on oxidative stress and PGE2. **Med Sci Sports Exerc**. v. 39, p. 1075-1079, 2007.

McHUGH, M. P.; CONNOLLY, D. A. J.; ESTON, R. G.; GLEIM, G. W. Exercise-induced muscle damage and potential mechanisms for the repeated bout effect. **Sports Med**, v. 27, p. 158-170, 1999.

McKEAN, K. A.; MANSON, N. A.; STANISH, W. D. Musculoskeletal injury in the masters runners. **Clin J Sport Med**. v. 16, p. 149-154, 2006.

MEHALLO, C. J.; DREZNER, J. A.; BYTOMSKI, J. R. Practical Management: Nonsteroidal Antiinflammatory Drug (NSAID) Use in Athletic Injuries. **Clinical Journal of Sport Medicine**. v. 16, n. 2, p. 170-174, Mar 2006.

MITCHELL, J. A.; AKARASEREENONT, P.; THIEMERMANN, C.; FLOWER, R. J.; VANE, J. R. Selectivity of nonsteroid anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proc Nat Acad Sci**. v. 90, p. 11693-11697, 1993.

MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise. **Med Sci Sports Exerc**. v. 22, p. 141-54, 1990.

MOTTRAM, D.; CHESTER, N.; ATKINSON, G.; et al. Athletes' Knowledge and Views on OTC Medication. **Int J Sports Med**. v. 29, p. 851-855, 2008.

MUKHERJEE, D.; NISSEN, S. E.; TOPOL, E. J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. **JAMA**, v. 286, p. 954-959, 2001.

NEWHAM, D. J.; MCPHAIL, J. G.; MILLS, K. R.; EDWARDS, R. H. T. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. **J Neurol Sci**. v. 61, p. 109-22, 1983.

NIEMAN, D. C.; DUMKE, C. L.; HENSON, D. A.; MCANULTY, S. R.; GROSS, S. J.; LIND, R. H. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. **Brain, Behavior and Immunity**. v. 19, p. 398-403, 2005.

NIEMAN, D. C.; HENSON, D. A.; DUMKE, C. L.; et al. Ibuprofen use, endotoxemia, inflammation, and plasma cytokines during ultramarathon competition. **Brain, Behavior and Immunity**. v. 20, p. 578-84, 2006.

NOAKES, T. D. , GIBSON, S.C. Logical limitations to the "catastrophe" models of fatigue during exercise in humans. **Br J Sports Med** v.38 p 648-649, 2004.

NOAKES, T. D. Physiological models to understand exercise fatigue and the adaptations that predict or enhance athletic performance. **Scand J Med Sci Sports**. v. 10, p. 123-145, 2000.

NOAKES, T. D.; MYBURGH, K. H.; SCHALL, R. Peak treadmill running velocity during the VO₂max test predicts running performance. **J. Sports Sci**. v. 8, p. 35-45, 1990.

OSTROWSKI, K.; ROHDE, T.; ASP, S.; SCHJERLING, P.; PEDERSEN, B. K. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. **Journal of Physiology**. v. 515, n. 1, p. 287-291, 1999.

PANTOJA, P.D.; ALBERTON, C.L.; PILLA, C.; VENDRUSCULO, A.P.; KRUEL, L. F. M. Effect of resistive exercise on muscle damage in water and on land. **J Strength Cond Res**. v. 23(3), p. 1051-1054, 2009.

PASCHALIS, V. K.; BALZPOULOS, V.; MOUGLOS, V.; JAMURTAS, A. Z.; THEOHARIS, V. The effects of muscle damage on running economy in healthy males. **Int J Sports Med**. v. 26, p. 827-31, 2005.

PEPPER et al. The accuracy of the critical velocity test for predicting time to exhaustion during treadmill running. **Int J Sports Med**. v. 13, 121-124, 1992.

PETERSON, J. M.; TRAPPE, T. A.; MYLONA, E.; WHITE, F.; LAMBERT, C. P.; EVANS, W. J.; PIZZA, F. X. Ibuprofen and Acetaminophen: Effect on Muscle Inflammation after Eccentric Exercise. **Med Sci Sports Exerc**. v. 35, p. 892-896, 2003.

POORTMANS, J. R.; VANDERSTRAETEN, J. Kidney function during exercise in healthy and diseased humans. **Sports Med**. v.18, p. 419-437, 1994.

PROSKE, U.; MORGAN, D. L. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. **J Physiol**. v. 537, p. 333-345, 2001.

RAHNAMA, N.; RAHMANI-NIA, F.; EBRAHIM, K.; The isolated and combined effects of selected physical activity and ibuprofen on delayed-onset muscle soreness. **Journal of Sports Sciences**. v. 23, p. 843-850, 2005.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v. 287, p. 502-516, 2004.

ROSA, N. G.; SILVA, G.; TEIXEIRA, A.; RODRIGUES, F.; ARAÚJO, J. A. Rabdomiólise. **Acta Méd Port**. v. 18, p. 271-282, 2005.

SÁDABA, B., CAMPANERO, M. A., MUÑOZ-JUAREZ, M. J., GIL-ALDEA, I. GARCÍA-QUETGLAS, E., ESTERAS, A., AZANZA, J. R. A comparative study of the pharmacokinetics of ibuprofen arginate versus dexibuprofen in healthy volunteers. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 62, p. 849-854, 2006.

SAPIRSTEIN, L.A., VIDT, D.G., MANDEL, M.J., HANUSEK, G. Volumes of Distribution and Clearances of Intravenously Injected Creatinine in the Dog. **Am J Physiol.** v. 181(2), p. 330-336, 1955.

SAUNDERS, L. R. Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide and trinterene. **J Am Soc Nephrol.** v. 5, p. 2020-3, 1995.

SAWYNOK, J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. **Pharmacol Rev.** v. 55, p. 1-20, 2003.

SAYERS, S. P.; KNIGHT, C. A.; CLARKSON, P. M.; VAN-WEGEN, F. H.; KAMEN G. Effect of ketoprofen on muscle function and sEMG activity after eccentric exercise. **Med Sci Sports Exerc.** v. 33, n. 5, p. 702-710, 2001.

SAYERS, S. P.; CLARKSON, P. M. Exercise-induced rhabdomyolysis. **Curr Sports Med Rep.** v. 1, p. 59-60, 2002.

SCHARAGE, W. G., JOYNER, M.J., DINENNO, F.A. Local inhibition of nitric oxide and prostaglandins independently reduces forearm exercise hyperaemia in humans. **J Physiol,** v. 557, p. 599-611, 2004.

SCHNEIDER, F.; MEZIANI, F.; CHARTIER, C.; ALT, M.; JAEGER, A. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. **Lancet.** v. 359, p. 852-853, 2002.

SCOTT, A.; KHAN, K. M.; ROBERTS, C. R.; COOK, J. L.; DURONIO, V. What do we mean by the term "inflammation"? A contemporary basic science update for sports medicine. **Br J Sports Med.** v. 38, p. 372-380, 2004.

SGHERZA, A. L.; AXEN, K.; FAIN, R.; HOFFMAN, R. S.; DUNBAR, C. C.; HAAS, F. Effect of naloxone on perceived exertion and exercise capacity during maximal cycle ergometry. **J Appl Physiol.** v. 93, p. 2023-2028, 2002.

SILVERSTEIN, F. E.; FAICH, G.; GOLDSTEIN, J. L.; SIMON, L. S.; PINCUS, T.; WHELTON, A.; MAKUCH, R.; EISEN, G.; AGRAWAL, N.; STENSON, W. F.; BURR, A. M.; ZHAO, W. W.; KENT, J. D.; LEFKOWITH, J. B.; VERBURG, K. M.; GEIS, G. S. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA.** v. 284, p. 1247-1255, 2000.

SMITH, C. G.; JONES, A. M. The relationship between critical velocity, maximal lactate steady-state velocity and lactate turn point in runners. **Eur J Appl Physiol.** v. 85, p. 19-26, 2001.

SOLTOW, Q. A.; BETTERS, J. L.; SELLMAN, J. E.; LIRA, V. A.; LONG, J. H. D. E.; CRISWELL, D. S. Ibuprofen Inhibits Skeletal Muscle Hypertrophy in Rats. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 38, p. 840-846, 2006.

STEBBINS, C. L.; SYMONS, J. D. Vasopressin contributes to the cardiovascular response to dynamic exercise. **Am J Physiol.** v. 264, p.1701-7, 1993.

TAIOLI, E. Use of permitted drugs in Italian professional soccer players. **Br. J. Sports Med.** v. 41, p. 439-441, 2007.

TAKAYAMA K, YUHKI KI ONO K, FUJINO T, HARA A, YAMADA T, KURIYAMA S, KARIBE H, OKADA Y, TAKAHATA O, TANIGUCHI T, IIJIMA T, IWASAKI, NARUMIYA S, AND USHIKUBI F. Thromboxane A2 and prostaglandin F2[alpha] mediate inflammatory tachycardia. **Nat Med.** v. 11, p. 562–566, 2005.

TEIXEIRA, M. J.; BIELA, L.; TEIXEIRA, W. G. J.; ANDRADE, D. C. A. Tratamento farmacológico da dor músculo-esquelética. **Rev. Med.** (São Paulo). v. 80, p.179-244, 2001.

TIDGREN, B.; HJEMDALH, P.; THEODORSON, E.; NUSSBERGER, J. Renal neurohumoral and vascular responses to dynamic exercise in humans. **J Appl Physiol.** v.70, p. 2279-86, 1991.

TORTLAND, P. D. Sports injuries and nonsteroidal anti-inflammatory drug (AINE) use. **Sports Med.** p. 1-8, 2007.

TOTO, R. D.; ANDERSON, S. A.; BROWN-CARTWRIGHT, D.; KOKKO, J. P.; BRATER, D. C.. Effects of acute and chronic dosing of NSAID in patients with renal insufficiency. **Kidney Int.** v. 30, p. 760-768, 1986.

TOUMI, H., BEST, T. M. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? **Br. J. Sports Med.** v. 37, p.284-286, 2003.

TOUMI, H.; BEST, T. M. The inflammatory response: friend or enemy for muscle injury? **Br. J. Sports Med.** v. 37, p. 284-286, 2003.

TRAPPE, T. A.; FLUCKEY, J. D.; WHITE, F.; LAMBERT, C. P.; EVANS, W. J. Skeletal Muscle PGF2 and PGE2 in Response to Eccentric Resistance Exercise: Influence of Ibuprofen and Acetaminophen. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** v. 86, p. 5067–5070, 2001a.

TRAPPE, T. A.; WHITE, F.; LAMBERT, C. P.; CESAR, D.; HELLERSTEIN, M.; EVANS, W. J. Effect of ibuprofen and acetaminophen on postexercise muscle protein synthesis. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** v. 282, p. 551-556, 2001b.

TRICOLI, W. Mecanismos envolvidos na etiologia da dor muscular tardia. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.** v. 9, p. 39-44, 2001.

TROCÓNIZ, I. F.; ARMENTEROS, S.; PLANELLES, M. V.; BENÍTEZ, J.; CALVO, R.; DOMÍNGUEZ, R. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling of the Antipyretic Effect of Two Oral Formulations of Ibuprofen. **Clin Pharmacokinet Jun.** v. 38 (6), p. 505-518, 2000.

TSCHOLL, P.M. et al. The use of medication and nutritional supplements during FIFA World Cups™ 2002 and 2006. **Br J Sports Med.** v. 42, p. 725-730, 2007.

TSITSIMPIKOU, C., TSIOKANOS, A., TSAROUHAS, K., SCHAMASCH, P., FITCH, K.D., VALASIADIS, D., JAMURTAS, A. et al. Medication Use by Athletes at the Athens 2004 Summer Olympic Games. **Clinical Journal of Sport Medicine.** v. 19, p. 33-38, 2009.

ULINSKI, T.; GUIGONIS, V.; DUNAN, O.; BASMAN, A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Eur J Pediatr.** v. 163, p. 148-50, 2004.

VALE, N. B. Analgesia Adjuvante e Alternativa. **Rev Bras Anesthesiol.** v. 56, p. 530-555, 2006.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. The mechanism of action of aspirin. **Thrombosis Research.** v. 110, p. 255-258, 2003.

VANHEEST, J. L.; STOPPANI, J.; SCHEETT, T. P.; COLLINS, V.; ROTI, M.; ANDERSON, J.; ALLEN, G. J.; HOFFMAN, J.; KRAEMER, W. J.; MARESH, C. M. Effects of Ibuprofen and Vicoprofen® on Physical Performance After Exercise-Induced Muscle Damage. **Journal of Sport Rehabilitation.** v. 11, p. 224-234, 2002.

VILA, R.; MENDES, G. D.; OLIVEIRA, C. H.; GALVINAS, P.; GRAUDENZ, G. S.; BARRIENTOS-ASTIGARRAGA, R. E. Estudo farmacocinético comparativo entre duas formulações de ibuprofeno: ibuprofeno suspensão oral 20 mg/mL versus ibuprofeno suspensão gotas 50 mg/mL. Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?id_materia=2328&fase=imprime>. Acesso em 10/05/2007.

WADA, 2003. Word Antidoping Code. Disponível em: <<http://www.wada-ama.org/en/dynamic.ch2?pageCategory.id=250>>. Acesso em 3/10/2007.

WADA, 2006. The 2006 prohibited list. International Standard. Disponível em: <http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2006_list.pdf>.

WADA. Copenhagen Declaration on Antidoping in Sport, 2008. Disponível em: <<http://www.wada-ama.org/en/dynamic.ch2?pageCategory.id=390>>. Acesso em: 17/04/2008.

WADA. The 2009 prohibited list. Internacional standard. Disponível em: <http://www.wada_ama.org/rtecontent/document/2009_Prohibited_List_ENG_Final_20_Sept_08.pdf>. Acesso em: 25/10/2009.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteroidais: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. **Boletim. OPAS/OSM.** v. 2, 2005.

WARDEM, S. J. Cyclo-Oxygenase inhibitors: Beneficial or detrimental for athletes with acute musculoskeletal injuries? **Sports Med.** v. 35, p. 271-283, 2005.

WHARAM, P. C.; SPEEDY, D. B.; NOAKES, T. D.; THOMPSON, J. M.; REID, S. A.; HOLTZHAUSEN, L. M. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. **Med Sci Sports Exerc.** v. 38, p. 618-622, 2006.

WHEELER, P.; BATT, M. E. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs adversely affect stress fracture healing? A short review **Br J Sports Med.** v. 39, p. 65-69, 2005.

WU, K. K. Biochemical Pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Biochemical Pharmacology.** v. 55, p. 543-547, 1998.

XU, F.; RHODES, E. C. Oxygen uptake kinetics during exercise. **Sports Med.** v. 27, p.313-327, 1999.

ZAMBRASKI, E. J., T. A. ROFRANO, AND C. D. CICCONE. Effects of aspirin treatment on kidney function in exercising man. **Med.Sci. Sports Exerc.** v. 14, p. 419-423, 1982.