

TATIANA DE SOUSA DA CUNHA

**EFEITO DO ESTERÓIDE ANABÓLICO ANDROGÊNICO
NANDROLONA SOBRE O METABOLISMO DO
GLICOGÊNIO EM RATOS SEDENTÁRIOS E TREINADOS**

*Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do Título de Mestre em
Odontologia, Área de Concentração em
Fisiologia Oral.*

**PIRACICABA
2004**

i

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

TATIANA DE SOUSA DA CUNHA

**EFEITO DO ESTERÓIDE ANABÓLICO ANDROGÊNICO
NANDROLONA SOBRE O METABOLISMO DO
GLICOGÊNIO EM RATOS SEDENTÁRIOS E TREINADOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Fisiologia Oral.

Este exemplar foi devidamente corrigido.
de acordo com a Resolução CCPG-036/83
CPG. 03/03/2004
Fernanda Klein Marcondes
Assinatura do Orientador

Orientadora: Prof^a Dra. Fernanda Klein Marcondes

Co-Orientadora: Prof^a Dra. Maria José Costa Sampaio Moura

Banca Examinadora:

Prof^a Dra. Celene Fernandes Bernardes

Prof Dr. Sérgio Eduardo de Andrade Perez

PIRACICABA

2004

UNIVERSIDADE BC
CHAMADA T/UNICAMP
C914e
EX
NÚMERO BC/ 57999
COC 16 - 117 - 04
D X
RECO 11,00
DATA 19/04/2009
CÓDIGO

100195809-5

3 ID 313571

Ficha Catalográfica

C914e Cunha, Tatiana de Sousa da.
Efeito do esteróide anabólico androgênico nandrolona sobre o metabolismo do glicogênio em ratos sedentários e treinados. / Tatiana de Sousa da Cunha. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2004. xii, 89f. : il.

Orientadores : Prof^a Dr^a Fernanda Klein Marcondes, Prof^a Dr^a Maria José Costa Sampaio Moura.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

I. Treinamento físico. 2. Músculo. I. Marcondes, Fernanda Klein. II. Moura, Maria José Costa Sampaio. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB/8-6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 30 de Janeiro de 2004, considerou a candidata TATIANA DE SOUSA DA CUNHA aprovada.

1. Profa. Dra. FERNANDA KLEIN MARCONDES Fernanda Klein Marcondes

2. Prof. Dr. SÉRGIO EDUARDO DE ANDRADE PEREZ _____

3. Profa. Dra. CELENE FERNANDES BERNARDES _____

Celene Fernandes

DEDICO

Aos meus pais

Solange e José, meus verdadeiros mestres e amigos, sinônimos de amor, ternura, carinho e compreensão. Aqueles que nunca cercearam minhas escolhas, nem nunca me impuseram deveres, apenas me orientaram e ajudaram a seguir o melhor caminho, principalmente nos momentos em que não pude fazê-lo com as minhas próprias pernas.

Aos meus irmãos

Nádia e Júlio César, exemplos de perseverança e força de vontade. Meu orgulho não existe apenas por serem irmãos amáveis, prestativos e dedicados. Mas por tê-los como amigos insubstituíveis, preocupados com aqueles que amam e sempre prontos a ajudar.

AGRADECIMENTOS

Ao Onipresente Deus, fonte de luz e equilíbrio, que me deu a vida, força de vontade e o dom de amar. Obrigada por ter me concedido calma e paciência para resolver os problemas nos momentos tortuosos desta caminhada, pelos desafios vencidos e pelas bênçãos alcançadas.

Aos meus pais, Solange e José, pelo apoio e estímulo, sobretudo pelo amor que sempre me dedicaram. Obrigada pela vida que me deram e por todos os momentos proporcionados, sempre evitando que eu me apercebesse dos seus esforços e abnegação para que os meus sonhos fossem realizados. Obrigada pela compreensão e incentivo nos momentos em que, mesmo contra a minha vontade, minha presença foi negada, e por estarem sempre tão presentes, mesmo a quilômetros de distância. Obrigada por terem me ensinado que a humildade precede qualquer tipo de reconhecimento e que os valores mais importantes da vida são o amor e o respeito. Continuem caminhando com a certeza de que foram para nós três muito mais do que pais.

Ao meu irmão, Júlio César, pelo exemplo de retidão, persistência e dedicação. Se tivesse que defini-lo usaria uma única palavra: fé. Obrigada por ter sido e continuar sendo o eixo, a referência, o porto seguro. Graças a sua presença constante e preocupação com a nossa família, pude me dedicar a esta jornada com tranquilidade e alcançar mais esta vitória. Que Deus continue te iluminando e que você possa fazer pelos seus filhos tudo o que fez por mim.

A minha irmã, Nádia, pela paciência incansável e amor incondicional que sempre me dedicou. Obrigada por entender o meu silêncio, as minhas lágrimas e o meu sorriso (pelo telefone), sem que eu precise dizer uma só palavra. Luz talvez seja a tradução do que você representa para mim. Você sempre foi irmã, mãe, amiga, cúmplice, mas durante estes dois anos foi mais do que isto. Foi um pouco de mim, compartilhando intensamente não só as minhas alegrias, mas também as minhas decepções. Se hoje cruzo a linha de chegada foi

porque você também segurou na minha mão e me encorajou, para que eu jamais desanimasse. Obrigada por ter me ensinado a seguir o meu coração e acreditar que eu seria capaz de vencer.

Aos meus avós maternos, vó Rita e vô Dito, por todo o orgulho que sempre demonstraram sentir diante das conquistas que alcancei. Obrigada pela presença tão constante em todas as etapas da minha vida e pelas inúmeras orações que fizeram por mim, pedindo paz e proteção. Que Deus lhes dê saúde para que possamos continuar compartilhando estes momentos de felicidade.

Aos meus avós paternos, vó Ivete e vô Cunha, que mesmo tendo seguido há algum tempo os seus caminhos, continuam vivos em meu coração. Obrigada pelo cuidado e ajuda que me concedem, em todos os momentos. Sinto a presença de vocês e sei que em muitas das minhas conquistas existiu a participação de vocês, pois continuam olhando por mim.

Aos meus cunhados, Daniela e Reinaldo, por todo o amor que devotam aos meus irmãos e por os fazerem pessoas felizes. Obrigada por compartilharem mais este momento de felicidade.

Aos meus tios, tias e primos (e quantos são...). Sei que todos, desde os mais próximos até os mais distantes (fisicamente falando, pois nossos corações estão sempre juntos), hoje também estão felizes. Obrigada por todo o incentivo e torcida para que tudo corresse bem, e também pelas demonstrações de carinho e admiração a cada etapa vencida.

A minha orientadora e professora Fernanda Klein Marcondes, pelo exemplo de disciplina e pelo conhecimento transmitido durante estes dois anos. Obrigada por ter me dado a oportunidade de crescimento profissional e pessoal e também por ter-me feito acreditar que eu seria capaz de desenvolver, ainda que muitas vezes sem perceber, este trabalho.

A minha co-orientadora professora Maria José Costa Sampaio Moura, pelas contribuições dadas durante a realização deste desafio.

Aos meus professores, passados e presentes, especialmente à professora Maria Cecília, cujo entusiasmo e idealismo nunca deixaram de me inspirar.

Aos professores Sérgio, Vilmar e Maria Luíza por todas as valiosas contribuições que deram durante a realização deste trabalho e por hoje representarem mais do que mestres, amigos.

A minha família piracicabana que, de uma certa forma, Deus me deu a oportunidade de escolher: meus amigos. Não teria como agradecer tudo o que fizeram por mim com estas simples palavras, mas não poderia deixar de mencioná-los. Obrigada Ana Paula, por tudo o que fez e continua fazendo por mim. Se não fosse você, não estaria aqui. Durante estes dois anos, você se tornou mais que uma amiga... a irmã mais velha, aquela que dá broncas e puxão de orelha. A amiga confidente, que com uma simples troca de olhar já consegue adivinhar o que estou pensando. Obrigada por estar ao meu lado, sempre. Obrigada por todos os bons e difíceis momentos que passamos e superamos juntas. Obrigada a você e ao Paulino por terem me acolhido com tanta doçura e por me fazerem sentir parte integrante de suas famílias. Isto não tem dinheiro no mundo que pague. Obrigada aos meus irmãos, Gustavo, Luciano e Leonardo, por todas as situações divertidas pelas quais passamos e pelo convívio agradável, desde os momentos de festa até os de oração. Obrigada pela paciência e compreensão nas situações em que eu mesma as perco. Amigos verdadeiros como vocês, não se vão jamais. Aos outros, não menos especiais: Paula, Franco, Luciane, Cristiana, Giovana, Stela, Maristela, Gerson, Fabrício e Caroline, meu eterno carinho, gratidão e admiração.

Aos amigos distantes: Daniel, Érika, Rodrigo, Fabiana, Helen, Ana Amélia, Renata, Glauco, Janaina, Letícia, Mateus, Lúcio, Ivan e Márcio, por compreenderem que a distância não interrompe as amizades verdadeiras.

Às colegas de mestrado, Juliana, Mariana e Maria Cláudia, pela companhia agradável durante estes anos.

Aos funcionários da FOP/UNICAMP, especialmente ao Feliciano, Eliete, Érica P., Érica A., Elisa, Eliane, Shirley, Dona Cida, Cidinha e Ivani pelo carinho e atenção com que sempre me atenderam.

A CAPES, FAPESP e FAEP/UNICAMP pelo apoio financeiro recebido durante a realização deste trabalho.

“Pouco conhecimento faz com que as criaturas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o céu, enquanto as cheias a baixam para a terra, sua mãe”.

Leonardo da Vinci

SUMÁRIO

RESUMO	01
ABSTRACT	03
1. INTRODUÇÃO.....	04
2. REVISÃO DE LITERATURA	06
2.1. FISILOGIA ESTERÓIDES ANDROGÊNICOS	06
2.2. ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS.....	09
2.2.1 PERSPECTIVAS HISTÓRICAS.....	09
2.2.2. TIPOS DE EAA	12
2.2.3. EAA E DESEMPENHO FÍSICO	14
2.3. EXERCÍCIO FÍSICO	22
2.3.1. SECREÇÕES HORMONAIAS	22
2.3.2. METABOLISMO ENERGÉTICO.....	27
2.3.3. ADAPTAÇÕES MUSCULARES INDUZIDAS PELO TREINAMENTO FÍSICO.....	30
3. OBJETIVOS.....	33
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4.1. ANIMAIS	34
4.2. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	34
4.3. TRATAMENTO COM EAA	34
4.4. TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO POR SALTOS EM MEIO LÍQUIDO ...	35
4.5. ANÁLISES METABÓLICAS	37
4.5.1. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SANGÜÍNEA DE GLICOSE E TRIGLICERÍDEOS.....	40

4.5.2. AVALIAÇÃO INDIRETA DAS CONDIÇÕES HEPÁTICAS.....	40
4.5.3. DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DO CONTEÚDO DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO E MUSCULAR.....	40
4.5.4. DETERMINAÇÃO QUALITATIVA DO CONTEÚDO DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO E MUSCULAR.....	41
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
5. RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO	55
7. CONCLUSÃO.....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
ANEXOS.....	88

RESUMO

A supercompensação do glicogênio é uma das adaptações induzidas pelo treinamento físico. Visando potencializar este fenômeno, muitos atletas utilizam doses supra-fisiológicas de esteróides anabólicos androgênicos (EAA). Entretanto, o abuso de tais substâncias pode acarretar vários efeitos colaterais. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da nandrolona e do treinamento físico sobre a supercompensação do glicogênio, bem como o efeito do EAA sobre o tecido hepático. Ratos Wistar machos, com 2 meses de idade, aleatoriamente divididos em quatro grupos experimentais: Sedentário + veículo; Treinado + veículo; Sedentário + EAA; Treinado + EAA, receberam injeção i.m. (2x/semana) de nandrolona (Deca-Durabolin[®], 5 mg/Kg) ou veículo (propilenoglicol, 0,2 mL/Kg) durante 6 semanas. Durante este período, os animais treinados foram submetidos a treinamento físico resistido anaeróbico, através de sessões de saltos em meio líquido. Quarenta e oito horas após a última sessão os animais foram anestesiados e sacrificados para realização das análises. Ao final do experimento, ratos treinados apresentaram menor peso corporal, menores níveis plasmáticos de triglicerídeos e maior concentração hepática de glicogênio, do que os respectivos sedentários. A concentração cardíaca de glicogênio aumentou em resposta à associação do treinamento físico com EAA e no músculo sóleo em resposta ao tratamento com EAA. Animais treinados tratados com veículo apresentaram maior reserva de glicogênio na porção vermelha do músculo gastrocnêmio do que os respectivos sedentários, e animais sedentários tratados com EAA apresentaram aumento na concentração de glicogênio em relação aos sedentários tratados com veículo. Na porção branca do músculo gastrocnêmio, o treinamento estimulou aumento das reservas de glicogênio e animais sedentários tratados com EAA apresentaram maior concentração de glicogênio do que os sedentários tratados com veículo. A glicemia permaneceu inalterada nos quatro grupos, bem como os níveis séricos das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP). O treinamento empregado mostrou-se um recurso eficaz para a redução do peso corporal bem como para o aumento das reservas hepáticas e musculares de glicogênio, principalmente em músculos com predominância de fibras glicolíticas. O uso de doses supra-fisiológicas de EAA

potencializou somente alguns destes efeitos sem alterar os níveis das transaminases AST/TGO e ALT/TGP.

ABSTRACT

Glycogen supercompensation is one of the adaptations induced by physical training. To potentiate this phenomenon, many athletes use supraphysiological doses of anabolic androgenic steroids (AAS). However, the abuse of these substances can cause many side effects. Then, the purpose of this study was to evaluate in rats the influence of nandrolone and physical training on glycogen supercompensation, and the effect of AAS on hepatic tissue. Male Wistar rats, 2 months old, randomly divided into four experimental groups: Sedentary + vehicle; Trained + vehicle; Sedentary + AAS; Trained + AAS, received intra-muscular injections (2x/week) of nandrolone (Deca-Durabolin[®], 5 mg/Kg) or vehicle (propilenglycol, 0,2 mL/Kg) during 9 weeks. During this period, trained animals were submitted to anaerobic physical training, using a protocol of jumping up and down in water carrying an overload. Forty-eight hours after the last exercise session animals were anesthetized and sacrificed to do the analysis. In the end of the experimental period, trained rats presented lower body weight and plasmatic triglycerides levels and higher hepatic glycogen content than the respective sedentary. Cardiac glycogen content enhanced in response to the association between physical training and AAS administration, and on soleus it enhanced in response to the treatment with AAS. Trained animals treated with vehicle presented higher glycogen content on gastrocnemius red portion than the respective sedentary, and sedentary animals treated with AAS presented higher glycogen concentration than the sedentary treated with vehicle, on the same muscle. On gastrocnemius white portion, physical training enhanced glycogen content, and sedentary animals treated with AAS presented higher glycogen concentration than the sedentary treated with vehicle. Blood glucose was not altered, as well as seric levels of glutamate oxalate transaminase (GOT) and glutamate pyruvic transaminase (GPT). The protocol of physical training used in this experiment was efficient to reduce body weight and to enhance hepatic and muscle glycogen content, mainly on muscles with predominance of white fibers. The use of supraphysiological doses of AAS potentiated only some of these effects with no alteration of seric transaminases levels.

1 INTRODUÇÃO

Os esteróides anabólicos androgênicos (EAA) são usados na medicina há pelo menos cinco décadas. O decanoato de nandrolona ou Deca-Durabolín[®], cuja substância ativa é a nandrolona, foi introduzido como uma preparação anabólica injetável com ação prolongada de até três semanas, após administração intramuscular. Comparativamente à testosterona, apresenta maior ação anabólica e menor atividade androgênica (Wilson, 1988), sendo mundialmente um dos esteróides anabólicos mais utilizados (Kutscher *et al.*, 2002).

A indicação terapêutica clássica dos EAA está associada a situações de hipogonadismo nos homens e a quadros de politraumatismos, queimaduras e períodos pós-operatórios, nos quais os pacientes podem apresentar deficiência no metabolismo protéico (Wilson, 1988; Creutzberg & Schols, 1999). No tratamento da anemia associada à doença renal crônica, há indicação de tratamento com EAA por estimularem a síntese de eritropoetina e a eritropoese (Ballal *et al.*, 1991; Berns *et al.*, 1992). Além destas aplicações, a associação de EAA ao tratamento da osteoporose (Gordon *et al.*, 1999) e ao da síndrome de imunodeficiência adquirida também tem mostrado efeitos satisfatórios (Creutzberg & Schols, 1999; Rabkin *et al.*, 2000; Currier, 2000).

Porém, altas doses de EAA podem acarretar vários efeitos colaterais tais como atrofia do tecido testicular, alterações hepatocelulares, tumores hepáticos e de próstata (Johnson, 1985; Yesalis *et al.*, 1993), alterações no metabolismo lipídico (Kuipers *et al.*, 1991), alterações de humor (Gruber & Pope Jr, 2000) e de comportamento (Bahrke *et al.*, 2000). Estes hormônios vêm despertando a atenção de pesquisadores e profissionais na área de Saúde devido a sua grande utilização com o objetivo de melhorar a aparência e/ou a performance física (Creutzberg & Schols, 1999), embora existam ressalvas a respeito da comprovação de efeitos adicionais dos EAA, sobre aqueles obtidos através do treinamento físico.

De considerável importância durante o exercício físico é a utilização adequada dos substratos energéticos. Durante um exercício vigoroso, o glicogênio tecidual, a glicose sanguínea e as reservas lipídicas fornecem a energia necessária para os músculos

esqueléticos e o Sistema Nervoso Central (Khatri & Blumenthal, 2000). As informações não são claras a respeito da influência dos EAA sobre estas respostas ao exercício físico.

Considerando o uso freqüente de doses excessivas de EAA em academias no Brasil e os potenciais riscos à saúde resultantes desta prática, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de doses supra-fisiológicas de nandrolona sobre o metabolismo do glicogênio e sobre o tecido hepático, em ratos sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA ESTERÓIDES ANDROGÊNICOS

O termo *andrógeno* é de origem grega, onde *andro* significa homem e *gennan*, produzir. A definição biológica de um andrógeno é qualquer substância que produz especificamente o crescimento das gônadas masculinas. Na espécie humana, existem cinco formas principais de andrógenos circulantes: a testosterona, diidrotestosterona (DHT), androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu derivado sulfatado (DHEAS) (Handa & Price, 2000).

No organismo masculino, a testosterona é o esteróide sexual endógeno mais abundante, a ponto de ser considerado o hormônio testicular fundamental. Cerca de 95% da testosterona circulante é secretada pelos testículos e apenas 5%, pelas glândulas supra-renais. A concentração de testosterona na circulação sanguínea é cerca de dez vezes maior do que a de DHT (Handa & Price, 2000), sendo mais potente do que a própria testosterona (Marques *et al.*, 2003). Na mulher, estes hormônios também são produzidos, entretanto em menores quantidades, pelas glândulas supra-renais.

No homem, as células testiculares secretoras de testosterona são denominadas células intersticiais de Leydig e são estimuladas pelo hormônio luteinizante (LH) hipofisário, também conhecido como hormônio estimulante das células intersticiais (ICSH). Desta forma, a quantidade de testosterona secretada aumenta aproximadamente em proporção direta à quantidade de LH disponível. A testosterona, secretada pelos testículos em resposta ao LH, exerce efeito recíproco de inibir diretamente a secreção de LH pela hipófise anterior. Porém, a maior parte dessa inibição resulta do efeito direto da testosterona sobre o hipotálamo, diminuindo a secreção do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH). Isso, por sua vez, causa diminuição correspondente da secreção de LH e de hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise anterior. Quando a secreção de testosterona aumenta, esse efeito automático de retroalimentação negativa, operando através do hipotálamo e da hipófise anterior, reduz a secreção de testosterona para o nível desejado. Por outro lado, a testosterona em quantidade insuficiente induz o hipotálamo a

secretar grande quantidade de GnRH, com aumento correspondente na secreção de LH e de FSH e conseqüente aumento da secreção testicular de testosterona. Assim, o organismo controla finalmente as concentrações dos androgênios e de suas ações.

O FSH, secretado pela hipófise anterior, liga-se a receptores específicos de FSH nas células de Sertoli dos túbulos seminíferos. Essa ligação determina o crescimento das células de Sertoli, que passam a secretar várias substâncias espermatogênicas. Simultaneamente a testosterona e a DHT, ao se difundirem das células de Leydig testiculares para o interior dos túbulos seminíferos, também exercem efeito trópico sobre a espermatogênese. Portanto, para iniciar a espermatogênese, tanto o FSH quanto a testosterona são necessários (Guyton & Hall, 2001).

A testosterona e seus derivados circulam livremente na corrente sangüínea ou ligados a uma proteína plasmática. Quando atingem a célula-alvo desligam-se da proteína e, devido a sua característica lipossolúvel, difundem-se através da bicamada lipídica da membrana plasmática. No citoplasma da célula, interagem com um receptor específico, formando um complexo hormônio-receptor com alta afinidade pelo núcleo celular. Este complexo atravessa a membrana nuclear e liga-se com avidéz a sítios específicos da cromatina nuclear, denominados elementos de resposta a hormônios esteróides. Ocorre então a ativação da RNA polimerase, iniciando o processo de transcrição gênica no qual uma fita de RNA mensageiro, complementar àquela de DNA que serviu como molde, será formada. Através da participação do RNA transportador e do RNA ribossômico, a síntese protéica se desenvolve no citosol celular. As proteínas formadas podem ser estruturais, enzimas ou ainda poderão ser secretadas para serem utilizadas por outras células (Wilson & Foster, 1988). Devido à cascata de reações que precede a síntese protéica, as respostas decorrentes da ação dos hormônios androgênicos apresentam um retardo característico (Guyton & Hall, 2001).

Alguns aspectos da especificidade tissular à ação androgênica são garantidos pela conversão local da testosterona a metabólitos mais ativos ou específicos, como a DHT (Wu, 1997). A conversão da testosterona a DHT ocorre sob ação de uma enzima citoplasmática denominada 5α -redutase. O produto formado possui afinidade 6 a 10 vezes maior pelo receptor androgênico do que a própria testosterona. Após penetrar na célula, a

testosterona pode também sofrer ação da aromatase citoplasmática, sendo convertida a estrógeno. Após esta conversão, o estradiol liga-se a receptores estrogênicos e este complexo irá interagir com o DNA nuclear, promovendo resposta estrogênica (Lise *et al.*, 1999; Celotti & Cesi, 1992; Wilson & Foster, 1988). Os hormônios estrogênicos são necessários para a deposição de tecido ósseo e também para a fusão epifisária ao final da puberdade (Morishima *et al.*, 1995). Desta forma, seria muito surpreendente se as ações biológicas androgênicas, extremamente variadas, fossem mediadas por um única espécie de receptor androgênico, com mecanismo de ação singular, isto é, através da ativação de elementos responsivos em diferentes genes-alvo (McPhaul *et al.*, 1993). A testosterona, por si só, é um hormônio chave, mas também atua como um pró-hormônio circulante para diversos tecidos específicos que possuem as enzimas conversoras 5α -redutase e aromatase. Portanto, nem todas as ações desencadeadas pela testosterona são mediadas pela molécula de testosterona propriamente dita ou pelos receptores androgênicos (Wu, 1997).

Os hormônios androgênicos são essenciais durante toda a vida do homem. Durante a fase intra-uterina, a testosterona liberada pelo feto é responsável pela diferenciação da genitália (efeitos organizacionais). Na presença de testosterona, liberada pela gônada imatura, o precursor dos órgãos sexuais masculinos internos ou sistema wolfiano desenvolve-se, ocorre atrofia do precursor dos órgãos sexuais femininos internos ou sistema mülleriano e a genitália interna e externa desenvolvem-se no padrão masculino. A partir do estudo das síndromes clínicas androgênicas, onde se observa deficiência da enzima 5α -redutase, descobriu-se que a conversão da testosterona em DHT é essencial para o desenvolvimento da genitália externa durante a vida fetal e também para o crescimento secundário capilar durante a vida adulta (Wilson *et al.*, 1993). Por outro lado, na ausência da testosterona, a genitália desenvolve-se no padrão feminino. Além disso, a testosterona, secretada durante a vida intra-uterina, sob a ação da aromatase, é convertida a estradiol no sistema nervoso central. Isso é determinante para que no indivíduo adulto, o hipotálamo apresente um padrão não cíclico de secreção de GnRH, ao contrário do que ocorre na mulher. Na puberdade, a testosterona e seus derivados são responsáveis pela ativação da função testicular e desenvolvimento das características sexuais secundárias (efeitos ativacionais) (Carlson, 2002).

Os hormônios masculinos também atuam sobre um grande número de tecidos-alvo não reprodutivos, incluindo os ossos, tecido adiposo, músculo esquelético, cérebro, próstata, fígado e rins. Como existe maior número de receptores para a testosterona nos órgãos sexuais do que nos outros tecidos, como músculos esquelético e cardíaco, as respostas androgênicas serão maiores do que as anabólicas. O complexo hormônio-receptor interage com seqüências específicas do DNA, promovendo respostas androgênicas mais acentuadas do que as anabólicas, pelos mesmos motivos já citados (Wilson, 1988).

2.2 ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS

2.2.1 PERSPECTIVAS HISTÓRICAS

A testosterona foi pela primeira vez sintetizada em 1935 e desde então os andrógenos tornaram-se disponíveis para utilização com fins terapêuticos e experimentais. Inicialmente existiu pouco interesse, por parte dos pesquisadores, na determinação dos efeitos destas substâncias sobre o desenvolvimento, manutenção e restabelecimento da força muscular em indivíduos jovens ou idosos (Samuels *et al.*, 1942; Simonson *et al.*, 1944).

Os EAA são um grupo de compostos naturais ou sintéticos formados a partir da testosterona ou um de seus derivados (Lise *et al.*, 1999), sendo utilizados na medicina há pelo menos cinco décadas, principalmente no tratamento de doenças onde há balanço nitrogênio negativo. Segundo Ryan (1981), durante a Segunda Guerra Mundial, os EAA foram utilizados devido a sua capacidade de restaurar o balanço positivo de nitrogênio em vítimas desnutridas, submetidas a jejum forçado. Lise *et al.* (1999) relatam que também durante a guerra, as tropas alemãs fizeram uso destas substâncias com o objetivo de aumentar a agressividade dos seus soldados.

De acordo com a FDA (*Federal Drug Association*), a indicação terapêutica clássica dos EAA está associada a situações de hipogonadismo nos homens, aumentando a concentração de testosterona e derivados essenciais para o desenvolvimento e manutenção de características sexuais masculinas. A utilização de tais substâncias também é

recomendada, devido aos seus efeitos anabólicos, em alguns quadros agudos tais como politraumatismos, queimaduras e períodos pós-operatórios, onde os pacientes podem apresentar deficiência no metabolismo protéico (Wilson, 1988; Creutzberg & Schols, 1999). No tratamento da anemia por falência da medula óssea, mielofibrose ou doença renal crônica, há indicação de utilização dos EAA, por estimularem a síntese de eritropoetina e a eritropoiese. Os EAA também podem ser úteis no tratamento de certos tipos de cânceres de mama, nos casos de endometriose e na insuficiência renal aguda, por causarem diminuição na produção de uréia, com conseqüente redução do número de diálises necessárias (Ballal *et al.*, 1991; Berns *et al.*, 1992). Além destas aplicações, há associação dos EAA ao tratamento da osteoporose por estimularem os osteoblastos, células responsáveis pela deposição de tecido ósseo (Gordon *et al.*, 1999) e por diminuírem a dor óssea (Lise *et al.*, 1999). A sua administração em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida também tem mostrado efeitos satisfatórios (Creutzberg & Schols, 1999; Rabkin *et al.*, 2000; Currier, 2000) com relação ao restabelecimento do peso corporal.

As primeiras evidências da utilização da testosterona com o objetivo de restaurar a “vitalidade” datam de 1889, quando Brown-Séquard relatou retardo no seu processo de envelhecimento após auto-aplicação de um extrato testicular. Este acontecimento estimulou intensa atividade experimental em torno dos hipotéticos efeitos anti-envelhecimento da testosterona, antes mesmo que ela tivesse sido isolada (Kuhn, 2002).

Muitos autores citam que a descoberta de que o uso de hormônios androgênicos poderia melhorar o desempenho físico ocorreu apenas em 1839 (Thein *et al.*, 1995; Ghaphery, 1995; Scott *et al.*, 1996). Entretanto, Kuhn (2002) relata que tal fato ocorreu muito antes, já em 1896, quando um contemporâneo de Brown-Séquard, após auto-administrar um extrato testicular observou aumento na força muscular do seu dedo.

A primeira utilização dos EAA com o objetivo de melhorar o desempenho de atletas ocorreu em 1954, durante um campeonato de levantamento de pesos em Viena. Os atletas russos que fizeram uso de tais substâncias exibiram performances altamente satisfatórias na competição (Assis, 2002). Entretanto, foi no cenário da Guerra Fria que o

uso dos EAA atingiu o seu auge. Nos anos 60, a República Democrata Alemã era um país relativamente obscuro associado à imagem da Guerra Fria e circundado pela famosa “Cortina de Ferro”. Os políticos do país logo perceberam que o sucesso no esporte seria uma das formas mais rápidas e baratas de fazer com que o país, de apenas 17 milhões de habitantes, fosse reconhecido e recebesse prestígio internacional. Grandes investimentos foram realizados com o objetivo de aprimorar o desempenho atlético, desde sistemáticas triagens de talentos mirins nas escolas até o uso indiscriminado de drogas ilegais. Todos estes esforços foram organizados de maneira eficiente, com medidas de total segurança para que não fossem descobertos (Franke & Berendonk, 1997). Durante este período, o governo alemão financiou e apoiou, de maneira extremamente sigilosa, o desenvolvimento de inúmeras teses de doutorado, onde foram estudados os efeitos e danos reversíveis e irreversíveis, decorrentes da administração inspecionada de doses elevadas de EAA, e alguns outros hormônios peptídeos, a estudantes e atletas de elite. Os profissionais envolvidos em tais pesquisas (cientistas, médicos e técnicos esportivos) violaram todos os preceitos éticos científicos e médicos. Aos atletas, diziam que aquilo que estavam recebendo eram “pílulas de vitaminas” (Turinabol-Oral[®]) e quando era necessária a administração dos EAA através de injeções, diziam que aquelas eram medidas “profiláticas” (ésteres de testosterona e de nandrolona). Os aspirantes a atletas ou atletas profissionais eram forçados a não comentarem absolutamente nada a este respeito com os familiares ou amigos (Yesalis & Bahrke, 2000). Em 1968, durante as preparações e treinos para os Jogos Olímpicos, os oficiais da República Democrata Alemã cruzaram outra barreira ética e passaram a administrar hormônios androgênicos em atletas do sexo feminino. De 1972 em diante, a pequena República Democrata Alemã esteve constantemente no topo do *ranking* em contagem de medalhas, juntamente com os E.U.A. e a ex-União Soviética. Assim, os EAA que primeiramente foram utilizados nas modalidades que exigiam força, potência e velocidade, como levantamento de peso, arremessos e lançamentos, natação e corrida de curtas distâncias, passaram a ser também amplamente utilizados nas demais modalidades (Franke & Berendonk, 1997). A partir daí seu uso difundiu-se não só na Alemanha, mas também nos outros países do mundo.

A influência de tais substâncias sobre o desempenho atlético de homens (em modalidades que exigiam força) e de mulheres (em praticamente todas as modalidades) foi evidenciada após a introdução de alguns controles anti-doping, em 1989, pelo Comitê Olímpico Internacional. Embora os testes fossem imperfeitos, insuficientes e ineficazes, a sua utilização inibiu o uso de EAA. Desde então, muitos atletas, senão a totalidade, jamais conseguiram exhibir as marcas alcançadas em competições anteriores. Tal fato ainda é observado, mesmo com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas para fraudar os exames anti-*doping*.

A tendência ao declínio de performance não prova que os melhores atletas da atualidade estão livres do *doping*, mas este dado sugere que hoje existe menos *doping* do que antigamente (Bagatell & Bremner, 1996; Franke & Berendonk, 1997). O uso de tais substâncias ainda faz parte do meio desportivo, competitivo ou não, porque muitos acreditam que a ele também se aplica a lei Darwiniana: somente os mais preparados fisicamente alcançam os níveis mais altos de participação (*“Only the fittest reach the highest level of participation”*) (Norton & Olds, 2001), embora o uso de EAA na seleção natural não seja evidenciado.

2.2.2 TIPOS DE EAA

Todos os esteróides ditos anabólicos são compostos derivados da testosterona. Atuando sobre os receptores androgênicos, modulam de forma indissociável tanto os efeitos androgênicos como os anabólicos. Tais substâncias variam na relação entre a atividade anabólica:androgênica (TAB. 1), mas nenhuma das drogas atualmente disponíveis é capaz de desencadear somente efeitos anabólicos (Clarkson & Thompson, 1997; Lise *et al.*, 1999).

Tabela 1
Relação entre ações anabólicas:androgênicas para os EAA

Esteróide Anabólico Androgênico	Relação anabólica:androgênica
Testosterona, metiltestosterona	1
Metandrostenolona	2-5
Oximetolona	9
Oxandrolona	10
Nandrolona	10
Estanozol	30

Fonte: Kuhn, 2002.

A manipulação da molécula original de testosterona para formulação dos EAA influencia sua farmacocinética, biodisponibilidade e/ou o balanço da atividade androgênica em prol da anabólica (Wilson & Foster, 1988; Korolkovas & Burckhalter, 1988). Algumas das possíveis alterações das propriedades estruturais e farmacocinéticas da testosterona, para ser utilizada como EAA, estão citadas abaixo:

1. Testosterona administrada na forma injetável, através de adesivos transdérmicos ou cremes corporais;
2. Testosterona 17 β -esterificada (ésteres): cipionato de testosterona, propionato, enantato e *undecanoate*. A esterificação confere ao esteróide maior solubilidade lipídica e retarda a sua liberação para a circulação, prolongando a sua ação. Todos estes compostos, com exceção do *undecanoate*, devem ser administrados sob a forma injetável. Vale ressaltar que ésteres de nandrolona 17 β -esterificados também estão comercialmente disponíveis;
3. 17 α -derivados: metiltestosterona, metandrostenolona, nortandrolona, fluoximesterona, danazol, oxandrolona e estanozol. Estes derivados resistem ao metabolismo hepático, sendo portanto ativos oralmente. A modificação está associada a níveis elevados de hepatotoxicidade;
4. Modificações nos anéis A, B ou C da molécula de testosterona: mesterolona, nortestosterona, metenolona, fluoximesterona, metandrostenolona, nortandrolona, danazol,

nandrolona e estanozol. Estas modificações conferem um grande número de vantagens ao EAA, que incluem: lenta metabolização, afinidade aumentada pelo receptor androgênico (19-nortestosterona), resistência à aromatização até estradiol (fluoximesterona, 19-nortestosterona). Além disso, os metabólitos, resultantes da ação da 5α -redutase sobre a substância, possuem baixa afinidade pelo receptor androgênico (metabólito resultante da ação da 5α -redutase sobre a 19-nortestosterona, origina a 7α -19-nortestosterona) (Kuhn, 2002).

Dentre os EAA disponíveis comercialmente, existe o decanoato de nandrolona ou Deca-Durabolin[®], desenvolvido pelo laboratório Organon e introduzido no mercado em 1962 como uma preparação anabólica injetável com ação prolongada de até três semanas após administração intramuscular em humanos. A substância ativa é a nandrolona. Comparativamente à testosterona, apresenta uma maior ação anabólica e menor atividade androgênica (Wilson, 1988), sendo mundialmente um dos EAA mais utilizados (Kutscher *et al.*, 2002). Quando a nandrolona entra na célula, também sofre ação da 5α -redutase. Entretanto, o metabólito resultante, ao contrário da DHT, tem baixa afinidade pelo receptor androgênico. Esta conversão ocorre em grandes proporções nos órgãos sexuais, devido às altas concentrações da enzima 5α -redutase, e em menor escala nos músculos esquelético e cardíaco. Assim, os efeitos androgênicos da nandrolona são menores do que os da testosterona. Nos músculos, como a presença de 5α -redutase é menor, a própria nandrolona interage com os receptores para esteróides, produzindo respostas anabólicas relativamente maiores (Celotti & Cesi, 1992).

Além disto, a nandrolona é classificada como um andrógeno não aromatizável (Hobbs *et al.*, 1996), minimizando os efeitos indesejáveis feminilizantes decorrentes da utilização do EAA em doses supra-fisiológicas ou por longos períodos (Kuhn, 2002).

2.2.3 EAA E DESEMPENHO FÍSICO

Um recurso ergogênico é qualquer fator ou fenômeno que aprimora o desempenho, não apenas atlético, mas também emocional e psíquico para a realização do trabalho físico (Powers & Howley, 2000b). Com frequência, como recursos ergogênicos

são considerados somente agentes farmacológicos (como os EAA) consumidos com a finalidade de proporcionar alguma vantagem física ao atleta. Entretanto, existem outras classes que incluem componentes nutricionais (carboidratos, proteínas, vitaminas, minerais, água e eletrólitos); fisiológicos (oxigênio, reforço por dopagem sanguínea, condicionamento e procedimentos de recuperação); psicológicos (hipnose, sugestão e ensaio) e mecânicos (mecânica corporal aprimorada, vestimenta, equipamento e treinamento das habilidades) (Foss & Keteyian, 2000c).

Alguns recursos ergogênicos são claramente aceitos como coadjuvantes capazes de aprimorar o desempenho e a segurança do atleta. Elementos como treinamento e condicionamento, uso de água, melhores equipamentos, sobrecarga de carboidratos, suplementos vitamínicos e de ferro, técnicas de aquecimento e de volta à calma e estratégias com ensaios repetidos estão dentro do espírito da competição (Foss & Keteyian, 2000). Obviamente, o uso de EAA e outros agentes farmacológicos está fora dos limites competitivos, e foi declarado ilegal pelos setores governamentais desportivos nacionais e internacionais. Entretanto, segundo estatísticas do Comitê Olímpico Internacional, realizadas em 2000, os EAA são o grupo de substâncias ergogênicas mais comumente utilizadas no processo de *doping* (Parssinen & Seppala, 2002).

Segundo Dawson (2001), podemos dividir os usuários de EAA em quatro grupos:

1. Aqueles que estão seriamente envolvidos com o esporte e vêem o uso de EAA como uma forma de alcançar melhor rendimento ou de evitarem o “pior”, ou seja, a derrota (Wagner, 1989);
2. Aqueles que recentemente se envolveram com o esporte, ou que já praticam exercício físico há algum tempo, mas não têm o objetivo de se tornarem atletas profissionais. Acreditam que a administração de tais substâncias faz parte do meio no qual estão inseridos, ou que esta é a forma mais rápida melhorar a aparência física ou a performance atlética;
3. Usuários ocupacionais, como seguranças, policiais ou prisioneiros. Possuem um objetivo bem definido: acreditam que em função da posição que ocupam necessitam aumentar a massa muscular e a agressividade, tanto para proteger como agredir outras pessoas;

4. Usuários recreacionais, que utilizam estas substâncias para aumentar a libido, agressividade ou a sensação de bem-estar. O uso de drogas ilícitas também é bastante comum neste grupo.

Algumas considerações a respeito do uso de EAA pelos grupos 1 e 2 (indivíduos envolvidos com a prática de atividade física, seja de maneira profissional ou amadora) devem ser mencionadas. Segundo Wu (1997), o abuso de EAA por estas comunidades apóia-se nas seguintes evidências:

1. Diferencial nítido de performance atlética entre homens e mulheres;
2. Diferença de massa magra média entre homens e mulheres, sendo que homens apresentam massa magra 30% superior à das mulheres;
3. Efeitos anabólicos evidentes resultantes do aumento fisiológico dos níveis de testosterona durante a puberdade;
4. Inquestionáveis efeitos benéficos da administração de doses fisiológicas de testosterona a pacientes com hipogonadismo;
5. Pressuposto de que doses supra-fisiológicas de testosterona, ou de análogos sintéticos mais potentes, são capazes de aumentar a massa muscular e melhorar a performance de homens adultos eugonadais;
6. Ilusão de que efeitos anabólicos podem ser dissociados dos androgênicos, através do uso de agentes “puramente anabólicos”.

Para estes usuários, o treinamento físico é realizado com o objetivo de preparar o corpo para a competição ou para melhorar a aparência, e não por razões de saúde. O corpo é tratado como mera ferramenta para atingir objetivos. Por isso atletas que exibem aparência física saudável nem sempre possuem saúde. Assim, fica fácil entender porque os usuários de EAA consideram favorável e compensador o risco-benefício resultante de tal prática (Wagner, 1989).

Através de revisões de literatura e análises de alguns trabalhos desenvolvidos com o objetivo de se verificar a relação entre o uso de EAA e performance física em homens, observa-se que muitos falharam no delineamento experimental e por este motivo, não é de se surpreender que os resultados sejam controversos. As diferenças de resultados podem ser atribuídas ao efeito do EAA aumentando a agressividade e a competitividade, às

diferenças quanto à intensidade do treinamento ou dieta e aos efeitos placebo muito importantes (Wilson, 1988; Elashoff *et al.*, 1991; Friedl, 2000). Outro fator que pode mascarar os resultados é variação de sensibilidade dos diferentes grupos musculares à testosterona. No homem, os músculos peitorais e os dos ombros apresentam maior resposta aos hormônios androgênicos do que os músculos dos membros inferiores (Hamilton, 1948). Desta forma, a administração de testosterona ou seus derivados aumenta, em diferentes proporções, a massa muscular das regiões superior e inferior do corpo. A performance em tarefas como levantamento de peso fica aumentada quando comparada com aquelas realizadas pelos membros inferiores. Como esperado, grande parte dos estudos que relatam aumento de força muscular decorrente do uso de EAA, o fazem avaliando exercícios realizados pelos músculos da região superior do corpo (Friedl, 2000).

Além disso, o grau de incremento da força muscular, decorrente do uso de EAA, muitas vezes é pequeno. Mudanças na performance da ordem de 1 a 5% são raramente relevantes estatística ou clinicamente, mas podem representar a margem da vitória para atletas de elite. Por esta razão, cientistas, médicos e atletas podem interpretar os dados do mesmo estudo sob diferentes visões (Kuhn, 2002).

Destaca-se também o fato de que, na maioria dos casos (senão na totalidade), os estudos não conseguem mimetizar a variedade de drogas que os atletas costumam utilizar, no processo denominado *stacking*, ou as mudanças nas doses durante os ciclos de administração dos EAA, programa denominado “pirâmide”. Os polimorfismos genéticos, bem como as variações individuais com relação às habilidades inatas e motivação, também são fatores que dificultam as análises. Estudos essencialmente duplo-cegos são difíceis de serem conduzidos em virtude das evidências clínicas decorrentes da administração dos EAA, como por exemplo o aparecimento de erupções acnéicas (Wu, 1997).

Com relação aos estudos em animais, as controvérsias a respeito dos efeitos dos EAA também estão presentes. A eficácia do uso com objetivo de aumentar a massa muscular foi comprovada em animais treinados, entretanto os leitos musculares também respondem de maneira diferente ao estímulo, sendo que músculos constituídos principalmente por fibras lentas são mais beneficiados do que aqueles formados por fibras rápidas (Sachs & Leipheimer, 1988; Lewis *et al.*, 1999; Leoty, 2001).

Apesar de todos estes problemas quanto ao desenvolvimento do protocolo experimental, é grande o número de trabalhos que relatam alterações bioquímicas e anatômicas no tecido muscular, decorrentes da administração de doses supra-fisiológicas de EAA (Friedl, 2000). Estudos controlados mostraram que o número de fibras musculares e o tamanho individual de cada fibra muscular, aumentam em resposta à administração de EAA (Joubert & Toubin, 1989). Estas respostas são potencializadas pela associação do tratamento ao treinamento físico resistido, visando hipertrofia muscular (Tamaki *et al.*, 2001).

As fibras musculares esqueléticas são multinucleadas. Alguns autores consideram que a hipertrofia resultante do uso de EAA associado à prática de exercícios de resistidos é decorrente do aumento no número de núcleos musculares (mionúcleos), mantendo constante a relação mionúcleos/volume citoplasmático. A principal fonte de mionúcleos é proveniente da ativação, proliferação e incorporação de células-satélite ao músculo correspondente. Estas, por sua vez, também possuem receptores androgênicos (Kuhn, 2002; Doumit *et al.*, 1996). Biópsias musculares de levantadores de peso que utilizaram EAA revelam aumento da expressão de isoformas embrionárias da miosina e do antígeno leucina (Leu-9) quando comparadas com as biópsias de levantadores não usuários de EAA. Tanto as isoformas quanto o antígeno Leu-9 encontram-se presentes em miotubos em desenvolvimento e núcleos musculares recentemente formados (Kadi *et al.*, 1999a,b, 2000).

Exercícios resistidos, como o levantamento de peso, estimulam o processo de hipertrofia de maneira eficaz, mas são constantemente associados a danos musculares e aumento nos níveis séricos de creatina quinase (CK) (Paul *et al.*, 1989). A função fisiológica desta enzima é catalisar a conversão de ADP em ATP, a partir da creatina fosfato, um substrato energético encontrado no músculo esquelético. Embora a maior concentração desta enzima esteja no músculo esquelético, ela também pode ser encontrada no cérebro, estômago, bexiga, cólon, útero, próstata, intestino delgado e rim, e quando aumentada no soro, é um importante sinalizador de processos lesivos no tecido muscular esquelético.

Foi demonstrado que quando os EAA são associados ao treinamento resistido, promovem um efeito estabilizador membranas das células musculares. Desta forma, há diminuição dos danos musculares, com menor efluxo de CK (Spath Jr. *et al.*, 1974). Tamaki *et al.* (2001) relacionam as menores concentrações séricas de CK, decorrentes do uso de EAA em doses supra-fisiológicas, com aumento da capacidade de levantamento de peso, em um protocolo de saltos em meio líquido, utilizando ratos.

Sabe-se que, após lesões musculares, as células-satélite são estimuladas, sendo desencadeado um processo de proliferação das mesmas. Estas fornecerão mionúcleos adicionais com o objetivo de restabelecer o domínio muscular. Tamaki *et al.* (2001) analisaram, em ratos de laboratório, a atividade mitótica de células musculares através da captação de [³H]timidina, nucleotídeo essencial para o processo de proliferação, decorrente da aplicação de um protocolo de treinamento resistido. Observaram que, após a realização de saltos em meio líquido com sobrecarga, a captação muscular de [³H]timidina foi significativamente menor em animais tratados com EAA quando comparada com a dos animais tratados com veículo. A menor captação de timidina marcada indica que não houve necessidade de proliferação celular para reparo tissular. Assim, evidencia-se o papel protetor dos EAA sobre os processos de lesões musculares decorrentes da prática de exercícios resistidos. Além disto, no mesmo estudo, observou-se que os animais tratados com EAA apresentaram maior captação de [¹⁴C]leucina, aminoácido utilizado no processo de hipertrofia muscular.

É bastante clara a participação dos receptores androgênicos no aumento de síntese protéica e de massa muscular. Sabe-se que homens com função gonadal normal apresentam receptores androgênicos saturados pelos níveis fisiológicos normais de testosterona. Se os efeitos anabólicos e androgênicos são mediados por estes receptores, que se apresentam saturados na presença de níveis fisiológicos de testosterona, nenhum efeito benéfico adicional resultaria da administração de hormônios androgênicos (Kuhn, 2002). Entretanto, doses supra-fisiológicas de EAA podem ser efetivas no aumento da massa muscular por estimularem incremento do número de receptores androgênicos sobre os quais os EAA exercerão suas funções, processo denominado *up-regulation* (Bricout *et al.*, 1994; Doumit *et al.*, 1996; Sheffield-Moore *et al.*, 1999; Kadi *et al.*, 2000).

Além disso, existem evidências do papel anticatabólico exercido pela administração de doses supra-fisiológicas de testosterona ou de seus análogos. Em pacientes com mutação genética do receptor androgênico (receptores não-funcionantes), o tratamento com doses supra-fisiológicas de EAA também induz aumento de massa muscular (Tincello *et al.*, 1997). Este efeito é decorrente da ligação do hormônio sexual a receptores de glicocorticóides, o que inibe parcialmente a expressão dos efeitos catabólicos provocados pelos glicocorticóides, uma vez que seus sítios de ação estão ocupados. Dados obtidos através de estudos com animais também confirmam este efeito. Porém, vale ressaltar que, em doses fisiológicas, a afinidade EAA/receptor de glicocorticóide é pequena, somente aumentando quando são administradas doses supra-fisiológicas deste hormônio.

A melhora da performance, decorrente da utilização de EAA, também pode estar relacionada ao aumento das reservas energéticas. Sabe-se que as reservas musculares e hepáticas de glicogênio são combustíveis energéticos importantes e imprescindíveis durante a atividade física (van Breda *et al.*, 1993). O exercício físico pode alterar os níveis de reserva de glicogênio, fato evidenciado pelo mecanismo de supercompensação do glicogênio. A testosterona também desempenha papel fundamental no processo de armazenamento deste substrato. Animais castrados apresentam diminuição nas reservas de glicogênio, causada pela redução da função enzimática da glicogênio sintetase e aumento da glicogênio fosforilase. A reposição hormonal com doses fisiológicas de testosterona reverte este quadro, estimulando a glicogênese e inibindo a glicogénólise (Ramamani *et al.*, 1999). Desta forma, o uso de doses supra-fisiológicas de EAA, associado ao treinamento resistido, também poderia estimular este processo, aumentando as reservas de glicogênio e por conseqüência a performance atlética.

Porém, o uso indiscriminado dos EAA em altas doses e/ou por períodos prolongados pode acarretar vários efeitos colaterais. Dentre eles podemos citar: atrofia do tecido testicular, causando infertilidade e impotência; ginecomastia, devido à maior quantidade de hormônio androgênico convertido a estrógeno, pela ação da aromatase; masculinização, evidenciada pelo engrossamento de voz e crescimento de pêlos no corpo; irregularidade menstrual; calvície, aparecimento de erupções acnéicas; fechamento epifisário prematuro, aumento da libido (Wu, 1997); ruptura de tendão, devido ao aumento

exagerado de massa muscular sem equivalente desenvolvimento do tecido tendinoso; tumores de próstata (Johnson, 1985; Yesalis, 1993); alterações no metabolismo lipídico, aumentando os níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e diminuindo os de HDL (lipoproteína de alta densidade) (Kuipers *et al.*, 1991); alterações de humor (Gruber & Pope Jr, 2000) e de comportamento (Bahrke *et al.*, 2000).

A elevação dos níveis séricos das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), decorrente de disfunções hepatocelulares e tumores hepáticos também é um efeito colateral que pode desenvolver-se em resposta ao uso indiscriminado dos EAA (Johnson, 1985; Yesalis, 1993). Vale ressaltar que as alterações no tecido hepático podem ser extremamente prejudiciais, uma vez que este é um órgão-chave tanto para o metabolismo de substratos energéticos como para a metabolização de fármacos.

A ocorrência de suicídio em indivíduos com predisposição genética já foi relacionada ao uso de altas concentrações de EAA (Thiblin *et al.*, 1999). Alterações hematológicas também podem ser observadas, como mudanças do tempo de coagulação. Os EAA estimulam a eritropoiese através do aumento da síntese de eritropoetina, podendo causar policitemia e aumento do hematócrito, o que pode ocasionar formação de trombos e aumentar os riscos de ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Além disso, podem alterar a imunidade humoral, através da diminuição dos níveis das imunoglobulinas IgG, IgM e IgA (Dawson, 2001).

No sistema cardiovascular, foram relatados efeitos dos EAA (Fineschi *et al.*, 2001) determinando alterações eletrocardiográficas (Stolt *et al.*, 1999) e aumento da pressão arterial (Kuipers *et al.*, 1991); cardiomiopatias; infarto agudo do miocárdio e embolia (Wu, 1997). Em coelhos não treinados, o tratamento com decanoato de nandrolona causou diminuição da ação vasodilatadora da acetilcolina (Ferrer *et al.*, 1994a) e da resposta contrátil da aorta (Ferrer *et al.*, 1994b). Também em animais de laboratório foram observadas alterações comportamentais (Minkin *et al.*, 1993).

Existem vários relatos a respeito do efeito de dependência que o uso de altas doses de EAA pode causar. Este efeito foi pela primeira vez apresentado na literatura médica em 1980 e desde então vários outros estudos envolvendo atletas apresentaram

evidências de que os EAA causam dependência química e que, após a retirada, alguns atletas sofrem síndrome de abstinência (Parssinen & Seppala, 2002).

Diante dos diferentes protocolos experimentais empregados e dos resultados controversos, não estão claros os impactos que doses supra-fisiológicas de EAA podem causar ao organismo e nem a relação exata das mesmas como o exercício físico resistido.

2.3 EXERCÍCIO FÍSICO

2.3.1 SECREÇÕES HORMONAIS

A idéia de que o exercício físico está associado à saúde não é recente e encontra-se registrada na história. Os antigos chineses praticavam uma forma suave de ginástica para prevenir doenças associadas à falta de atividade. Em Roma, há mais de 1500 anos, o médico Galeno já prescrevia exercícios para a manutenção da saúde de seus pacientes. Atualmente, graças aos avanços das pesquisas nesta área, mais do que nunca conhecemos os benefícios que a prática bem orientada e supervisionada de exercícios físicos pode proporcionar (Sharkey, 1998).

Segundo o Instituto Nacional de Saúde (NIH) do E.U.A., o exercício físico pode ser definido como uma atividade física planejada, envolvendo movimentos corporais realizados de maneira estruturada e repetitiva, com o objetivo de manter ou aumentar o preparo físico (Houde & Melillo, 2002). Apesar do exercício ser considerado parte integrante da prática e preparação desportiva, pode também ser empregado com outras finalidades, como por exemplo, no lazer, com o objetivo de melhorar a estética corporal ou ainda na profilaxia, tratamento ou reabilitação de doenças e deformidades promovendo ou resgatando a aptidão para a realização das atividades de vida diária. Em muitos casos, o exercício é recomendado como coadjuvante no tratamento de uma das doenças mais conhecidas da modernidade: o estresse. Apesar do mecanismo pelo qual o exercício reduz o estresse não ser totalmente conhecido, sabe-se que atletas são menos ansiosos, depressivos, irritados e fatigados do que indivíduos sedentários (Khatri & Blumenthal, 2000). Estudos epidemiológicos evidenciaram também que, independentemente do tipo de exercício físico

praticado, populações fisicamente ativas têm menor incidência dos riscos relacionados ao sedentarismo, como hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus, deslipidemia, osteoporose, sarcopenia bem como ansiedade e depressão. Os efeitos benéficos são alcançados em virtude das respostas e adaptações dos sistemas circulatório, muscular, respiratório, imunológico e endócrino, decorrentes da prática de exercício (Åstrand, 1991; Radak *et al.*, 1999; Rogatto, 2001).

Embora existam evidências acerca da sua importância no aumento da qualidade de vida e na promoção da saúde, não está esclarecido qual seria o nível ótimo de exercício físico a ser praticado (Rikli, 2000). Sabe-se que os resultados positivos são obtidos somente quando o exercício é realizado de maneira indicada e orientada. Quando realizado de forma inadequada, seja pela intensidade, frequência e/ou duração, o desenvolvimento e a função dos sistemas orgânicos podem ser prejudicados. Esta situação pode levar ao *overtraining*, condição que compromete, de maneira significativa, o desempenho físico e a saúde por submeter o organismo a uma situação de estresse intenso. Isso é realmente verdadeiro porque o exercício físico representa um grande desafio à homeostasia corporal (Powers & Howley, 2000) e se o organismo não estiver apto a se adaptar às novas condições impostas, irá entrar em falência, o que pode até mesmo ser fatal. Assim, as características do exercício físico devem ser constantemente monitoradas para que este proporcione os efeitos benéficos aos quais se propõe.

O estresse metabólico e mecânico, provocado pelo exercício físico envolve vários sistemas fisiológicos, que devem atuar de maneira sinérgica (Coyle, 2000). De forma simplificada, o exercício físico atua como estímulo estressor e estimula o sistema nervoso central, promovendo a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A ativação dos neurônios hipotalâmicos produtores do fator liberador de corticotrofina (CRH), estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior. O ACTH por sua vez, estimula o córtex das glândulas supra-renais a secretar glicocorticóides, que atuarão no sentido de promover as adaptações metabólicas adequadas frente às condições impostas (Rogatto, 2001). Quanto mais intensa for a atividade física praticada, maior será a produção de ACTH e de glicocorticóides.

Além do aumento nas concentrações de ACTH, ocorrem outras alterações hormonais durante o exercício. Sabe-se que para haver produção de energia para realização de trabalho muscular, é necessária a utilização de um substrato energético. Com o início da atividade física, há diminuição na concentração da glicose plasmática. Esta redução estimula os receptores hipotalâmicos para que haja aumento na concentração plasmática de adrenalina. Com o início da atividade física, há também maior liberação de noradrenalina. Tanto a adrenalina como a noradrenalina, estimulam os adrenoceptores α das células β -pancreáticas diminuindo a secreção de insulina. Além disso, atuam sobre os adrenoceptores β das células α -pancreáticas, aumentando a secreção de glucagon (Powers & Howley, 2000e). A insulina é responsável pela captação de glicose pelos tecidos e o glucagon exerce efeito contrário. Durante a atividade física, há aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina, bem como maior ativação dos transportadores de glicose, devido ao aumento de cálcio intracelular com o objetivo final de aumentar a captação de glicose. Com o aumento do glucagon e diminuição da insulina durante o exercício, ocorre mobilização da glicose hepática bem como aumento da gliconeogênese. Neste processo, as catecolaminas também desempenham um papel muito importante, ligando-se a receptores β -adrenérgicos hepáticos e estimulando a degradação do glicogênio, possibilitando a liberação de glicose que será utilizada primordialmente na manutenção da glicemia sangüínea (Foss & Keteyian, 2000).

Para que haja produção de energia a ser utilizada no processo de contração muscular, ocorre mobilização do glicogênio muscular, principalmente durante os primeiros minutos do exercício. À medida que o tempo de exercício aumenta, há também mobilização de triglicérides das células adiposas e dos músculos esqueléticos, os quais são degradados a ácidos graxos livres e glicerol, na presença de oxigênio, para obtenção de energia na forma de ATP. Os ácidos graxos passarão pelo processo de β -oxidação para produção de ATP e o glicerol será utilizado pelo fígado no processo de neoglicogênese (Lehninger *et al.*, 1995). Além disso, foi comprovado que o exercício físico resistido causa aumento na liberação de fatores de crescimento tissulares, como por exemplo do IGF-I, desencadeando principalmente o processo de hipertrofia muscular (Bamman *et al.*, 2001).

É vasta a literatura a respeito das influências do exercício físico sobre a função endócrina sexual. Entretanto existem muitas divergências com relação aos resultados

encontrados. Até pouco tempo atrás, acreditava-se que estes efeitos eram limitados primariamente ao sistema endócrino feminino. Porém, atualmente várias evidências demonstram que o sistema reprodutor masculino também é influenciado pelo exercício (Hackney, 2001). Dependendo do protocolo de treinamento empregado (tipo, intensidade e duração do exercício) e das condições físicas do indivíduo, o exercício pode diminuir ou aumentar as concentrações de testosterona. Entretanto, os mecanismos envolvidos nestas respostas não são claros (Cumming *et al.*, 1989; Hackney, 2001). Analisando os efeitos do estresse físico sobre a secreção de LH, FSH e de testosterona, Gawel *et al.* (1979) observaram que os níveis dos dois primeiros hormônios não foram alterados durante o exercício enquanto que os de testosterona exibiram aumento significativo. Entretanto, em outro estudo realizado com homens, envolvendo monitoramento durante as 12 horas pós-exercício físico intenso, observou-se diminuição na concentração de testosterona acompanhada de redução na liberação de LH e aumento na produção de cortisol (Nindl *et al.*, 2001).

A diminuição na taxa de produção de LH frente a exercícios físicos intensos parece estar relacionada a declínios na amplitude e frequência dos pulsos de LH. Interpreta-se esta redução na taxa de liberação de LH como sinal inibitório sobre os receptores das células intersticiais de Leydig, acarretando diminuição de liberação de testosterona (Nindl *et al.*, 2001). Sabe-se que a secreção de LH depende da liberação de quantidades adequadas de GnRH hipotalâmico. O controle da secreção de GnRH não é completamente conhecido, mas vários neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios podem alterar sua liberação (Jaffe & Yen, 1990). Entre estes, cita-se o treinamento físico rigoroso que, por exercer influências a nível hipotalâmico, diminui a liberação de GnRH, mesmo na condição de repouso (Fisher *et al.*, 1986). Assim, corredores de longa distância (108 Km/semana) apresentaram níveis mais baixos de testosterona e menor contagem e motilidade espermática, em comparação com corredores de distância moderada (54 Km/semana) (De Souza *et al.*, 1994).

A inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas frente ao exercício físico intenso também parece estar relacionada à liberação de grandes quantidades de cortisol e de catecolaminas (Cumming *et al.*, 1989). Segundo Hackney (2001) este é um processo lento

que requer anos de treinamento para se desenvolver. Entretanto, Doerr & Pirke (1976) demonstraram que a produção normal de cortisol, por si só, já é suficiente para diminuir a produção de testosterona em homens, via inibição da liberação de LH. O acúmulo de metabólitos bem como o déficit energético decorrentes da prática de exercício físico intenso também podem acarretar diminuição na liberação de LH e conseqüentemente de testosterona (Cumming *et al.*, 1989).

Segundo Hackney (2001) a diminuição na liberação de hormônios androgênicos, decorrente do treinamento físico intenso, pode exercer efeitos protetores sobre o sistema cardiovascular. Entretanto, estudos recentes demonstram que os dados a respeito da influência dos esteróides sexuais sobre o sistema cardiovascular não são tão óbvios. Sabe-se que os hormônios esteróides influenciam a função vascular através de receptores específicos localizados no endotélio e nas células da musculatura lisa. De acordo com dados epidemiológicos, até a menopausa mulheres normais são menos suscetíveis a acidentes vasculares trombo-embólicos do que homens, sendo que após esta fase o risco torna-se semelhante para ambos os sexos. Estudos em animais fornecem evidências de que o estradiol trabalha como um hormônio anti-hipertensivo e a testosterona como pró-hipertensivo (Dubey *et al.*, 2002).

Acredita-se que a reposição hormonal geralmente está associada a menor mortalidade por doenças cardiovasculares devido ao efeito modulador do estrógeno sobre o metabolismo lipídico e adesão plaquetária, bem como devido ao seu efeito vasodilatador, aumentando a produção de óxido nítrico dependente do endotélio, e modulando o metabolismo do cálcio (Suzuki *et al.*, 2003). Entretanto, outros estudos clínicos empregando terapia de reposição hormonal com estrógeno não confirmam a redução da taxa de mortalidade (Weidemann & Hanke, 2002).

Os efeitos dos andrógenos sobre o sistema cardiovascular e a prevenção de doenças cardíacas são ainda mais controversos. Existem dados relatando que baixos níveis circulantes de testosterona e androstenediona são observados em homens hipertensos, com doenças coronarianas e infarto do miocárdio. Estes estudos sugerem que os baixos, ao invés dos altos níveis de hormônios androgênicos, estariam associados a estas doenças. Entretanto, uma questão que deve ser ressaltada é que a causa da diminuição dos níveis dos esteróides

sexuais masculinos nestas situações pode ser mero reflexo do estresse ao qual estes indivíduos estão submetidos. Níveis reduzidos de testosterona são observados em resposta a situações estressoras, tais como: infarto do miocárdio recente, cirurgias, traumatismos na cabeça, queimaduras, hipóxia, privação de sono e agentes estressores psicológicos (Kalin & Zumhoff, 1990). Assim, os níveis reduzidos de testosterona em homens hipertensos e com alterações cardiovasculares podem não ser um indicativo de que níveis elevados de testosterona exerçam efeito protetor (Dubey *et al.*, 2002).

2.3.2 METABOLISMO ENERGÉTICO

Por ser uma condição na qual ocorre rápida mobilização e distribuição de substratos energéticos para a execução de trabalho (Rogatto, 2001), o exercício representa um sério desafio às vias bioenergéticas do músculo em atividade (Powers & Howley, 2000c). A energia provém da hidrólise de um único composto químico, a adenosina trifosfato ou ATP, em ADP e fosfato inorgânico (Pi) (Foss & Keteyian, 2000b; Bottinelli & Reggiani, 2000). Os músculos esqueléticos são capazes de utilizar vários substratos, intra e extra-celulares para a produção de ATP, como por exemplo, fosfocreatina, glicogênio muscular, glicose sangüínea, lactato, ácidos graxos livres oriundos do tecido adiposo ou das reservas intra-musculares de triglicerídeos e até mesmo aminoácidos (Hargreaves, 2000).

A taxa de produção/utilização do ATP pelas células musculares precisa estar em um balanço preciso, diante de qualquer nível de atividade em que as mesmas se encontrem (Hochachka, 1994). Para tanto, os músculos possuem uma grande capacidade de produção e utilização do ATP, e independentemente das flutuações das demandas energéticas, as concentrações mínimas musculares de ATP, necessárias aos processos biológicos, são garantidas (Sahlin *et al.*, 1998).

A primeira fonte energética utilizada pelo músculo em atividade é obtida através da hidrólise das reservas intramusculares de ATP. Entretanto, as reservas de ATP presentes no interior das células musculares são extremamente reduzidas, exaurindo-se durante os dois primeiros segundos do exercício físico intenso (Spurway, 1992). Para a regeneração do ATP que foi utilizado é necessário haver energia. Existem três sistemas básicos

fornecedores de energia para a ressíntese de ATP: o sistema do fosfagênio (ou sistema ATP-CP), no qual a energia provém apenas de um único composto energético, a fosfocreatina; a glicólise anaeróbia, que gera ácido láctico, mas proporciona ATP a partir da degradação parcial da glicose na ausência de oxigênio no sarcoplasma; e o sistema aeróbio, que ocorre dentro da mitocôndria, envolvendo o ciclo de Krebs e a cadeia transportadora de elétrons com consumo de oxigênio. Este último sistema pode ser subdividido em duas partes: a primeira consiste no término da oxidação dos carboidratos e a segunda envolve a oxidação dos ácidos graxos ou aminoácidos (Foss & Keteyian, 2000b; Gastin, 2001).

A energia para a realização do exercício de curta duração e de alta intensidade origina-se essencialmente das vias metabólicas anaeróbias. O quanto a produção de ATP é dominada pelo sistema ATP-CP ou pela glicólise depende primariamente da duração do exercício. Em geral, o sistema ATP-CP pode suprir quase toda a demanda de ATP necessária para o trabalho em eventos que duram de um a cinco segundos. O fornecimento de energia através desta via é extremamente rápido, pois envolve apenas uma reação química onde ocorre a desintegração do grupamento fosfato e creatina, da molécula de fosfocreatina (Foss & Keteyian, 2000b). O exercício físico intenso, com duração maior do que cinco a oito segundos começa a utilizar a capacidade de produção de ATP da glicólise anaeróbia, uma via mais lenta pois envolve uma série de onze reações químicas. A transição do sistema ATP-CP para a glicólise anaeróbia não é abrupta; ocorre um desvio gradual de uma via para outra. Já os eventos com duração mais longa podem utilizar uma combinação dos três sistemas energéticos: sistema ATP-CP, glicólise anaeróbia e sistema aeróbio (Powers & Howley, 2000c).

Exercícios físicos aeróbios moderados são constantemente indicados para redução do peso corporal e melhora da função cardiovascular, por proporcionarem grande mobilização de tecido adiposo (Kraus *et al.*, 2002). A gordura é uma fonte energética bastante importante, tanto nos momentos de repouso quanto durante a atividade muscular. Os lipídeos, utilizados no fornecimento de energia para a contração muscular, podem ser originados exogenamente através da circulação (ácidos graxos, quilomícrons, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)), bem como dos reservatórios encontrados dentro da fibra (Kimber, *et al.*, 2003). Os triglicérides intramusculares são encontrados na forma de

agregados adjacentes às mitocôndrias (Hoppeler *et al.*, 1999) e acredita-se que sejam substratos utilizados durante exercícios aeróbios de longa duração.

Vale ressaltar que esta divisão quanto ao tipo de substrato a ser utilizado durante determinado tipo de exercício físico é meramente didática, uma vez que durante esta prática não existe utilização exclusiva de uma única via. O que observamos é a predominância de uma delas em detrimento das outras. A seleção do substrato energético e conseqüentemente da via a ser utilizada dependerá do tipo, duração e intensidade do exercício físico praticado, bem como das condições físicas do indivíduo. Além disso, sabe-se que os aspectos metabólicos das fibras musculares, tais como tipo e quantidade de substratos disponíveis e velocidade das reações enzimáticas, também influenciam o sentido das vias energéticas (Bottinelli & Reggiani, 2000).

Todas as fibras musculares contêm reservas de glicogênio e lipídeos para serem utilizados como substratos para produção de energia, além da glicose, ácidos graxos e aminoácidos que podem ser obtidos através do suprimento sanguíneo. Entretanto, o conteúdo de glicogênio é cerca de 16% maior em fibras musculares do tipo II (rápidas) do que nas do tipo I (lentas) (Vollestad *et al.*, 1984). Durante o exercício, a concentração de glicogênio diminui primeiramente nas fibras lentas e depois nas rápidas, o que provavelmente reflete a ordem de recrutamento das unidades motoras (Vollestad *et al.*, 1984). Por outro lado, o conteúdo lipídico é maior nas fibras lentas do que nas rápidas (Howald *et al.*, 1985).

Assim, as fibras musculares também diferem quanto à concentração dos fosfatos de alta energia. Estudos em humanos indicam que, no repouso, o conteúdo de fosfocreatina é maior nas fibras rápidas do que nas lentas. Em contrapartida, a concentração de ATP é similar nos dois tipos de fibras (Greenhaff *et al.*, 1993).

Todos os ajustes relacionados ao metabolismo energético são mediados por vários hormônios, cuja síntese pode ser estimulada ou inibida durante o exercício físico.

2.3.3 ADAPTAÇÕES MUSCULARES INDUZIDAS PELO TREINAMENTO FÍSICO

Os princípios básicos do treinamento, relacionados ao aumento de força muscular, datam de milhares de anos. Pesquisas mais recentes sobre os efeitos do treinamento concentram-se no desempenho de *endurance* (atividade aeróbia), possivelmente em razão de sua ligação com a prevenção e tratamento de doenças cardíacas. No entanto, as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte sobre exercício para a saúde e condicionamento incluem o treinamento resistido (Powers & Howley, 2000d).

O treinamento resistido induz uma série de adaptações fisiológicas nos diferentes sistemas: nervoso, cardiovascular, respiratório, sangüíneo e renal (Wahren, 1979). Entretanto, citaremos alguns tipos específicos de adaptação que ocorrem no sistema muscular que estão mais relacionados ao presente estudo.

A prática crônica de exercício físico induz diversas adaptações bioquímicas no sistema muscular, como por exemplo aumento da quantidade de ATP produzida por unidade de tempo, ou ainda maior tempo de atividade das vias metabólicas utilizadas. Essas adaptações ocorrem de acordo com as exigências do tipo de exercício praticado (Guerino, 1996; Hickner *et al.*, 1997; Murakami *et al.*, 1997).

Além disso, inúmeros são os trabalhos que evidenciam o mecanismo de supercompensação do glicogênio pós-exercício, fenômeno atribuído principalmente à ativação da glicogênio sintetase, aumento da síntese e da translocação dos transportadores de glicose para a superfície das membranas celulares e aumento da sensibilidade muscular à insulina (Nakatani *et al.*, 1997; Cartee *et al.*, 1989). Também ocorre aumento na concentração de ATPase, nas reservas de ATP e fosfocreatina, na concentração de enzimas glicolíticas com aumento na velocidade de degradação do glicogênio, na concentração sérica da enzima CK e retardo no desenvolvimento de fadiga muscular.

O músculo esquelético é um tecido extremamente heterogêneo, em virtude da diversidade de fibras musculares que o compõem, caracterizado por seu alto potencial adaptativo. Esta propriedade é garantida pela plasticidade funcional das fibras musculares,

elementos versáteis e capazes de modificar sua composição e propriedades moleculares, adaptando-se em resposta ao tipo e intensidade de exercício físico praticado (Pette, 1998).

Em humanos, foi demonstrado que uma forma de adaptação ao exercício resistido é o estímulo da síntese protéica, resposta que pode resultar do aumento do número de moléculas de RNAm sendo traduzidas ou do aumento da velocidade de tradução de cada molécula de RNAm (Welle *et al.*, 1999). Baseando-se na observação de que a síntese protéica muscular aumenta significativamente após a execução deste tipo de exercício, sem alterar a concentração muscular total de RNA, Chesley *et al.* (1992) concluíram que o aumento na síntese protéica muscular é causado por eventos pós-transcricionais. Isto resulta em aumento da área de secção transversa da fibra muscular, processo denominado de hipertrofia, que está diretamente relacionado com a síntese de material celular e diminuição do catabolismo protéico. Assim, as miofibrilas sofrem espessamento à medida que a síntese protéica se acelera.

Outros mecanismos pelos quais o exercício resistido pode promover respostas hipertróficas são a ativação, proliferação, quimiotaxia e fusão de células-satélite às fibras musculares já existentes. A capacidade migratória (quimiotaxia) das células-satélite é dependente da integridade da lâmina basal. Depois da ruptura da mesma em resposta a um trauma muscular decorrente do treinamento físico, as células-satélite migram em direção às fibras musculares adjacentes (Schultz *et al.*, 1986). Os miotraumas induzidos pelo exercício desencadeiam uma resposta imune que inclui a migração de macrófagos para a área lesada, atingindo um pico em 48 horas. Estes macrófagos, além de serem responsáveis pela fagocitose e digestão das fibras musculares necróticas, secretam uma série de citocinas que regulam a proliferação das células-satélite (Nathan, 1987). Se os macrófagos não estão presentes, a regeneração não ocorre. O miotrauma, decorrente do treinamento resistido, estimula a liberação de fatores de crescimento que irão, em parte, regular a população de células-satélite durante a regeneração, favorecendo em última análise a hipertrofia muscular (Hawke & Garry, 2001).

De acordo com Guyton & Hall (2001), o treinamento físico de resistência pode induzir processos de hipertrofia muscular que variam de 30 a 60%. A hipertrofia está associada a maior eficiência no processo de contração muscular, devido ao aumento de

proteínas contráteis. Assim, devido ao aumento do volume celular, há maior possibilidade de armazenamento de reservas energéticas musculares, como por exemplo de glicogênio e lipídeos.

Uma outra forma de adaptação da fibra muscular ao treinamento físico de resistência, embora menos freqüente, é a hiperplasia muscular resultante da divisão longitudinal da fibra muscular. Ocorre preferencialmente em resposta a treinamentos resistidos de alta intensidade, o que a princípio significa uma situação estressante para o aparato muscular. Neste processo, são desencadeadas alterações estruturais que proporcionam melhora significativa da capacidade funcional da fibra muscular esquelética. Desta forma, a fibra tende a se dividir através da invaginação do sarcolema das duas extremidades, progredindo através do seu eixo longitudinal, até ser concluído na região central. Deste processo, que em nada se assemelha ao processo mitótico, serão originadas duas outras fibras musculares (Assis, 2002). Todos estes processos adaptativos frente ao treinamento físico se desenvolverão com o objetivo final de melhorar o desempenho atlético.

3 OBJETIVO

Avaliar, em ratos, o efeito combinado do treinamento físico resistido anaeróbio e da administração de nandrolona sobre o metabolismo (armazenamento e mobilização) do glicogênio. Para tanto, os objetivos específicos foram:

3.1 Avaliar os níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos, e a taxa de glicogênio no fígado, coração e músculos sóleo e gastrocnêmio (porções vermelha e branca).

3.2 Estudar a influência da nandrolona sobre o tecido hepático, através da avaliação dos níveis das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Foram utilizados ratos Wistar com 2 meses de idade, no início do experimento, de padrão SPF (*Specific Patogen Free*), fornecidos pelo Centro de Bioterismo da UNICAMP (CEMIB). Os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, alojados em gaiolas coletivas, com 4 animais, no máximo, em sala climatizada ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), e com ciclo claro/escuro de 12/12 h (luzes acendendo às 6:00 h). Receberam, durante todo o período, água e ração para ratos à vontade, em ambiente sanitariamente controlado. Todos os procedimentos utilizados neste experimento foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, de acordo com as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA – protocolo nº 391-1).

4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram aleatoriamente divididos em quatro grupos experimentais: Sedentário + veículo; Treinado + veículo; Sedentário + esteróide anabólico androgênico (EAA); Treinado + esteróide anabólico androgênico (EAA). Para a realização das análises, foi utilizado um n inicial de 14 animais por grupo experimental.

Nestes animais, foram estudados os efeitos do treinamento físico resistido anaeróbico e do uso de doses supra-fisiológicas de EAA sobre a supercompensação do glicogênio, bem como o efeito do EAA sobre o tecido hepático.

4.3 TRATAMENTO COM EAA

Os animais dos grupos veículo e EAA receberam respectivamente injeções i.m. de veículo (propilenoglicol – 0,2mL/Kg) ou de decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin[®] - 5mg/Kg), duas vezes por semana (segundas e quintas-feiras) entre às 7:30 e 8:00 h. Esta

dose é equivalente àquela geralmente utilizada em academias (Norton *et al.*, 2000). As aplicações foram realizadas no músculo gastrocnêmio esquerdo dos animais (figura 1). O peso corporal dos animais foi determinado semanalmente, às segundas-feiras, antes da aplicação do veículo ou do EAA.

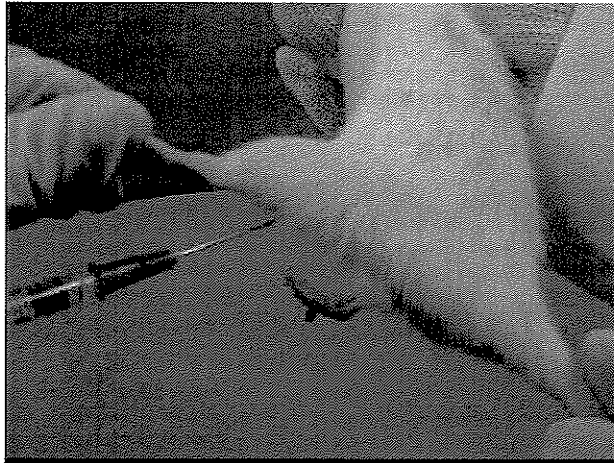


Figura 1 - Aplicação do EAA.

4.4 TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO POR SALTOS EM MEIO LÍQUIDO

Os animais foram submetidos individualmente a sessões de saltos em um cilindro de PVC, contendo água a 30°C (Harri & Kuusela, 1986) a uma profundidade de 38 cm (figura 2).

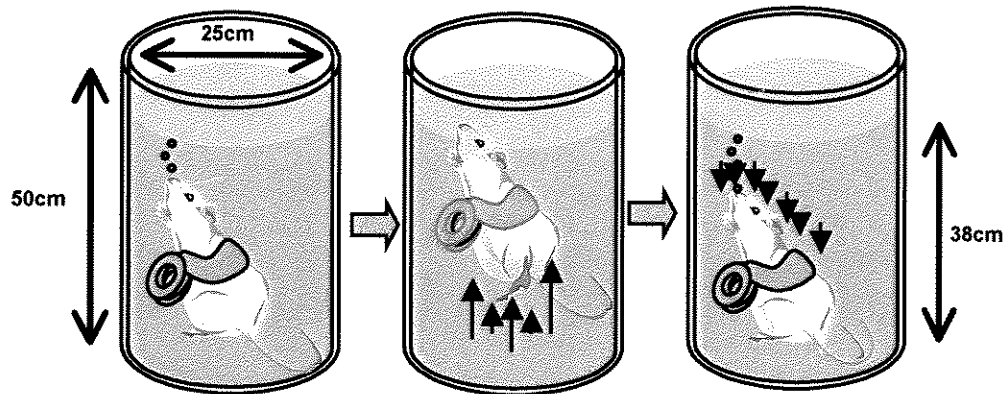
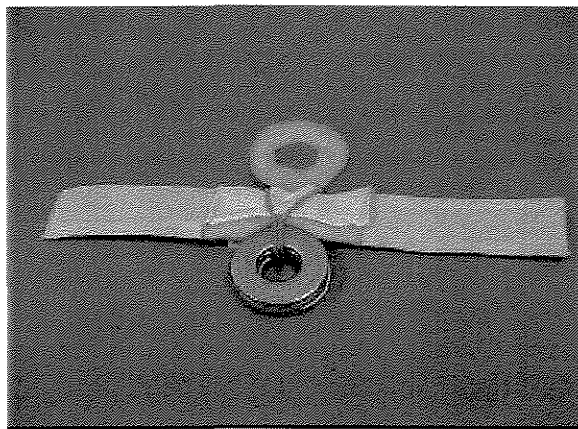


Figura 2 - Dimensões do cilindro de PVC utilizado para o treinamento físico dos animais.

Após um período inicial de adaptação ao meio líquido (1º ao 5º dia, com sobrecarga equivalente a 50% do peso corporal e número crescente de saltos e séries), os animais dos grupos treinados foram submetidos a um programa de treinamento anaeróbio. A sobrecarga de peso foi acoplada ao tórax dos animais através de um colete, como ilustrado nas figuras 3a e 3b.



3a



3b

Figuras 3a e 3b - Colete de sobrecarga e seu acoplamento ao tórax do animal.

O treinamento anaeróbio (Rogatto, 2001) consistiu de 25 sessões de saltos em meio líquido com sobrecarga de peso, 5 dias por semana, entre às 13:00 e 15:00h (tabela 1). Em cada sessão, realizavam 4 séries de 10 saltos. Entre as séries houve um intervalo de 30 segundos, durante o qual o animal era retirado da água e mantido em repouso sobre um suporte.

Tabela 2
Protocolo de treinamento físico anaeróbio

<i>Dia de treinamento</i>	<i>Treinamento</i>	<i>Sobrecarga (% Peso corporal)</i>
1°	2 séries de 5 saltos	50
2°	3 séries de 5 saltos	50
3°	4 séries de 5 saltos	50
4°	4 séries de 7 saltos	50
5°	4 séries de 9 saltos	50
6° ao 15°	4 séries de 10 saltos	50
16° ao 25°	4 séries de 10 saltos	60
26° ao 30°	4 séries de 10 saltos	70

Após cada sessão de treinamento, os animais eram secos com toalha absorvente e mantidos por cerca de 30 minutos no laboratório, até estarem completamente secos, quando eram transportados ao biotério de experimentação.

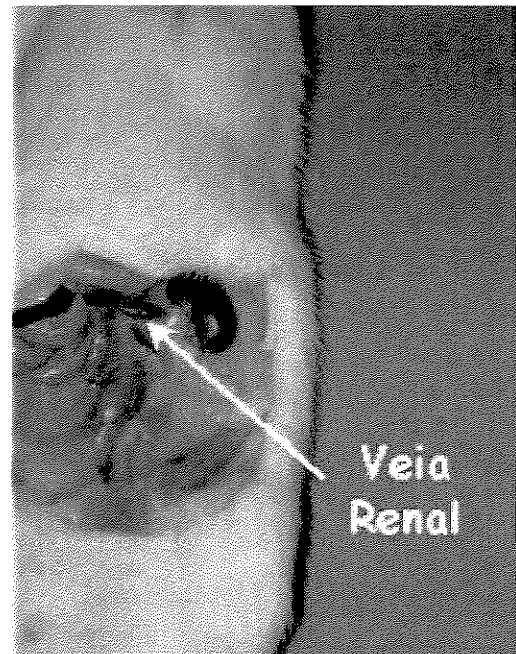
4.5 ANÁLISES METABÓLICAS

Ao final do período de seis semanas de treinamento, os animais foram mantidos em repouso por 48h após a última sessão de exercícios (Nakatani *et al.*, 1997; Greiwe *et al.*, 1999). Sem jejum prévio, os animais treinados ou sedentários foram anestesiados por

inalação de halotano (Tanno *et al.*, 2002). Através de laparotomia mediana, foi realizada punção da veia renal esquerda (figura 4).



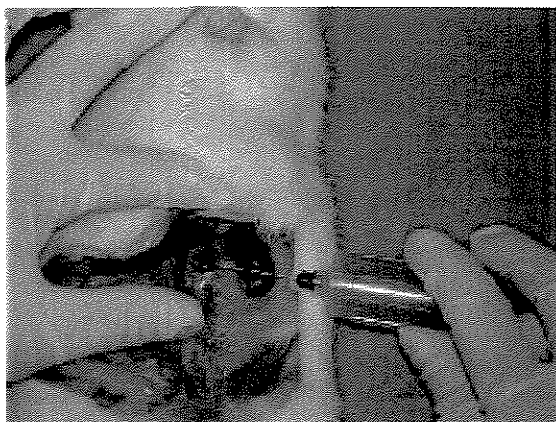
4a



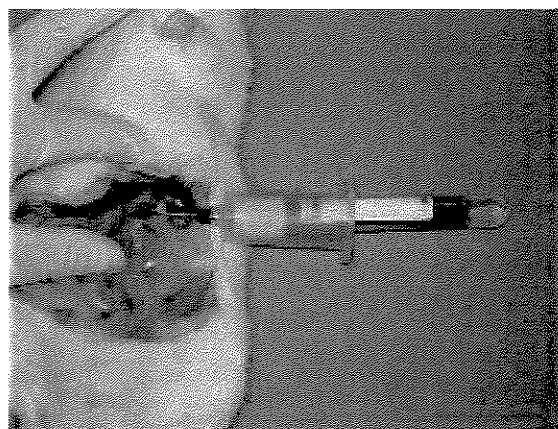
4b

Figuras 4a e 4b - Incisão para realização de laparotomia mediana e localização da veia renal esquerda.

A coleta de sangue através deste vaso (Spadari & De Moraes, 1988) foi feita em tubos a vácuo (B&D – 4,5mL) contendo EDTA e em tubo de gel, sem anticoagulante (B&D – 4mL), para posterior obtenção de plasma e soro, respectivamente (figuras 5a e 5b).



5a



5b

Figuras 5a e 5b - Punção da veia renal esquerda e coleta de sangue em tubo a vácuo.

Em seguida o animal foi morto por parada respiratória (pneumotórax) e amostras do fígado, coração, músculos gastrocnêmio (porções vermelha e branca) e sóleo foram coletadas para determinação quantitativa e qualitativa do conteúdo de glicogênio tecidual.

Após 30 minutos em temperatura ambiente (25°C), o sangue foi centrifugado durante 15 minutos a 2500rpm. O plasma obtido do sangue coletado no tubo a vácuo, contendo EDTA, foi utilizado para determinação da concentração plasmática de glicose e triglicerídeos. O soro, obtido após a centrifugação dos tubos de gel, foi utilizado para a determinação dos níveis séricos das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP). As análises foram realizadas no dia em que as amostras foram coletadas.

4.5.1 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SANGÜÍNEA DE GLICOSE E TRIGLICERÍDEOS

Os níveis de glicose e de triglicerídeos foram determinados no plasma, pelo método enzimático-colorimétrico, através do uso de kits comerciais LABORLAB[®] (Henry *et al.*, 1974; Fossati & Prencipe, 1982; Silva *et al.*, 1999). A leitura das amostras foi realizada através de espectrofotometria óptica, com temperatura do aparelho mantida a 25°C e comprimento de onda de 505nm.

4.5.2 AVALIAÇÃO INDIRETA DAS CONDIÇÕES HEPÁTICAS

No soro, obtido a partir do sangue coletado em tubo de gel, foi realizada dosagem das transaminases hepáticas AST/TGO e ALT/TGP através do método cinético – UV utilizando kits comerciais LABORLAB[®]. A leitura das amostras foi realizada através de espectrofotometria óptica, com temperatura do aparelho controlada a 37°C e comprimento de onda de 340nm.

4.5.3 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DO CONTEÚDO DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO E MUSCULAR

Amostras do fígado e dos músculos cardíaco, sóleo e gastrocnêmio (porções vermelha e branca) foram cuidadosamente isoladas e pesadas para a determinação da concentração de glicogênio pelo método do fenol sulfúrico (Sjörgreen *et al.*, 1938; Dubois *et al.*, 1956; Lo *et al.*, 1970).

As amostras, 500 mg de fígado e 200 mg de músculo, foram digeridas em KOH 30% (2 mL para o fígado e 1 mL para os músculos) durante 15 minutos em banho fervente. O glicogênio foi precipitado pela adição de Na₂SO₄ saturado (200 µL para o fígado e 100 µL para os músculos) e etanol absoluto (7 mL para o fígado e 3,5 mL para os músculos) e centrifugação a 2500 rpm durante 15 minutos. Após a extração do glicogênio e descarte do sobrenadante, o precipitado foi suspenso em água deionizada (25 mL para o

figado e 5 mL para os músculos). Desta solução, foi retirada uma alíquota (50 µL para o figado e 200 µL para os músculos) à qual foram adicionados respectivamente 950 µL e 800 µL de água deionizada, em um tubo de ensaio. Foram então adicionados 10 µL de fenol e 2,5 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi mantida em fervura por 15 minutos.

Simultaneamente foi preparada uma curva padrão de glicose (0.01 a 0.06 mg/mL) que foi lida junto com as amostras, em duplicata, em espectrofotômetro a 490nm. As concentrações de glicogênio são apresentadas em mg/100 mg de tecido.

4.5.4 DETERMINAÇÃO QUALITATIVA DO CONTEÚDO DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO E MUSCULAR

Fragmentos do tecido hepático e segmentos da porção média (ventre muscular) do músculo sóleo e porção branca do músculo gastrocnêmio foram cuidadosamente coletados para a determinação qualitativa do conteúdo de glicogênio. Esses tecidos foram fixados em Bouin alcoólico (gendre) e processados em parafina. Secções de 6µm de espessura foram tratadas pelo método do ácido periódico de Schiff (PAS), a fim de evidenciar os grânulos de glicogênio (Pearse, 1985).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados foi utilizada Análise de Variância Bifatorial, seguida do teste de Tukey para comparações múltiplas de médias. Valores de p menores do que 0,05 foram indicativos de significância estatística.

5 RESULTADOS

Na figura 6 são apresentados os dados referentes ao peso corporal dos animais. Não foram constatadas diferenças estatísticas no peso corporal inicial entre os quatro grupos: sedentário veículo ($276\pm 5g$), sedentário EAA ($282\pm 8g$), treinado veículo ($287\pm 6g$) e treinado EAA ($273\pm 4g$; $p>0,05$). Ao final do período experimental (sexta semana), os animais dos quatro grupos experimentais apresentaram média de peso corporal significativamente maior à da primeira semana ($p<0,05$). Na sexta semana, o peso corporal dos animais treinados tratados com veículo ($345\pm 7g$) foi significativamente menor do que aquele de animais sedentários tratados com veículo ($380\pm 7g$; $p<0,05$). Na mesma semana, os animais treinados tratados com EAA apresentaram menor peso corporal ($328\pm 4g$) em relação ao grupo sedentário também tratado com EAA (370 ± 11 ; $p<0,05$). Não houve diferença significativa entre o tratamento com veículo ou EAA ($p>0,05$) sobre o peso corporal dos animais, independentemente da realização ou não de exercício físico.

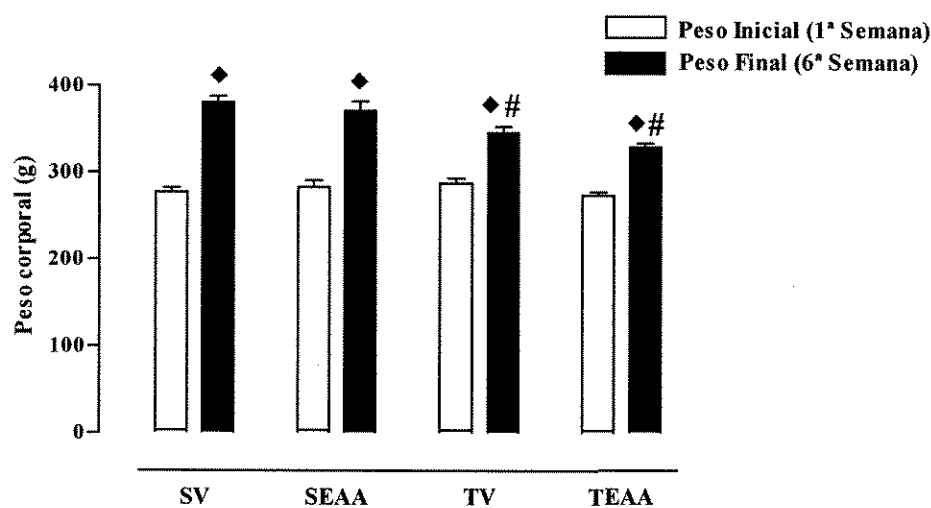


Figura 6 – Evolução do peso corporal (g) de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas. ♦Diferença significativa em relação à primeira semana, no mesmo grupo. #Diferença significativa em relação ao respectivo grupo sedentário, na mesma semana ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) ($n=7-10$) (SV – sedentário veículo; SEAA – sedentário EAA; TV – treinado veículo; TEAA – treinado EAA).

O treinamento físico diminuiu significativamente os níveis plasmáticos basais de triglicerídeos em animais tratados com veículo ($77\pm 3\text{mg/dL}$ vs. $98\pm 4\text{mg/dL}$) e em ratos tratados com EAA ($79\pm 3\text{mg/dL}$ vs. $98\pm 8\text{mg/dL}$; $p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os níveis de triglicerídeos de ratos tratados com veículo e com EAA, sedentários ou treinados ($p > 0,05$; figura 7).

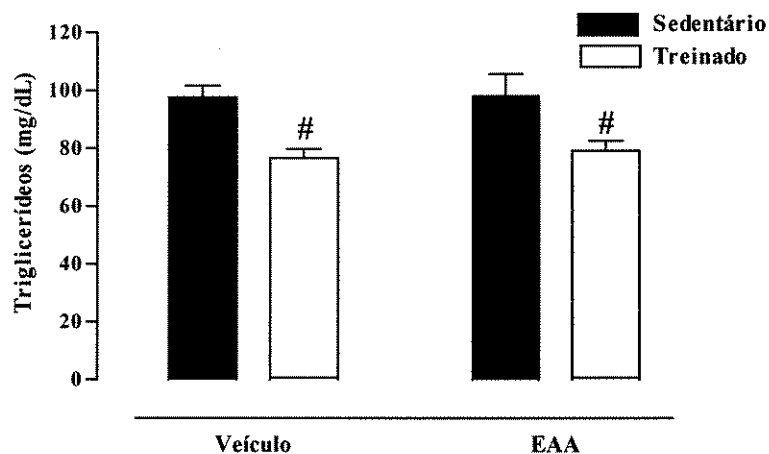


Figura 7 – Concentração plasmática de triglicerídeos (mg/dL) de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas. #Estatisticamente diferente do respectivo grupo sedentário ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) ($n=8-10$).

Na figura 8 estão apresentados os dados referentes à glicemia basal dos quatro grupos experimentais analisados. Não foram observadas diferenças estatísticas na glicemia entre os grupos ao final do experimento: sedentário veículo ($119\pm 3\text{mg/dL}$), treinado veículo ($123\pm 2\text{mg/dL}$), sedentário EAA ($116\pm 5\text{mg/dL}$) e treinado EAA ($113\pm 4\text{mg/dL}$; $p>0,05$).

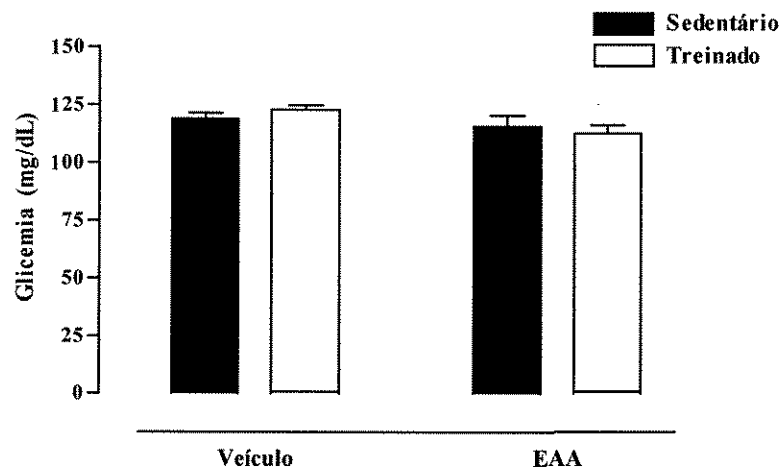


Figura 8 – Concentração de glicose plasmática (mg/dL) de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas ($n=8-10$).

Observou-se aumento significativo da concentração hepática de glicogênio em decorrência do treinamento físico empregado. Assim, o grupo treinado tratado com veículo apresentou concentração de glicogênio hepático significativamente maior ($5,3 \pm 0,2 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que o respectivo grupo sedentário tratado com veículo ($3,9 \pm 0,1 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$). Ratos treinados tratados com EAA também apresentaram aumento na concentração hepática de glicogênio ($5,3 \pm 0,3 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) em relação aos animais sedentários tratados com EAA ($4,6 \pm 0,2 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$; figuras 9 e 10).

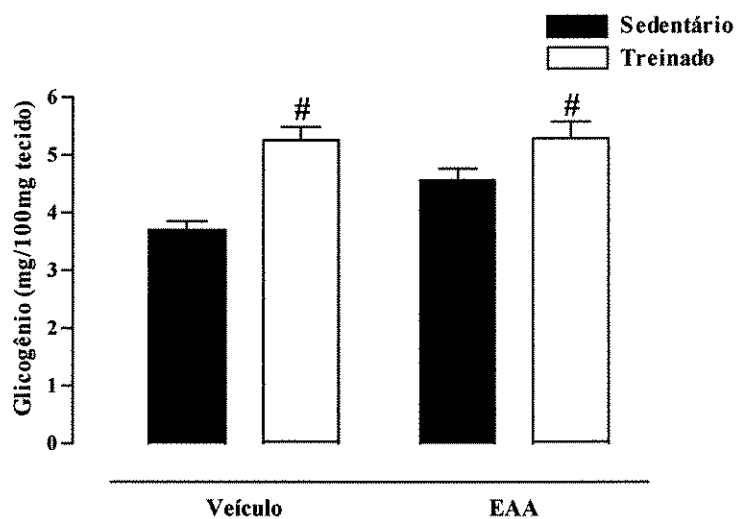
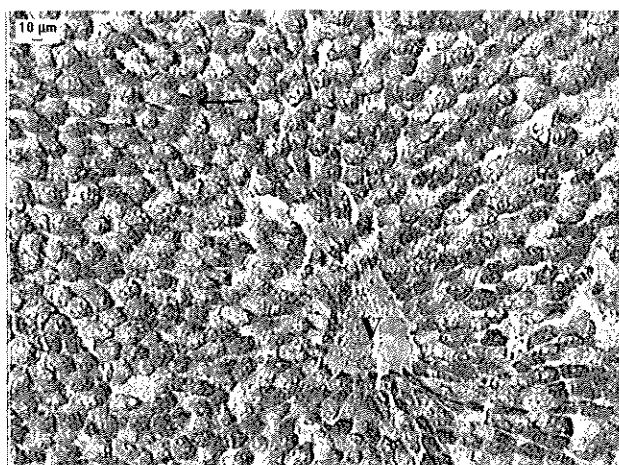
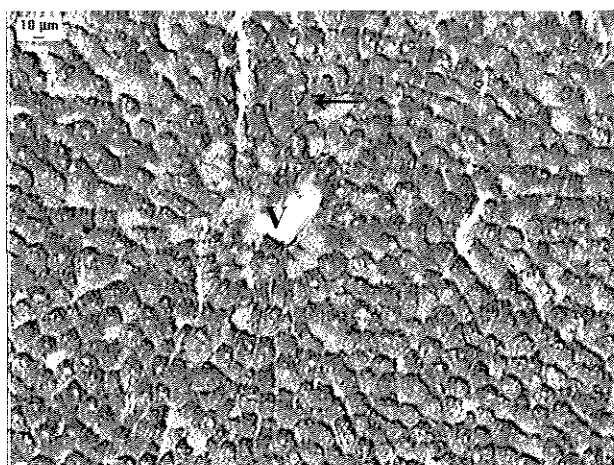


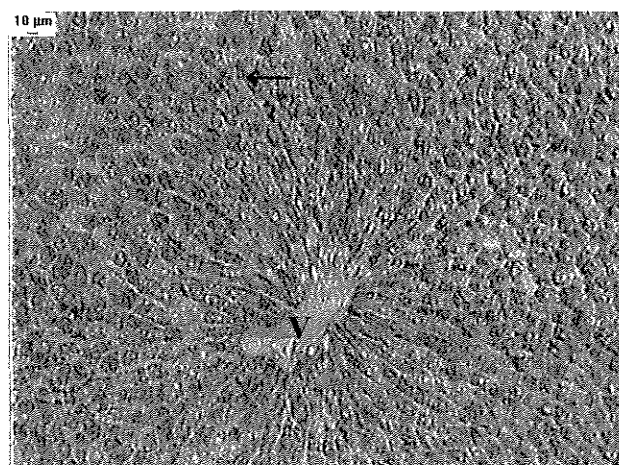
Figura 9 – Concentração tecidual de glicogênio (mg/100mg tecido) no fígado de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas. #Estatisticamente diferente do respectivo grupo sedentário ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) ($n=9-14$).



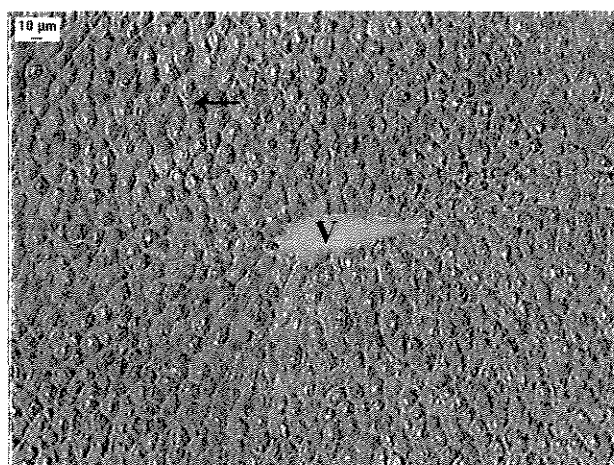
10a - SV



10b - TV



10c - SEAA



10 d - TEAA

Figura 10 - Fotomicrografias do fígado de ratos dos quatro grupos experimentais. V - veia centrolobular. As setas apontam grânulos de glicogênio em hepatócitos. O tratamento pelo PAS (Ácido Periódico de Schiff) evidencia grânulos de glicogênio na cor púrpura (PAS - 100x) (SV – sedentário veículo; SEAA – sedentário EAA; TV – treinado veículo; TEAA – treinado EAA).

Na figura 11 estão apresentados os dados referentes à concentração tecidual de glicogênio no músculo cardíaco. Quarenta e oito horas após a última sessão de treinamento anaeróbio, a concentração tecidual de glicogênio no coração de ratos treinados tratados com EAA foi significativamente maior ($0,19 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que a dos animais sedentários tratados com EAA ($0,14 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) e treinados tratados com veículo ($0,13 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$). Não houve diferença estatística na concentração tecidual de glicogênio cardíaco entre o grupo treinado tratado com veículo ($0,13 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) e seu respectivo grupo sedentário ($0,13 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p > 0,05$).

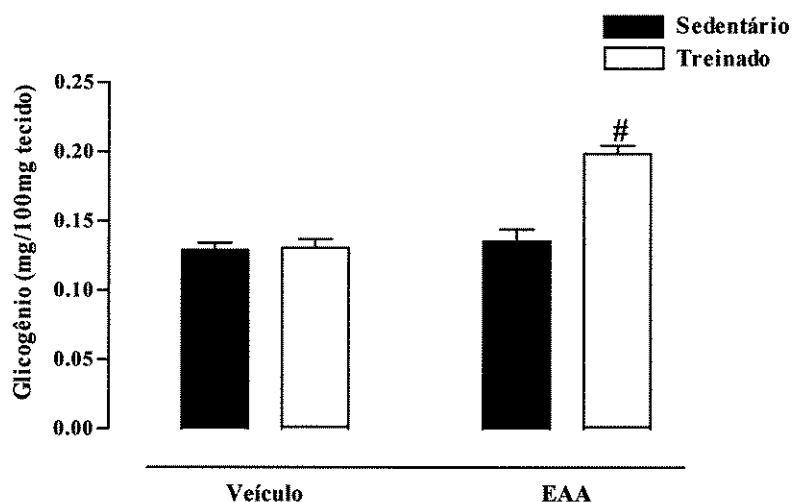


Figura 11 – Concentração tecidual de glicogênio (mg/100mg tecido) no coração de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas. #Estatisticamente diferente dos demais grupos ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) ($n=10-13$).

Com relação à concentração de glicogênio no músculo sóleo, observou-se que animais sedentários tratados com EAA apresentaram concentração tecidual de glicogênio significativamente maior ($0,53 \pm 0,03 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que animais sedentários tratados com veículo ($0,43 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$, $p < 0,05$). O grupo treinado tratado com EAA também apresentou maior reserva de glicogênio no músculo sóleo ($0,58 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que o grupo treinado veículo ($0,48 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$). Não houve diferenças entre os grupos submetidos ao treinamento físico e os respectivos grupos sedentários ($p > 0,05$; figuras 12 e 13).

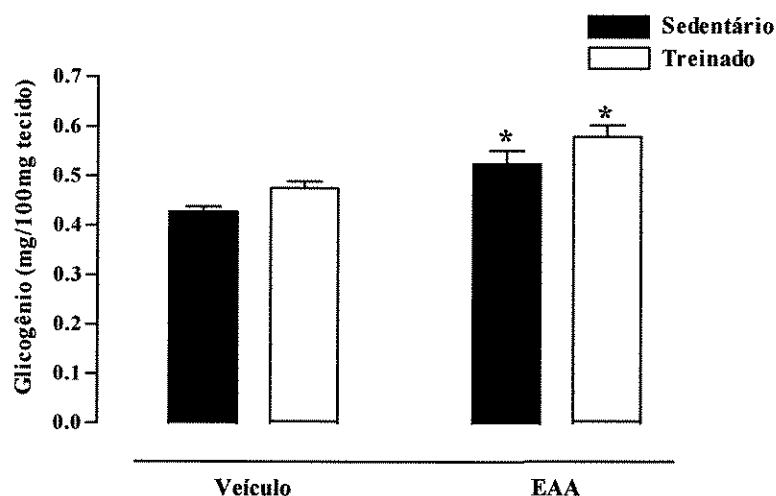
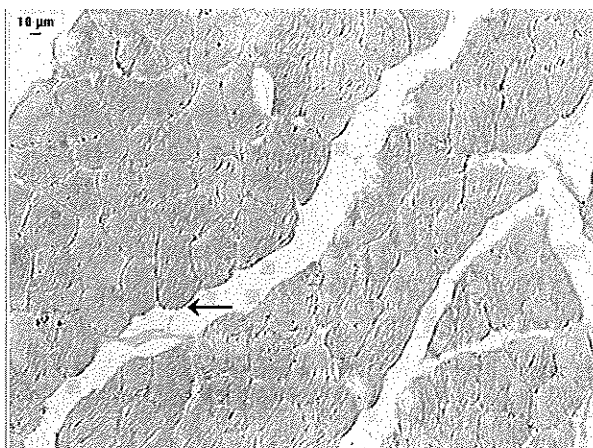
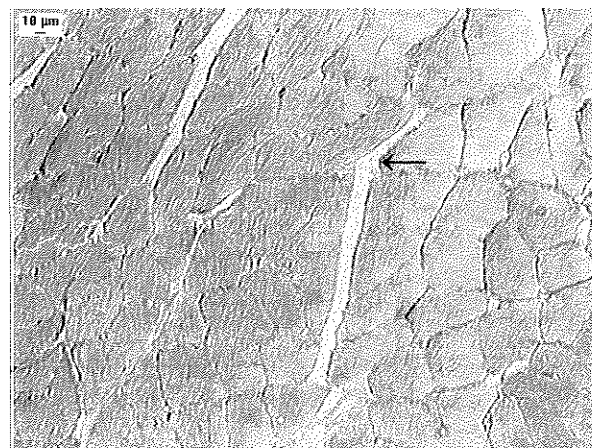


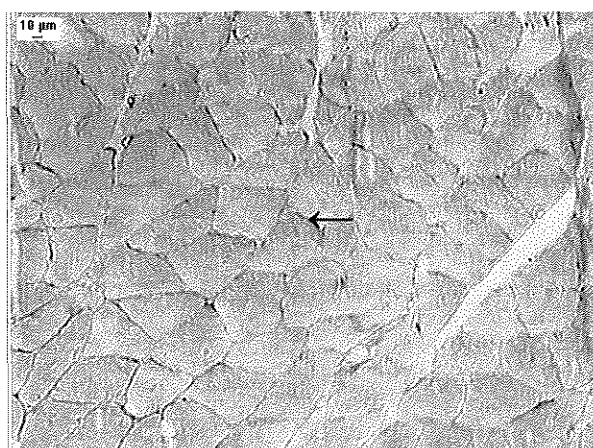
Figura 12 – Concentração tecidual de glicogênio (mg/100mg tecido) no músculo sóleo de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbico, durante seis semanas. *Estatisticamente diferente do respectivo grupo tratado com veículo ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) (n=11-13).



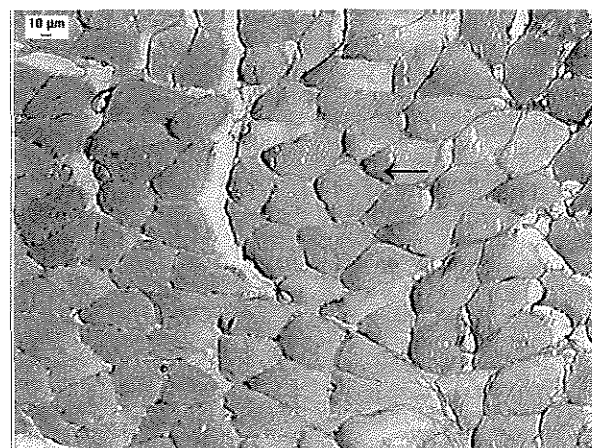
13a - SV



13b - TV



13c - SEEA



13 d - TEAA

Figura 13 - Fotomicrografias do músculo sóleo de ratos dos quatro grupos experimentais. As setas apontam grânulos de glicogênio. O tratamento pelo PAS (Ácido Periódico de Schiff) evidencia grânulos de glicogênio na cor púrpura (PAS - 100x) (SV – sedentário veículo; SEEA – sedentário EAA; TV – treinado veículo; TEAA – treinado EAA).

Na figura 14 estão apresentados os dados referentes às concentrações de glicogênio na porção vermelha do músculo gastrocnêmio. O grupo treinado tratado com veículo apresentou reserva de glicogênio significativamente maior ($0,51 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que o respectivo sedentário, também tratado com veículo ($0,40 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$). Além disso, o grupo sedentário tratado com EAA apresentou concentração de glicogênio significativamente maior ($0,49 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que o grupo sedentário tratado com veículo ($0,40 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$). Não foram observadas diferenças estatísticas nas concentrações de glicogênio, neste músculo, entre ratos treinados tratados com EAA ($0,51 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$), sedentários tratados com EAA ($0,49 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) e treinados tratados com veículo ($0,51 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p > 0,05$).

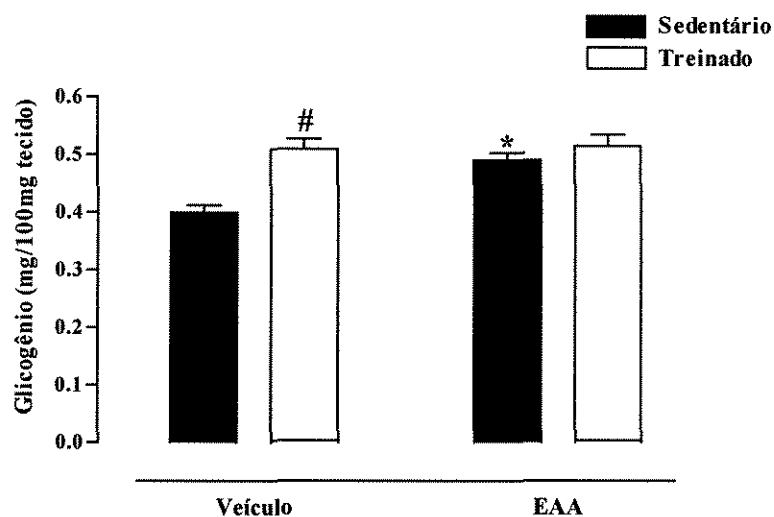


Figura 14 – Concentração tecidual de glicogênio (mg/100mg tecido) na porção vermelha do músculo gastrocnêmio de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas. #Estatisticamente diferente do respectivo grupo sedentário. *Estatisticamente diferente do respectivo grupo tratado com veículo ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) ($n=11-13$).

Os dados apresentados nas figuras 15 e 16 indicam as concentrações de glicogênio na porção branca do músculo gastrocnêmio. Animais treinados tratados com veículo apresentaram concentração de glicogênio significativamente maior ($0,70 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$), do que o grupo sedentário veículo ($0,49 \pm 0,01 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$). A reserva de glicogênio do grupo sedentário tratado com EAA também foi estatisticamente maior ($0,57 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$, $p < 0,05$) do que a do grupo sedentário veículo. Além disso, a concentração tecidual de glicogênio do grupo treinado tratado com EAA foi significativamente maior ($0,73 \pm 0,03 \text{ mg}/100 \text{ mg}$) do que a do grupo sedentário EAA ($0,57 \pm 0,02 \text{ mg}/100 \text{ mg}$; $p < 0,05$).

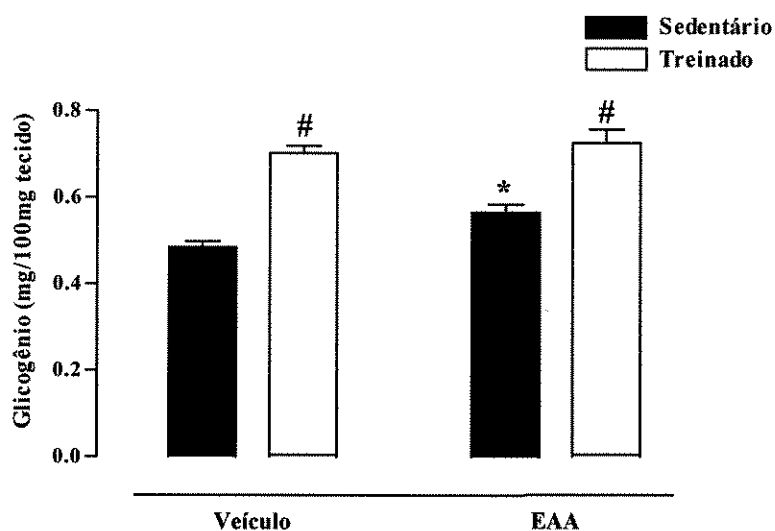
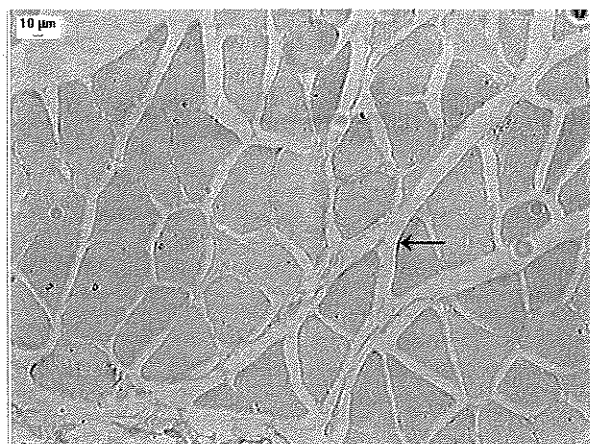
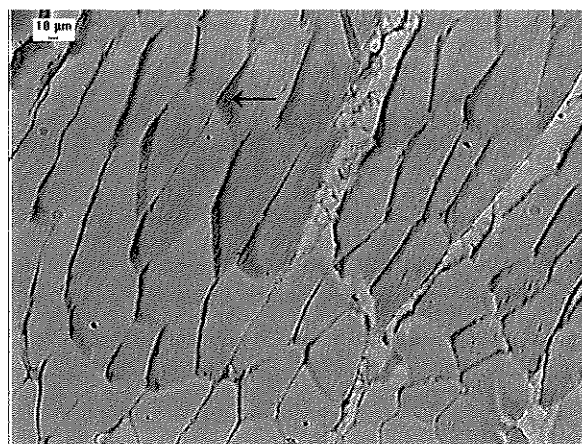


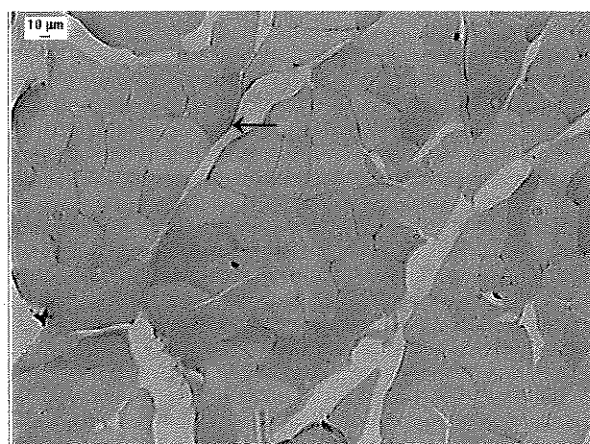
Figura 15 – Concentração tecidual de glicogênio (mg/100mg tecido) na porção branca do músculo gastrocnêmio de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas. #Estatisticamente diferente do respectivo grupo sedentário. *Estatisticamente diferente do respectivo grupo tratado com veículo ($p < 0,05$; ANOVA bifatorial + Tukey) ($n=11-13$).



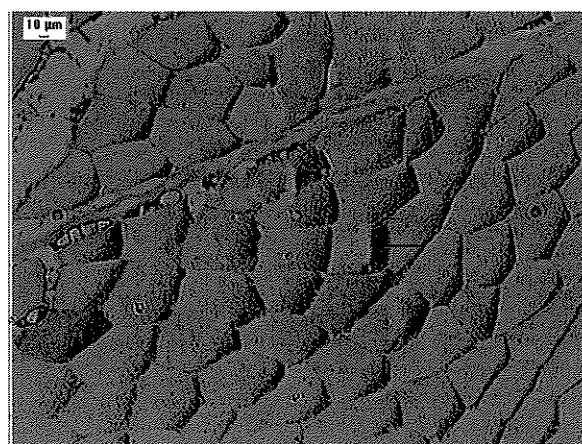
16a - SV



16b - TV



16c - SEEA



16 d - TEAA

Figura 16 - Fotomicrografias da porção branca do músculo gastrocnêmio de ratos dos quatro grupos experimentais. As setas apontam grânulos de glicogênio. O tratamento pelo PAS (Ácido Periódico de Schif) evidencia grânulos de glicogênio na cor púrpura (PAS - 100x) (SV – sedentário veículo; SEEA – sedentário EAA; TV – treinado veículo; TEAA –treinado EAA).

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas dos níveis séricos das transaminases aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), entre os diferentes grupos experimentais ($p > 0,05$; tabela 3).

Tabela 3

Concentração sérica das enzimas aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP) (U/L) de ratos tratados com EAA ou veículo, sedentários ou submetidos a treinamento resistido anaeróbio, durante seis semanas.

<i>Grupos</i>	<i>N</i>	<i>AST/TGO (U/L)</i>	<i>ALT/TGP (U/L)</i>
Sedentário + Veículo	8	18,4 ± 0,8	6,7 ± 0,1
Treinado + Veículo	8	16,2 ± 0,8	6,8 ± 0,2
Sedentário + EAA	7	21,1 ± 1,5	7,1 ± 0,3
Treinado + EAA	7	19,8 ± 1,4	7,4 ± 0,5

6 DISCUSSÃO

Independentemente do tipo de atividade física praticada, a taxa de mortalidade entre pessoas fisicamente ativas é menor do que entre sedentárias. Os efeitos benéficos do exercício físico se devem às respostas e adaptações dos sistemas circulatório, muscular, respiratório, imunológico e endócrino (Åstrand, 1991; Radak *et al.*, 1999; Rogatto, 2001). Entretanto, quando o exercício deixa de ser praticado com o objetivo de restaurar, manter ou melhorar a saúde, muitos riscos podem ser desencadeados. Foi neste contexto que os EAA foram introduzidos no meio desportivo, visando aumentar a performance ou melhorar a estética corporal.

Existem muitos efeitos colaterais associados ao uso indiscriminado de tais substâncias que, por este motivo, foram adicionadas em 1975 à lista das substâncias banidas pelo Comitê Olímpico Internacional. Apesar das lacunas a respeito de comprovações dos efeitos favoráveis dos EAA sobre o desempenho atlético, os usuários de tais substâncias apóiam-se, na maioria das vezes, em relatos particulares proliferando sua utilização (Mottram & George, 2000). Por este motivo, a proposta deste estudo foi avaliar os efeitos da nandrolona associado à prática de exercício físico. Para tanto, utilizamos como forma de treinamento um protocolo de saltos em meio líquido, com movimentos ditos explosivos associados à sobrecarga de peso. Desta forma, pode-se definir tal protocolo como anaeróbio de alta intensidade (Rogatto, 2001), característica comprovada pelos níveis elevados da lactacidemia em ratos submetidos a este protocolo experimental (Voltarelli *et al.*, 2003).

Assim como os exercícios aeróbios, os exercícios resistidos, por si só, também podem modificar a composição corporal, aumentando a massa muscular, a massa óssea calcificada e reduzindo a gordura. De fato, através dos resultados obtidos com relação ao peso corporal dos quatro grupos analisados observamos que, ao final do período experimental, animais submetidos ao treinamento anaeróbio apresentaram menor ganho de peso do que os respectivos grupos sedentários.

O treinamento resistido anaeróbio pode ter levado à redução da massa gorda dos animais, o que não parece ser decorrente da utilização de lipídeos durante o exercício, uma

vez que o principal substrato utilizado para o fornecimento de ATP na realização deste tipo de atividade é o glicogênio. De acordo com Yoshioka *et al.* (2001), a redução do peso corporal provocada por este tipo de treinamento é decorrente da intensa utilização de lipídeos durante a fase de recuperação do exercício. Entretanto, poucos são os estudos sobre o papel das reservas lipídicas (intra ou extra-musculares) no processo de recuperação, pós-exercício anaeróbio intenso.

Recentemente foi demonstrado, em indivíduos submetidos à treinamento resistido, que o conteúdo intramuscular de triglicerídeos diminui de maneira significativa durante as primeiras 18 horas do período de recuperação (Kiens & Richter, 1998). Estes autores sugerem que, após exercícios com intensa utilização de glicogênio muscular, a ressíntese deste substrato tem prioridade metabólica. Isso resulta na utilização preferencial dos triglicerídeos musculares e lipídeos circulantes como fontes de energia nos processos de glicogênese e outros processos de recuperação do músculo submetido ao exercício. Assim, ocorre um desvio do metabolismo de carboidratos para a oxidação lipídica (Krzentowski *et al.*, 1982; Bielinski *et al.*, 1985).

Segundo Kimber *et al.* (2003) as primeiras fontes lipídicas utilizadas em tais processos de recuperação são provenientes da circulação, isto é, ácidos graxos livres e triglicerídeos. No presente estudo, observamos redução significativa dos níveis de triglicerídeos plasmáticos em animais submetidos ao treinamento resistido, quando comparados com os respectivos grupos sedentários, o que comprova a influência de níveis reduzidos de glicogênio sobre a mobilização dos lipídeos e do exercício resistido sobre a redução do peso corporal. Neste modelo experimental, o EAA não exerceu influência sobre os níveis plasmáticos basais de triglicerídeos.

Os exercícios resistidos estimulam a síntese protéica aumentando a massa muscular. Desta forma, há incremento do metabolismo energético basal, o que gera maior gasto calórico e reduz a gordura corporal (Hunter *et al.*, 1998), fator que também pode ter contribuído para a redução do ganho de peso corporal dos ratos treinados, no presente trabalho.

Com relação aos EAA, apesar de estimularem a síntese protéica e aumentarem a retenção hídrica, o que resulta em um aumento do peso corporal, em níveis excessivos

podem inibir o crescimento corporal e o ganho de peso (Bauman *et al.*, 1988; Carson *et al.*, 2002). Estes efeitos são decorrentes da diminuição de apetite, do desequilíbrio hidro-eletrolítico, da excessiva conversão de testosterona em estradiol (Hickson & Kurowski, 1986), da redução da produção normal de testosterona (Ryan, 1981), e do aumento da oxidação lipídica através do incremento da atividade da enzima carnitina palmitoiltransferase (Guzman *et al.*, 1991).

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas no peso corporal final entre os animais tratados com EAA e aqueles tratados com veículo. As diferentes, e até opostas, ações dos EAA sobre os mecanismos que influenciam o ganho de peso corporal não nos permitem explicar o fato da nandrolona não ter alterado esta variável.

Um fator, que também pode ter contribuído para a redução do peso corporal dos animais treinados, é o estresse provocado pelo exercício físico. Exercícios resistidos de alta intensidade podem induzir excessiva liberação de glicocorticóides (Clarkson & Thompson, 1997), os quais podem ter estimulado de sobremaneira o catabolismo e a utilização de nitrogênio, fazendo com que o tratamento com EAA não tenha sido suficientemente eficaz na correção do balanço negativo de nitrogênio e no estímulo do anabolismo. Estes efeitos teriam atenuado o aumento de peso corporal nos animais treinados. Para confirmar tal hipótese, parte do plasma destes animais foi armazenado para a futura dosagem de corticosterona e do EAA (nandrolona).

Além disso, os glicocorticóides podem estimular a liberação de leptina, hormônio sintetizado pelo tecido adiposo, que participa da regulação do peso corporal e da homeostase energética. Seus efeitos incluem a inibição da produção de estimulantes do apetite, como o neuropeptídeo Y, maior dispêndio de energia pela elevação do metabolismo basal, da temperatura corporal e da atividade física, e redução da lipogênese nas células do tecido adiposo (Kraemer *et al.*, 2002; Fisher *et al.*, 2001; Zaccaria *et al.*, 2002).

A relação entre leptina e os hormônios androgênicos ainda não está clara. O tratamento com testosterona induziu o aumento de leptina em homens portadores de hipogonadismo (Jockenhovel *et al.* 1997). Por outro lado, Hislop *et al.* (1999) observaram redução significativa nos níveis de leptina em decorrência do tratamento com EAA. Além disso, outros estudos não evidenciaram nenhuma relação entre a secreção de leptina e

testosterona (Vettor *et al.*, 1997). Desta forma, não se pode inferir que as doses supra-fisiológicas de nandrolona possam ter causado aumento nas concentrações de leptina e diminuição do apetite, no presente estudo.

Com base nestes dados, o menor peso corporal observado em ratos treinados, independentemente do tratamento com EAA, poderia estar relacionado a uma maior secreção de leptina, diminuindo a ingestão alimentar dos animais treinados e resultando em menor peso corporal ao final do período experimental. Esta hipótese está sendo investigada em estudo complementar.

Tendo em vista que o exercício é uma condição na qual ocorre rápida mobilização e redistribuição de substratos para o desempenho da atividade muscular, inúmeras alterações nas secreções hormonais e no metabolismo tornam-se necessárias para a manutenção da homeostasia (Marliss *et al.*, 2000). Estudos em humanos (Wahren *et al.*, 1973) e em animais (Baldwin *et al.*, 1973) mostraram que o exercício é um potente estimulador da captação de glicose pelo músculo esquelético. Segundo Daugaard *et al.* (2000), tanto em ratos de laboratório como em humanos, a atividade e o número de transportadores de glicose (GLUT) é o fator limitante para sua captação pelos músculos.

Por este motivo, no presente estudo analisamos a glicemia e a taxa de glicogênio tecidual. Para tanto, o método utilizado (Lo *et al.*, 1970) preconiza que no período antecedente às dosagens, os animais tenham livre acesso à alimentação. Se isso não for respeitado, as reservas teciduais (principalmente hepática) de glicogênio serão muito reduzidas, inviabilizando a análise. Por este motivo, os dados que apresentamos correspondem ao estado de repouso do animal e não ao de jejum.

Como não foram observadas diferenças estatísticas na glicemia de repouso entre os diferentes grupos experimentais ao final das seis semanas de treinamento, podemos sugerir que os níveis basais de captação de glicose pelos tecidos, e de secreção de insulina pelo pâncreas dos animais, 48 horas depois da última sessão de treino, podem ter sido semelhantes entre os grupos. Entretanto, estudos revelam que nas primeiras 48 horas pós-exercício há aumento progressivo da insulinemia, fator responsável pelo aumento da captação de glicose, desencadeando o mecanismo de supercompensação do glicogênio nestes tecidos, sem alteração da glicemia (Nakatani *et al.*, 1997; Ivy & Holloszy, 1981).

Ramamani *et al.* (1999), analisando o efeito da testosterona sobre o metabolismo glicídico, observaram que a ausência de hormônios sexuais masculinos, induzida pela castração, aumenta a glicemia sem alterar os níveis circulantes de insulina. Com a reposição hormonal (testosterona), a glicemia retorna aos seus níveis normais e a concentração plasmática de insulina não se altera. Assim, acredita-se que os EAA podem desempenhar papel independente, mas semelhante ao da insulina no mecanismo de captação de glicose pelos músculos esqueléticos.

Principalmente durante o exercício físico, o tecido hepático desempenha papel primordial na manutenção da glicemia, por meio da ativação da glicogenólise hepática e da neoglicogênese, em fases mais avançadas do exercício físico. De acordo com os resultados obtidos neste trabalho, observamos que o exercício físico empregado foi eficaz na promoção do aumento da concentração de glicogênio hepático, sem efeito significativo do EAA sobre este parâmetro.

No fígado, o transporte de glicose está relacionado à isoforma GLUT 2, apesar da presença de GLUT 4, neste tecido, também ser observada (Carson *et al.*, 2001). Acreditamos que o aumento na concentração de glicogênio hepático seja desencadeado pelo estímulo que o exercício promove sobre a atividade do GLUT 2 e da glicogênio sintetase (van Breda *et al.*, 1993).

O aumento das reservas de hepáticas e musculares de glicogênio frente ao exercício, pode ser considerado uma das formas de adaptação desencadeadas pelo treinamento físico, uma vez que o organismo passa a estar mais preparado para realizá-lo. Entretanto a glicose, originada no processo de glicogenólise hepática e na neoglicogênese, não se destina exclusivamente ao suprimento energético dos tecidos musculares em atividade. Para tanto, o organismo deve lançar mão de outros reservatórios, para que a produção de ATP não cesse e o exercício prossiga.

Foi demonstrado que o exercício físico aeróbio promove diversas adaptações, sobre o tecido cardíaco, relacionadas à sua morfologia, função e metabolismo energético, aumentando a captação de glicose bem como suas reservas de glicogênio (Kinney & Rodnick, 2001). Porém este efeito não é evidenciado em resposta ao treinamento anaeróbio (Rogatto, 2001). No presente estudo o treinamento físico anaeróbio empregado por si só

também não foi suficiente para aumentar as reservas cardíacas de glicogênio. Da mesma forma, o tratamento com EAA, sem a prática de exercício, não promoveu aumento nas concentrações de glicogênio cardíaco.

Por outro lado, quando a prática de exercício físico foi associada ao tratamento com EAA, observou-se aumento significativo das reservas cardíacas de glicogênio em relação aos grupos treinado veículo e sedentário EAA. Pode ter havido somatória de efeitos que não eram significantes isoladamente (treinamento e EAA) ou ainda um efeito pode ter potencializado o outro, aumentando o número de transportadores de glicose, a atividade da enzima glicogênio sintetase e/ou diminuindo a da glicogênio fosforilase (Nakatani et al., 1997).

Assim como no tecido hepático e no músculo cardíaco, o exercício também promove aumento das concentrações de glicogênio no músculo esquelético. Tal adaptação possibilita o desenvolvimento e manutenção do trabalho muscular durante o exercício físico, retardando a fadiga (Laurent *et al.*, 2000; Greiwe *et al.*, 1999; Nakatani *et al.*, 1997; Ivy & Holloszy, 1981). Nakatani *et al.* (1997), estudando os efeitos do treinamento em animais de laboratório, e Greiwe *et al.* (1999), analisando os mesmos efeitos em humanos, mostraram que o pico da supercompensação de glicogênio no músculo esquelético é alcançado 48 horas após a última sessão de treinamento. Por este motivo, as análises metabólicas foram realizadas após este período.

A musculatura esquelética é o principal responsável pela captação e metabolização da glicose no estado pós-prandial (De Fronzo, 1981). Neste tecido, o transporte de glicose é realizado através de dois tipos diferentes de transportadores denominados GLUT 4 e GLUT 1. O GLUT 4 é o transportador de glicose mais expresso no músculo esquelético, atuando em resposta a estímulos como a insulina e o exercício (Ploug *et al.*, 1998).

A insulina estimula o aumento no transporte de glicose através de mecanismos de sinalização intra-celulares. Já a contração muscular aumenta diretamente o transporte de glicose e o metabolismo através de um mecanismo não insulino-dependente; entretanto os mecanismos envolvidos neste processo são pouco entendidos (Ryder *et al.*, 1999). Durante o repouso, o GLUT 4 encontra-se localizado em componentes túbulo-vesiculares

citoplasmáticos. A insulina e a contração muscular promovem aumento na captação de glicose através do recrutamento destes transportadores dos reservatórios citoplasmáticos em direção à membrana plasmática (Silva *et al.*, 1998). O GLUT 1 também está presente no músculo esquelético. Entretanto, acredita-se que esta isoforma desempenha papel negligenciável no transporte de glicose e não parece estar envolvida no transporte estimulado pela insulina ou pelo exercício (Douen *et al.*, 1990).

Dentre as adaptações metabólicas apresentadas pelas células musculares frente à atividade física regular, tem-se verificado que, após a realização de uma sessão de exercícios e conseqüente utilização das reservas de glicogênio, desenvolve-se o mecanismo de supercompensação do glicogênio, desde que seja ingerida uma quantidade adequada de carboidratos pós-exercício. Já está bem descrito na literatura que a ressíntese de glicogênio, após a sua utilização no exercício físico, ocorre em duas fases: uma fase rápida, imediatamente após o exercício, e outra lenta (Ivy & Kuo, 1998). Segundo estes autores, o GLUT 4 parece estar mais envolvido na fase rápida de ressíntese do substrato. O treinamento promove elevação na atividade intrínseca e na translocação do GLUT 4, e elevação na concentração citosólica do RNAm do GLUT 4, além de aumento na atividade das enzimas ligadas ao metabolismo da glicose (Greiwe *et al.*, 1999). Já os mecanismos envolvidos na fase lenta parecem estar relacionados ao estímulo promovido pela insulina (Ivy & Kuo, 1998).

Deve-se levar em consideração que os músculos não respondem de forma semelhante aos estímulos empregados. Em função da predominância e especificidade das fibras, garantida pela atividade enzimática envolvida, o armazenamento e/ou degradação do glicogênio difere entre os músculos (van Breda *et al.*, 1993). Por isso, neste estudo avaliamos o efeito do treinamento e da nandrolona sobre músculos, com predomínio de fibras oxidativas (gastrocnêmio vermelho e sóleo) ou fibras glicolíticas (gastrocnêmio branco). Além disso, como os saltos são obtidos através da contração dos músculos sóleo e gastrocnêmio, responsáveis pelo movimento de flexão plantar, tais músculos foram selecionados para a realização das análises.

O treinamento físico não alterou as reservas de glicogênio do músculo sóleo. Apesar do protocolo de exercícios empregado (resistido anaeróbio) favorecer o aumento

das reservas deste substrato, as fibras deste músculo, predominantemente oxidativas (tipo I), apresentam pequena concentração de enzimas glicolíticas (Foss & Keteyian, 2000b). Além disso, van Breda *et al.* (2001) demonstraram que este músculo apresenta menor atividade da glicogênio sintetase e maior da glicogênio fosforilase do que músculos com predominância de fibras glicolíticas.

Por outro lado, o EAA aumentou a concentração de glicogênio no músculo sóleo, o que provavelmente se deve à maior captação de glicose pelos músculos esqueléticos. van Breda *et al.* (2001) também verificaram que animais tratados com EAA apresentam aumento da atividade da glicogênio sintetase I, aumentando as reservas de glicogênio neste músculo. Também vale lembrar que nos músculos, os EAA competem pelos mesmos sítios de ligação com os glicocorticóides em função da semelhança estrutural que possuem. Neste estudo, o EAA foi administrado em doses supra-fisiológicas, ocasionando provavelmente maior interação com receptores de glicocorticóides e menor atividade catabólica, o que também pode ter favorecido aumento das reservas musculares de glicogênio.

Apesar da porção vermelha do músculo gastrocnêmio também conter fibras predominantemente oxidativas não encontramos padrão de resposta semelhante ao do músculo sóleo. Apesar da inespecificidade do treinamento para este músculo (fibras lentas, do tipo oxidativas), o protocolo de exercícios foi capaz de aumentar as reservas de glicogênio dos animais treinados tratados com veículo em relação ao grupo sedentário também tratado com veículo. Provavelmente em virtude do aumento da concentração de glicogênio no grupo treinado veículo, não houve diferença estatística entre este grupo e o treinado tratado com EAA. Assim, neste músculo o EAA induziu aumento significativo nas reservas de glicogênio somente no grupo sedentário.

Outro fator também pode ter influenciado este resultado. Antes de dissecar as porções vermelha e branca do gastrocnêmio, retiramos o músculo e as duas porções encontram-se fundidas em uma única peça. Apesar do cuidado ao isolá-lo para garantir que somente fibras vermelhas sejam utilizadas nesta análise, algumas fibras brancas podem ter sido retiradas e seu conteúdo de glicogênio dosado como se fosse da porção vermelha, alterando o padrão de resposta esperado. Além disso, Daugaard *et al.* (2000) afirmam que a

quantidade de GLUT 4 está relacionada ao tipo de fibra em determinado músculo. Entretanto, fibras musculares do mesmo tipo podem exibir comportamento diferente quanto à concentração de tais transportadores, o que em última análise alteraria a concentração muscular de glicogênio, fator que também pode ter contribuído na diferença de resposta apresentada entre os músculos sóleo e gastrocnêmio vermelho.

A porção branca do músculo gastrocnêmio apresenta fibras musculares predominantemente glicolíticas, com características específicas e ideais para a realização de exercícios como os utilizados neste protocolo experimental. Pela lei da especificidade do treinamento, era de se esperar que animais treinados apresentassem maior reserva de glicogênio do que animais sedentários. De fato, nossos resultados confirmam esta hipótese. Segundo Max & Toop (1983) esta resposta é obtida graças ao aumento da captação de glicose pelo músculo e também em função do aumento da atividade da enzima glicogênio sintetase I.

Os EAA, principalmente por diminuírem a atividade da enzima glicogênio fosforilase e aumentarem a da glicogênio sintetase I, também acarretam aumento na concentração de glicogênio de músculos com fibras tipo II (van Breda *et al.*, 2001). De acordo com os nossos resultados, observamos que o EAA utilizado exerceu este efeito significativo somente sobre as reservas de glicogênio de animais sedentários. Animais treinados tratados com veículo ou com EAA não apresentaram diferença, entre si, quanto à concentração de glicogênio na porção branca do músculo gastrocnêmio. Acreditamos que, como o treinamento empregado foi altamente específico para este tipo de fibra muscular, pode ter estimulado o pico do acúmulo glicogênio. Assim, o EAA não mostrou-se eficiente para promover aumento adicional de tais reservas no grupo treinado, provavelmente porque a atividade das enzimas (glicogênio fosforilase e glicogênio sintetase) já se encontravam em nível ótimo de atuação para desempenhar tal função.

Apesar dos EAA serem utilizados como o objetivo de melhorar o desempenho físico, doses supra-fisiológicas podem acarretar vários efeitos colaterais, como masculinização, alteração do perfil lipídico e de fatores de coagulação, agressividade e hepatotoxicidade. A utilização de tais substâncias está associada a um tipo de tumor de fígado, conhecido como peliose hepática, cuja evolução resulta em hemorragia neste órgão

que pode ser fatal (Stimac *et al.*, 2002). Baseando-se também nos níveis elevados das transaminases séricas aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), vários estudos demonstraram disfunção hepática secundária à administração de doses excessivas de EAA (Pertusi *et al.*, 2001). Embora estas enzimas não sejam órgão-específicas (estão presentes em vários tecidos do organismo), elevam-se mais frequentemente em pacientes com alterações hepáticas, podendo refletir dano ao fígado, razão pela qual vários autores as denominam enzimas hepáticas (Mincis, 2001). Como o objetivo principal do presente estudo foi a determinação da concentração hepática e muscular de glicogênio e o fígado é um órgão-chave neste processo, a manutenção da sua integridade é de fundamental importância para a confiabilidade dos resultados apresentados. Por este motivo, realizamos as dosagens das transaminases AST/TGO e ALT/TGP com o objetivo de detectar, ainda que indiretamente, possíveis alterações no tecido hepático, decorrentes da administração de EAA.

O nível das transaminases AST e ALT não diferiu estatisticamente entre os quatro grupos experimentais, mantendo-se na faixa de normalidade estabelecida para ratos Wistar. Também não foram observadas alterações macroscópicas no tecido hepático decorrentes da administração de doses supra-fisiológicas de EAA.

A administração intra-muscular de EAA tem se mostrado menos lesiva para o tecido hepático do que a oral. Desta forma, a não alteração dos níveis das transaminases avaliadas, após aplicação do protocolo experimental proposto, pode ser atribuída a este fator. Entretanto, apesar dos EAA aplicados via intra-muscular serem menos tóxicos do que os orais (17 α -alquilados) não podemos descartar outros possíveis danos ao tecido hepático. Saborido *et al.* (1993) relataram que o uso de doses excessivas de EAA em ratos, por oito semanas, associado ou não à prática de exercício físico, modificou a capacidade hepática de metabolização de outras drogas, sem afetar indicadores clássicos de disfunção hepática, como AST/TGO e ALT/TGO.

Outra ressalva deve ser feita a respeito da utilização das transaminases AST/TGO e ALT/TGP para diagnosticar disfunção hepática decorrente da administração de doses supra-fisiológicas de EAA. Já está bem estabelecido que a prática de exercício físico resistido de alta intensidade também pode aumentar as concentrações séricas destas

transaminases (Halbe, 2001). Geralmente os protocolos experimentais propostos para estas análises associam doses excessivas de EAA com exercício físico intenso. Desta forma, os níveis séricos elevados das transaminases podem ser decorrentes dos efeitos lesivos provocados pelo exercício e não por causa de danos hepáticos. Pertusi *et al.* (2001) e Dickerman *et al.* (1999) sugerem que nestes casos seja realizada também a dosagem de outras duas enzimas: a gama-glutamiltanspeptidase (GGT) para diagnóstico específico de lesão hepática e a creatina-quinase (CK) para diagnóstico exclusivo de lesão muscular. Como neste trabalho os níveis das transaminases não se apresentaram alterados, em função do treinamento ou da administração do EAA, não houve necessidade de realizarmos tal diagnóstico diferencial. Assim, os dados relacionados à concentração sangüínea de triglicerídeos e glicose, glicogênio hepático e muscular, apresentados neste estudo não estão relacionados a danos hepáticos.

O treinamento empregado mostrou-se um recurso eficaz para a redução do peso corporal bem como para o aumento das reservas hepáticas e musculares de glicogênio, em músculos com predominância de fibras glicolíticas. Além disso, observou-se que o uso de doses supra-fisiológicas de EAA pode potencializar somente alguns destes efeitos sem alterar os níveis das transaminases AST/TGO e ALT/TGP.

Entretanto, deve-se levar em consideração que o uso de tais substâncias não está isento de inúmeros outros efeitos colaterais. Nos seres humanos, os riscos aumentam principalmente por dois fatores: o uso combinado de diferentes agentes anabólicos e o estresse diário. Por acreditarem que os efeitos esperados são proporcionados somente quando há combinação de diferentes substâncias (Kuhn, 2002), os usuários raramente consomem um único tipo de EAA. Assim as alterações orgânicas são decorrentes da combinação de várias substâncias, o que dificulta a elucidação dos mecanismos envolvidos nos efeitos colaterais observados. Além disso, na sociedade moderna somos todos inevitavelmente submetidos a situações estressantes diariamente. Esta associação (EAA e estresse psicológico) pode desencadear efeitos ainda desconhecidos, devido às interações entre estes hormônios e as respostas hormonais e metabólicas ativadas pelo estresse. Apesar de desconhecidos, os efeitos negativos desta interação podem ser evidenciados pela maior

taxa de mortalidade (4,6 vezes maior) entre usuários de EAA do que entre não-usuários (Parssinen *et al.*, 2000).

7 CONCLUSÕES

7.1 O treinamento resistido anaeróbio empregado mostrou-se um recurso eficaz para a redução do peso corporal. Porém o uso de nandrolona por seis semanas, na dosagem empregada, não promoveu efeitos adicionais.

7.2 Os efeitos positivos do treinamento e da nandrolona sobre o mecanismo de supercompensação do glicogênio, mostraram-se tecido-dependentes. Além disso, o efeito da associação do EAA ao exercício físico foi evidenciado somente no tecido cardíaco. Estes dados reforçam a necessidade de se questionar a existência de efeitos benéficos dos EAA sobre a performance, significativamente maiores do que aqueles já obtidos através do treinamento físico resistido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Assis WS. *Efeitos da natação associada ao uso de dois esteróides anabolizantes (estanozolol e decanoato de nandrolona) sobre as fibras musculares oxidativas e glicolíticas do músculo gastrocnêmio de ratos* [dissertação]. Rio Claro: UNESP / Instituto de Biociências.

Åstrand PO. Why exercise? *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 24:153-162.

Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men--uses and abuses. *N Engl J Med.* 1996; 334(11): 707-14.

Bahrke MS, Yesalis CE, Kopstein AN, Stephens JA. Risk factors associated with anabolic-androgenic steroid use among adolescents. *Sports Med.* 2000; 29(6): 397-405

Baldwin KM, Winder WW, Terjung RL, Holloszy JO. Glycolytic enzymes in different types of skeletal muscle: adaptation to exercise. *Am J Physiol.* 1973; 225(4): 962-6.

Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, Marciulonis P, Martin KJ. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17(1): 29-33.

Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, McLafferty CL Jr, Urban RJ. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(3): E383-90.

Bauman DH, Richerson JT, Britt AL. A comparison of body and organ weights, physiologic parameters, and pathologic changes in target organs of rats given combinations of exercise, anabolic hormone, and protein supplementation. *Am J Sports Med.* 1988; 16(4): 397-402.

Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1992; 37(5): 264-7.

Bielinski R, Schutz Y, Jequier E. Energy metabolism during the postexercise recovery in man. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42(1): 69-82.

Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Prog Biophys Mol Biol.* 2000; 73(2-4): 195-262.

Breuer B, Trugold S, Martucci C, Wallenstein S, Likourezos A, Libow LS, Zumoff B. Relationships of sex hormone levels to dependence in activities of daily living in the frail elderly. *Maturitas.* 2001; 39(2): 147-59.

Bricout VA, Germain PS, Serrurier BD, Guezennec CY. Changes in testosterone muscle receptors: effects of an androgen treatment on physically trained rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1994; 40(3): 291-4.

Carlson NR. O comportamento reprodutivo. In: Carlson NR. *Fisiologia do Comportamento.* 7.ed. São Paulo: Manole; 2002. p.304-338.

Carson JA, Lee WJ, McClung J, Hand GA. Steroid receptor concentration in aged rat hindlimb muscle: effect of anabolic steroid administration. *J Appl Physiol.* 2002; 93(1): 242-50.

Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, Zierath J, Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol.* 1989; 256(4 Pt 1): E494-9.

Celotti F, Negri Cesi P. Anabolic steroids: a review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992; 43(5): 469-77.

Chesley A, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Atkinson SA, Smith K. Changes in human muscle protein synthesis after resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1992; 73(4): 1383-8.

Clarkson PM, Thompson HS. Drugs and sport. Research findings and limitations. *Sports Med.* 1997; 24(6): 366-84.

Coyle EF. Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(2 Suppl): 512S-20S.

Creutzberg EC, Schols AM. Anabolic steroids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(3): 243-53.

Cumming DC, Wheeler GD, McColl EM. The effects of exercise on reproductive function in men. *Sports Med.* 1989; 7(1): 1-17.

Currier JS. How to manage metabolic complications of HIV therapy: what to do while we wait for answers. *AIDS Read.* 2000; 10(3): 162-9.

Daugaard JR, Nielsen JN, Kristiansen S, Andersen JL, Hargreaves M, Richter EA. Fiber type-specific expression of GLUT4 in human skeletal muscle: influence of exercise training. *Diabetes.* 2000; 49(7): 1092-5.

Dawson RT. Drugs in sport - the role of the physician. *J Endocrinol.* 2001; 170(1): 55-61.

De Souza MJ, Arce JC, Pescatello LS, Scherzer HS, Luciano AA. Gonadal hormones and semen quality in male runners. A volume threshold effect of endurance training. *Int J Sports Med.* 1994; 15(7): 383-91.

DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*. 1981; 30(12): 1000-7.

Dickerman RD, Pertusi RM, Zachariah NY, Dufour DR, McConathy WJ. Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: is it overstated? *Clin J Sport Med*. 1999; 9(1): 34-9.

Doerr P, Pirke KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 43(3): 622-9.

Douen AG, Ramlal T, Rastogi S, Bilan PJ, Cartee GD, Vranic M, Holloszy JO, Klip A. Exercise induces recruitment of the "insulin-responsive glucose transporter". Evidence for distinct intracellular insulin- and exercise-recruitable transporter pools in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1990; 265(23): 13427-30.

Doumit ME, Cook DR, Merkel RA. Testosterone up-regulates androgen receptors and decreases differentiation of porcine myogenic satellite cells in vitro. *Endocrinology*. 1996; 137(4): 1385-94.

Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002; 53(3): 688-708.

Dubois M, Gilles KA, Hamilton JK, Rebers PA, Smith F. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Analytical Chem*. 1956; 28: 350-56.

Elashoff JD, Jacknow AD, Shain SG, Braunstein GD. Effects of anabolic-androgenic steroids on muscular strength. *Ann Intern Med*. 1991; 115(5): 387-93.

Ferrer M, Encabo A, Marin J, Balfagon G. Chronic treatment with the anabolic steroid, nandrolone, inhibits vasodilator responses in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol.* 1994a; 252(2): 233-41.

Ferrer M, Encabo A, Marin J, Balfagon G. Treatment with the anabolic steroid, nandrolone, reduces vasoconstrictor responses in rabbit arteries. *Eur J Pharmacol.* 1994b; 258(1-2): 103-10.

Fineschi V, Baroldi G, Monciotti F, Paglicci Reattelli L, Turillazzi E. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: a pathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125(2): 253-5.

Fisher JS, Van Pelt RE, Zinder O, Landt M, Kohrt WM. Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. *J Appl Physiol.* 2001; 91(2): 680-6.

Foss ML, Keteyian SJ. Exercício e sistema endócrino. *In: Foss ML, Keteyian SJ. Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000a. p.427-444.

Foss ML, Keteyian SJ. Fontes de energia. *In: Foss ML, Keteyian SJ. Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000b. p.17-45.

Foss ML, Keteyian SJ. Medicamentos e recursos ergogênicos. *In: Foss ML, Keteyian SJ. Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000c. p.445-462.

Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide *Clin Chem.* 1982; 28(10): 2077-80.

Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem*. 1997; 43(7): 1262-79.

Friedl KE. Effect of anabolic steroid use on body composition and physical performance. In: Yesalis CE, editors. *Anabolic Steroids in Sport and Exercise*. Champaign: Human Kinetics; 2000. p.139-174.

Gastin PB. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med*. 2001; 31(10): 725-41.

Gawel MJ, Park DM, Alaghband-Zadeh J, Rose FC. Exercise and hormonal secretion. *Postgrad Med J*. 1979; 55(644): 373-6.

Ghaphery NA. Performance-enhancing drugs. *Orthop Clin North Am*. 1995; 26(3): 433-42.

Gordon CM, Glowacki J, LeBoff MS. DHEA and the skeleton (through the ages). *Endocrine*. 1999; 11(1): 1-11.

Greenhaff PL, Casey A, Short AH, Harris R, Soderlund K, Hultman E. Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin Sci (Lond)*. 1993; 84(5): 565-71.

Greiwe JS, Hickner RC, Hansen PA, Racette SB, Chen MM, Holloszy JO. Effects of endurance exercise training on muscle glycogen accumulation in humans. *J Appl Physiol*. 1999; 87(1): 222-6.

Gruber AJ, Pope HG Jr. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychother Psychosom*. 2000; 69(1): 19-26.

Guerino MR. *Efeitos da atividade física e da terapia co ultra-som sobre o reparo da osteotomia experimental em ratos [dissertação]*. Rio Claro: UNESP / Instituto de Biociências.

Guyton AC, Hall JE. Funções reprodutoras e hormônios masculinos. *In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p.911-924.

Guzman M, Saborido A, Castro J, Molano F, Megias A. Treatment with anabolic steroids increases the activity of the mitochondrial outer carnitine palmitoyltransferase in rat liver and fast-twitch muscle. *Biochem Pharmacol*. 1991; 41(5): 833-5.

Hackney AC. Endurance exercise training and reproductive endocrine dysfunction in men: alterations in the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Curr Pharm Des*. 2001; 7(4): 261-73.

Halbe WH. Anabolizantes e substâncias ergogênicas – substâncias que aumentam a força muscular. *Sinopse Ginecol Obstet*. 2001; 1(2): 58-62.

Hamilton JB. The role of testicular secretions as indicated by the effects of castration in man and by studies of pathological conditions and the short lifespan associated with maleness. *Recent Prog Horm Res*. 1948; 3: 280.

Handa JR, Price RH. Androgen Action. *In: Fink G, editors. Encyclopedia of Stress*. USA: Academic Press; 2000. v.1. p.183-188.

Hargreaves M. Skeletal muscle metabolism during exercise in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27(3): 225-8.

Harri M, Kuusela P. Is swimming exercise or cold exposure for rats? *Acta Physiol Scand.* 1986; 126(2): 189-97.

Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol.* 2001; 91(2): 534-51.

Henry RJ, Cannon DC, Winkelman J. *Clinical Chemistry Principles and Techniques.* 2.ed. New York: Harper and Row Publishers; 1974. p. 1288.

Hickner RC, Fisher JS, Hansen PA, Racette SB, Mier CM, Turner MJ, Holloszy JO. Muscle glycogen accumulation after endurance exercise in trained and untrained individuals. *J Appl Physiol.* 1997; 83(3): 897-903.

Hickson RC, Kurowski TG. Anabolic steroids and training. *Clin Sports Med.* 1986; 5(3): 461-9.

Hislop MS, Ratanjee BD, Soule SG, Marais AD. Effects of anabolic-androgenic steroid use or gonadal testosterone suppression on serum leptin concentration in men. *Eur J Endocrinol.* 1999; 141(1): 40-6.

Hobbs CJ, Jones RE, Plymate SR. Nandrolone, a 19-nortestosterone, enhances insulin-independent glucose uptake in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(4): 1582-5.

Hochachka PW. Solving the common problem: matching ATP synthesis to ATP demand during exercise. *Adv Vet Sci Comp Med.* 1994; 38A: 41-56.

Hoppeler H, Billeter R, Horvath PJ, Leddy JJ, Pendergast DR. Muscle structure with low- and high-fat diets in well-trained male runners. *Int J Sports Med.* 1999; 20(8): 522-6.

Houde SC, Melillo KD. Cardiovascular health and physical activity in older adults: an integrative review of research methodology and results. *J Adv Nurs*. 2002; 38(3): 219-34.

Howald H, Hoppeler H, Claassen H, Mathieu O, Straub R. Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans. *Pflugers Arch*. 1985; 403(4): 369-76.

Hunter GR, Weinsier RL, Bamman MM, Larson DE. A role for high intensity exercise on energy balance and weight control. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22(6): 489-93.

Ivy JL, Holloszy JO. Persistent increase in glucose uptake by rat skeletal muscle following exercise. *Am J Physiol*. 1981; 241(5): C200-3.

Ivy JL, Kuo CH. Regulation of GLUT4 protein and glycogen synthase during muscle glycogen synthesis after exercise. *Acta Physiol Scand*. 1998; 162(3): 295-304.

Jaffe RB, Yen SS. Pulsatile GnRH in clinical medicine. Introductory remarks. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163(5 Pt 2): 1719-20.

Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Muller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W, Krone W. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(8): 2510-3.

Johnson WO. Steroids: a problem of huge dimensions. *Sports Illustrated*. 1985; 5(13): 38-54.

Joubert Y, Tobin C. Satellite cell proliferation and increase in the number of myonuclei induced by testosterone in the levator ani muscle of the adult female rat. *Dev Biol*. 1989; 131(2): 550-7.

Kadi F, Bonnerud P, Eriksson A, Thornell LE. The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem Cell Biol.* 2000; 113(1): 25-9.

Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Butler-Browne GS, Thornell LE. Cellular adaptation of the trapezius muscle in strength-trained athletes. *Histochem Cell Biol.* 1999a; 111(3): 189-95.

Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Thornell LE. Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1999b; 31(11): 1528-34.

Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids.* 1990; 55(8): 330-52.

Khatri P, Blumenthal JA. Exercise. In: Fink G, editors. *Encyclopedia of Stress.* USA: Academic Press; 2000. v. 1. p. 98-102.

Kiens B, Richter EA. Utilization of skeletal muscle triacylglycerol during postexercise recovery in humans. *Am J Physiol.* 1998; 275(2 Pt 1): E332-7.

Kimber NE, Heigenhauser GJ, Spriet LL, Dyck DJ. Skeletal muscle fat and carbohydrate metabolism during recovery from glycogen-depleting exercise in humans. *J Physiol.* 2003; 548(Pt 3): 919-27.

Kinney LaPier TL, Rodnick KJ. Effects of aerobic exercise on energy metabolism in the hypertensive rat heart. *Phys Ther.* 2001; 81(4): 1006-17.

Korolkovas A, Burckhalter JH. Desenvolvimento de fármacos. In: Korolkovas A, Burckhalter JH. *Química Farmacêutica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988. p. 39-83.

Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. **Exp Biol Med (Maywood)**. 2002; 227(9): 701-8.

Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. **N Engl J Med**. 2002; 347(19): 1483-92.

Krzentowski G, Pirnay F, Luyckx AS, Pallikarakis N, Lacroix M, Mosora F, Lefebvre PJ. Metabolic adaptations in post-exercise recovery. **Clin Physiol**. 1982; 2(4): 277-88.

Kuhn CM. Anabolic steroids. **Recent Prog Horm Res**. 2002; 57: 411-34.

Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. **Int J Sports Med**. 1991 Aug;12(4):413-8.

Kutscher EC, Lund BC, Perry PJ. Anabolic steroids: a review for the clinician. **Sports Med**. 2002; 32(5): 285-96.

Laurent D, Hundal RS, Dresner A, Price TB, Vogel SM, Petersen KF, Shulman GI. Mechanism of muscle glycogen autoregulation in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2000; 278(4): E663-8.

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Oxidação dos aminoácidos e a produção de uréia. In: Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. **Princípios de Bioquímica**. 2.ed. São Paulo: Sarvier; 1995. p. 375-403.

Leoty C, Huchet-Cadiou C, Talon S, Choisy S, Hleihel W. Caffeine stimulates the reverse mode of Na/Ca²⁺ exchanger in ferret ventricular muscle. **Acta Physiol Scand**. 2001; 172(1): 27-37.

Lewis MI, Fournier M, Yeh AY, Micevych PE, Sieck GC. Alterations in diaphragm contractility after nandrolone administration: an analysis of potential mechanisms. *J Appl Physiol.* 1999; 86(3): 985-92.

Lise MLZ, Gama e Silva TS, Ferigolo M, Barros HMT. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. *Rev Ass Med Bras.* 1999; 45(4): 364-70.

Lo S, Russell JC, Taylor AW. Determination of glycogen in small tissue samples. *J Appl Physiol.* 1970; 28(2): 234-6.

Marliss EB, Kreisman SH, Manzon A, Halter JB, Vranic M, Nessim SJ. Gender differences in glucoregulatory responses to intense exercise. *J Appl Physiol.* 2000; 88(2): 457-66.

Marques MAS, Pereira HMG, Aquino Neto FR. Controle da dopagem de anabolizantes: o perfil esteroidal e suas regulações. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9(1): 1-10.

Max SR, Toop J. Androgens enhance in vivo 2-deoxyglucose uptake by rat striated muscle. *Endocrinology.* 1983; 113(1): 119-26.

McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(1): 17-23.

Mincis M. Interpretação da elevação sérica de enzimas hepáticas em pacientes assintomáticos. *Rev Bras Med.* 2001; 58(4): 38-46.

Minkin DM, Meyer ME, van Haaren F. Behavioral effects of long-term administration of an anabolic steroid in intact and castrated male Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(4): 959-63.

Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(12): 3689-98.

Mottram DR, George AJ. Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2000; 14(1): 55-69.

Murakami T, Shimomura Y, Fujitsuka N, Sokabe M, Okamura K, Sakamoto S. Enlargement glycogen store in rat liver and muscle by fructose-diet intake and exercise training. *J Appl Physiol.* 1997; 82(3): 772-5.

Nakatani A, Han DH, Hansen PA, Nolte LA, Host HH, Hickner RC, Holloszy JO. Effect of endurance exercise training on muscle glycogen supercompensation in rats. *J Appl Physiol.* 1997; 82(2): 711-5.

Nathan CF. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest.* 1987; 79(2): 319-26.

Nindl BC, Kraemer WJ, Deaver DR, Peters JL, Marx JO, Heckman JT, Loomis GA. LH secretion and testosterone concentrations are blunted after resistance exercise in men. *J Appl Physiol.* 2001; 91(3): 1251-8.

Norton GR, Trifunovic B, Woodiwiss AJ. Attenuated beta-adrenoceptor-mediated cardiac contractile responses following androgenic steroid administration to sedentary rats. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 81(4): 310-6.

Norton K, Olds T. Morphological evolution of athletes over the 20th century: causes and consequences. *Sports Med.* 200; 31(11): 763-83.

Parssinen M, Seppala T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. *Sports Med.* 2002; 32(2): 83-94.

Parssinen M, Kujala U, Vartiainen E, Sarna S, Seppala T. Increased premature mortality of competitive powerlifters suspected to have used anabolic agents. *Int J Sports Med*. 2000; 21(3): 225-7.

Paul GL, DeLany JP, Snook JT, Seifert JG, Kirby TE. Serum and urinary markers of skeletal muscle tissue damage after weight lifting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989; 58(7): 786-90.

Pearse AGE. *Histochemistry: theoretical and applied*. 4.ed. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone; 1985. p.686-692.

Pertusi R, Dickerman RD, McConathy WJ. Evaluation of aminotransferase elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: hepatitis or rhabdomyolysis? *J Am Osteopath Assoc*. 2001; 101(7): 391-4.

Pette D. Training effects on the contractile apparatus. *Acta Physiol Scand*. 1998; 162(3): 367-76.

Ploug T, van Deurs B, Ai H, Cushman SW, Ralston E. Analysis of GLUT4 distribution in whole skeletal muscle fibers: identification of distinct storage compartments that are recruited by insulin and muscle contractions. *J Cell Biol*. 1998; 142(6): 1429-46.

Powers SK, Howley ET. Adaptações Circulatórias ao Exercício. In: Powers SK, Howley ET. **Fisiologia do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho**. 3 ed. São Paulo: Manole; 2000a. p. 151-176.

Powers SK, Howley ET. Auxílios Ergogênicos. In: Powers SK, Howley ET. **Fisiologia do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho**. 3 ed. São Paulo: Manole; 2000b. p. 463-480.

Powers SK, Howley ET. Bioenergética. *In: Powers SK, Howley ET. Fisiologia do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho.* 3 ed. São Paulo: Manole; 2000c. p. 21-44.

Powers SK, Howley ET. Prescrição de exercícios para a saúde e para o condicionamento físico. *In: Powers SK, Howley ET. Fisiologia do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho.* 3 ed. São Paulo: Manole; 2000d. p. 285-298.

Powers SK, Howley ET. Respostas Hormonais ao Exercício. *In: Powers SK, Howley ET. Fisiologia do Exercício – Teoria e Aplicação ao Condicionamento e ao Desempenho.* 3 ed. São Paulo: Manole; 2000e. p. 63-64.

Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(2): 141-7.

Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvari M, Nyakas C, Goto S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27(1-2): 69-74.

Ramamani A, Aruldas MM, Govindarajulu P. Differential response of rat skeletal muscle glycogen metabolism to testosterone and estradiol. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999; 77(4): 300-4.

Rikli RE. Reliability, validity, and methodological issues in assessing physical activity in older adults. *Res Q Exerc Sport.* 2000; 71(2 Suppl): S89-96.

Rogatto GP. *Efeitos do treinamento físico de alta intensidade sobre aspectos endócrino-metabólicos de ratos wistar [dissertação].* Rio Claro: UNESP / Instituto de Biociências.

Ryan AJ. Anabolic steroids are fool's gold. *Fed Proc.* 1981; 40(12): 2682-8.

Ryder JW, Kawano Y, Galuska D, Fahlman R, Wallberg-Henriksson H, Charron MJ, Zierath JR. Postexercise glucose uptake and glycogen synthesis in skeletal muscle from GLUT4-deficient mice. *FASEB J.* 1999; 13(15): 2246-56.

Saborido A, Molano F, Megias A. Effect of training and anabolic-androgenic steroids on drug metabolism in rat liver. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25(7): 815-22.

Sachs BD, Leipheimer RE. Rapid effect of testosterone on striated muscle activity in rats. *Neuroendocrinology.* 1988; 48(5): 453-8.

Sahlin K, Tonkonogi M, Soderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta Physiol Scand.* 1998; 162(3): 261-6.

Samuels LT, Henschel AF, Keys A. Influence of methyl testosterone on muscular work and creatine metabolism in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1942; v.2: 649-54.

Schultz E, Jaryszak DL, Gibson MC, Albright DJ. Absence of exogenous satellite cell contribution to regeneration of frozen skeletal muscle. *J Muscle Res Cell Motil.* 1986; 7(4): 361-7.

Scott DM, Wagner JC, Barlow TW. Anabolic steroid use among adolescents in Nebraska schools. *Am J Health Syst Pharm.* 1996; 53(17): 2068-72.

Sharkey BJ. Nutrição e saúde. In: Sharkey BJ. *Condicionamento físico e saúde.* 4.ed. Porto Alegre: ArtMed; 1998. p.203-220.

Sheffield-Moore M, Urban RJ, Wolf SE, Jiang J, Catlin DH, Herndon DN, Wolfe RR, Ferrando AA. Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(8): 2705-11.

Silva CA, Polacow ML, Guirro R, Tanno AP, Silva HC, Paro D, Borges JP, Souza JA. Tratamento com metformina induz elevação no conteúdo de glicogênio no fígado, nos músculos e nas ilhotas de Langerhans. *PUC-SP Ciênc Biol Ambient.* 1999; 1(1): 53-71.

Silva CA, Polacow MLO, Guirro R, Tanno AP, Silva HC, Rodrigues D. O efeito do fenobarbital sobre as reservas de glicogênio no músculo sóleo desnervado em ratos. *Rev Bras Fisiot.* 1998; 3(1): 35-40.

Silva PRP, Danielski R, Czepielewski MA. Esteróides anabolizantes no esporte. *Rev Bras Med Esporte.* 2002; 8(6): 235-43.

Simonson E, Kearns WM, Enger M. Effects of methyl testosterone treatment on muscular performance and the central nervous system of older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 4: 528-34.

Sjörgreen B, Nordenkjöld T, Holmgren H, Wollerstrom J. Bertrag zur kuntnis des leberhythmik. *Pflügers Arch fuer die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.* 1938; 240: 247.

Spadari RC, De Moraes S. Repeated swimming stress and responsiveness of the isolated rat pacemaker to the chronotropic effect of noradrenaline and isoprenaline: role of adrenal corticosteroids. *Gen Pharmacol.* 1988; 19(4): 553-7.

Spath JA Jr, Lane DL, Lefer AM. Protective action of methylprednisolone on the myocardium during experimental myocardial ischemia in the cat. *Circ Res.* 1974; 35(1): 44-51.

Spurway NC. Aerobic exercise, anaerobic exercise and the lactate threshold. *Br Med Bull.* 1992; 48(3): 569-91.

Stimac D, Milic S, Dintinjana RD, Kovac D, Ristic S. Androgenic/Anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002; 35(4): 350-2.

Stolt A, Karila T, Viitasalo M, Mantysaari M, Kujala UM, Karjalainen J. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol.* 1999; 84(3): 364-6.

Suzuki T, Nakamura Y, Moriya T, Sasano H. Effects of steroid hormones on vascular functions. *Microsc Res Tech.* 2003; 60(1): 76-84.

Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, Akatsuka A, Roy RR, Edgerton VR. Anabolic steroids increase exercise tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(6): E973-81.

Tanno AP, Bianchi FJ, Costa Sampaio Moura MJ, Marcondes FK. Atrial supersensitivity to noradrenaline in stressed female rats. *Life Sci.* 2002; 71(25): 2973-981.

Thein LA, Thein JM, Landry GL. Ergogenic aids. *Phys Ther.* 1995; 75(5): 426-39.

Thiblin I, Runeson B, Rajs J. Anabolic androgenic steroids and suicide. *Ann Clin Psychiatry.* 1999; 11(4): 223-31.

Tincello DG, Saunders PT, Hodgins MB, Simpson NB, Edwards CR, Hargreaves TB, Wu FC. Correlation of clinical, endocrine and molecular abnormalities with in vivo responses to high-dose testosterone in patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 46(4): 497-506.

van Breda E, Keizer HA, Geurten P, van Kranenburg G, Menheere PP, Kuipers H, Glatz JF. Modulation of glycogen metabolism of rat skeletal muscles by endurance training and testosterone treatment. *Pflugers Arch*. 1993; 424(3-4): 294-300.

Vettor R, De Pergola G, Pagano C, Englaro P, Laudadio E, Giorgino F, Blum WF, Giorgino R, Federspil G. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest*. 1997; 27(12): 1016-24.

Vollestad NK, Vaage O, Hermansen L. Muscle glycogen depletion patterns in type I and subgroups of type II fibres during prolonged severe exercise in man. *Acta Physiol Scand*. 1984; 122(4): 433-41.

Voltarelli FA, Mello MAR, Sibuya C. Descrição de protocolo de exercício de força para ratos e seus efeitos sobre o metabolismo protéico muscular. *Motriz*. 2003, 9(1): 113.

Wagner JC. Abuse of drugs used to enhance athletic performance. *Am J Hosp Pharm*. 1989; 46(10): 2059-67.

Wahren J. Glucose turnover during exercise in healthy man and in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1979; 28 Suppl 1: 82-8.

Wahren J, Felig P, Hendler R, Ahlborg G. Glucose and amino acid metabolism during recovery after exercise. *J Appl Physiol*. 1973; 34(6): 838-45.

Weidemann W, Hanke H. Cardiovascular effects of androgens. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002; 20(3): 175-98.

Welle S, Bhatt K, Thornton CA. Stimulation of myofibrillar synthesis by exercise is mediated by more efficient translation of mRNA. *J Appl Physiol*. 1999; 86(4): 1220-5.

Wilson JD, Foster DW. Ação hormonal de esteróides. *In*: Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW. *Williams: Tratado de Endocrinologia*. 7.ed. São Paulo: Manole; 1988. v.1. p. 42-95.

Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev*. 1988; 9(2): 181-99.

Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*. 1993; 14(5): 577-93.

Wu FC. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem*. 1997; 43(7): 1289-92.

Yesalis CE, Bahrke MS. Doping among adolescent athletes. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000; 14(1): 25-35.

Yesalis CE, Courson SP, Wright JE. History of anabolic steroid in sport and exercise. *In*: Yesalis CE, editors. *Anabolic Steroids in Sport and Exercise*. Champaign IL: Human Kinetics; 1993. p.51-71.

Yoshioka M, Doucet E, St-Pierre S, Almeras N, Richard D, Labrie A, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Impact of high-intensity exercise on energy expenditure, lipid oxidation and body fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25(3): 332-9.

Zaccaria M, Ermolao A, Roi GS, Englaro P, Tegon G, Varnier M. Leptin reduction after endurance races differing in duration and energy expenditure. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 87(2): 108-11.

ANEXOS



Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 391-1, sobre "EFEITO DO ESTEROIDE ANABOLICO DECANATO DE NANDROLONA SOBRE A SENSIBILIDADE ATRIAL E VASCULAR DA CATECOLAMINAS e SOBRE O METABOLISMO EM RATOS SEDENTARIOS e TRACINADOS" sob a responsabilidade de PROF. DRA. FERNANDA KLEIN ARCONDES está de acordo

com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 07.1.6.2007.

Campinas, 07 de Junho de 2007

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº ".....", entitled ".....",

is in agreement with the Ethical Principles in Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas – UNICAMP) on

11.

Campinas 07 de Junho de 2002.

Alba R.M. Souza Brito
Prof(a) Dr(a) Alba R.M. Souza Brito
Presidente – CEEA/IB/UNICAMP