



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**EXERCÍCIO FÍSICO, SISTEMA DE RECOMPENSA E
ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS**

MICHELLE HARTWIG SANCHES SAUERBIER

**FLORIANÓPOLIS
2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**EXERCÍCIO FÍSICO, SISTEMA DE RECOMPENSA E
ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS**

MICHELLE HARTWIG SANCHES SAUERBIER

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Rui Daniel Schröder Prediger

Florianópolis, Maio de 2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Sauerbier, Michelle Hartwig Sanches

Exercício Físico, Sistema de Recompensa e Esteroides Anabólicos Androgênicos / Michelle Hartwig Sanches Sauerbier; orientador, Rui Daniel Schröder Prediger – Florianópolis, SC; 2014.

94 pg.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

Inclui referências

1. Neurociências. 2. Exercício físico. 3. Esteroides anabólicos androgênicos (EAA). 4. Sistema cerebral de recompensa. 5. Dependência química. I. Prediger, Rui Daniel Schröder. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. III. Título.

**EXERCÍCIO FÍSICO, SISTEMA DE RECOMPENSA E
ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS**

por

MICHELLE HARTWIG SANCHES SAUERBIER

Dissertação julgada para obtenção do título de **Mestre em Neurociências**, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof. Dr. Rui Daniel Schröder Prediger
Orientador - UFSC

Prof. Dr. Rodrigo Bainy Leal
Coordenador

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Aderbal S. A. Júnior

Prof. Dr. Maurício Peña Cunha

Prof. Dr. Nelson de Mello

Florianópolis, 5 de Maio de 2014.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Jesus, o único que é digno de todo o louvor, por ter me criado e concedido à oportunidade de iniciar este curso e chegar até aqui, me sustentando apesar de todas as dificuldades encontradas no caminho.

Ao meu amado esposo Guilherme Sauerbier, por ter sido compreensivo, paciente e amigo durante todo o período da minha Pós-graduação.

Aos meus pais, Dagoberto Halfen Sanches e Maria Helena Hartwig Sanches, por todo o amor incondicional e os ensinamentos valiosos deixados em minha vida.

Ao meu irmão Rafael Hartwig Sanches, *in memoriam*, por tudo o que pude aprender com o seu convívio, sobretudo a amar.

Ao meu irmão caçula, William Matheus Hartwig Sanches, pelo laço de amor que nos une e a parceria desde sempre, em especial em momentos marcantes.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rui Daniel Schröder Prediger, por compreender meus contratempos, pela oportunidade, confiança, dedicação e tempo pessoal investido na realização deste trabalho. Muito obrigada!

À Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Severo Rodrigues, pela dedicação e atenção em momentos difíceis.

À Prof^a. Dr^a. Alexandra Suzana Latini, por ter aberto as portas do seu laboratório e se disposto a co-orientar este trabalho, caso necessário, e pela dedicação e atenção em situações complicadas.

Ao Prof. Dr. Aderbal Aguiar Jr., pelas sugestões e o apoio incansável durante o curso e o desenvolvimento do artigo científico.

Aos Professores Doutores do Programa de Pós-Graduação em Neurociências, pelo conhecimento adquirido e aprimorado.

Aos colegas do Laboratório Experimental de Doenças Neurodegenerativas (LEXDON), pelo auxílio em muitas ocasiões.

Ao técnico Sr. Nivaldo, sempre prestativo, que se tornou também um amigo e conselheiro.

À CAPES e CNPq, pelo apoio financeiro e bolsa de estudos.

RESUMO

Os Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA), conhecidos popularmente como anabolizantes, são hormônios responsáveis pelos caracteres sexuais secundários masculinos e a formação dos tecidos somáticos. Estas substâncias têm sido utilizadas indiscriminadamente por pessoas interessadas na melhoria do desempenho atlético e desenvolvimento de massa muscular. Entretanto, além de seus efeitos anabólicos, os EAA possuem também propriedades psicotrópicas que podem desencadear o abuso e a dependência química, além de interferir nos processos de aprendizagem e memória. Muitos usuários de EAA praticam o exercício físico de forma regular e, em razão disso, há um interesse crescente pelos efeitos da interação entre estes compostos e o exercício físico em parâmetros comportamentais e neuroquímicos, especialmente modificações no sistema dopaminérgico mesocórticolímbico de recompensa. Diversos estudos vêm demonstrando a plasticidade cerebral induzida pelo exercício físico, através do estímulo às funções sináptica e mitocondrial. Esta neuroplasticidade pode estar relacionada ao impacto do exercício físico em circuitos neurais de recompensa e processos de aprendizagem e memória. Isto explica seus efeitos pró-cognição em pacientes com doenças neurológicas ou indivíduos idosos. Esta revisão teve por objetivo principal reunir os estudos pré-clínicos e clínicos avaliando os efeitos do exercício físico em relação à dependência química ocasionada pelos EAA e os efeitos desta interação no sistema cerebral de recompensa. De forma complementar, a fim de se verificar efeitos promovidos pelos EAA, foi efetuada uma parte experimental utilizando camundongos machos da linhagem Swiss Albino. As evidências revisadas no presente estudo indicam que o exercício físico pode representar uma alternativa benéfica ao tratamento e à prevenção da dependência química em geral, inclusive aquela promovida por EAA.

Palavras-chave: Exercício Físico; Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA); Sistema Cerebral de Recompensa; Dependência Química.

ABSTRACT

Anabolic Androgenic Steroids (AAS), popularly known as anabolic steroids, hormones are responsible for male secondary sexual characters and the formation of somatic tissues. These substances have been used indiscriminately by people interested in improving athletic performance and muscle mass development. However, in addition to its anabolic effects, AAS also have psychotropic properties that can trigger abuse and addiction, in addition to interfering in the processes of learning and memory. Many users of AAS practice exercise regularly and, because of this, there is a growing interest in the effects of the interaction between these compounds and physical exercise on behavioral and neurochemical parameters, especially changes in the mesocorticolimbic dopaminergic reward system. Several studies have shown brain plasticity induced by physical exercise by stimulating the synaptic and mitochondrial functions. This neuroplasticity can be related to the impact of exercise on neural reward circuits and processes of learning and memory. This explains their pro-cognitive effects in patients with neurological diseases or senile individuals. This review was aimed at bringing together the pre-clinical and clinical trials evaluating the effects of exercise in relation to chemical dependence caused by EAA and the effects of this interaction in the brain reward system studies. Additionally, in order to verify the effects promoted by EAA we performed an experimental study using Swiss male albino mice. The evidence reviewed in this study indicates that exercise may be a beneficial alternative to the treatment and prevention of addiction in general, including that promoted by AAS.

Keywords: Exercise; Anabolic Androgenic Steroids (AAS); Brain Reward; System; Addiction.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estrutura química da molécula de colesterol.....	27
FIGURA 2. Estruturas químicas das moléculas de testosterona (A), dihidrotestosterona (B), e estradiol (C).....	28
FIGURA 3. Estrutura química da molécula de colecalciferol (vitamina D).....	30
FIGURA 4. Estrutura química da molécula de nandrolona.....	35
FIGURA 5. Figura esquemática do sistema cerebral de recompensa...47	
FIGURA 6. Esquema anatômico da via dopaminérgica mesocórticolímbica.....	51
FIGURA 7. Efeitos da administração do decanoato de nandrolona no peso dos testículos de camundongos Swiss albino machos.....	75
FIGURA 8. Efeitos da administração do decanoato de nandrolona no peso do coração de camundongos Swiss albino machos.....	75
FIGURA 9. Efeitos da administração do decanoato de nandrolona na medida das pregas cutâneas de camundongos Swiss albino machos.....	76
FIGURA 10. Efeitos da administração do decanoato de nandrolona na atividade locomotora de camundongos Swiss albino machos.....	76
FIGURA 11. Efeitos da administração do decanoato de nandrolona sobre a preferência condicionada de lugar (PCL) em camundongos Swiss albino machos.....	77

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Fatos históricos relacionados aos EAA.....	38
TABELA 2. Resultados dos principais estudos pré-clínicos investigando a interação do exercício físico e EAA no sistema cerebral de recompensa.....	66
TABELA 3. Resultados dos principais estudos clínicos investigando a interação do exercício físico e EAA no sistema cerebral de recompensa.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATV – Área tegmental ventral

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina

COI – Comitê olímpico internacional

DHEA – Dehidroepiandrosterona

DHEAS – Sulfato de Dehidroepiandrosterona

DHT – Dihidrotestosterona

EAA – Esteroides anabólicos androgênicos

Epo – Eritropoietina

GABA – Ácido gama-amino-butírico

GAL – Galanina

GDNF – Fator neurotrófico de crescimento neural

i.c.v. – Intra-cerebroventricular

i.p. – Intra-peritonal

LC – *Locus coeruleus*

mPFC – Córtex pré-frontal medial

mRNA – Ácido ribo-nucleico mensageiro

MSNs – Neurônios espinhosos médios

NAc – *Nucleus accumbens*

NR3C4 – Superfamília de receptor nuclear tipo 3, grupo C, membro 4

OMS – Organização Mundial de Saúde

PFC – Córtex pré-frontal

RAs – Receptores de androgênios

RMTg – Núcleo tegmental rostro medial

RNA – Ácido ribo-nucleico

s.c. – Sub-cutânea

SCR – Sistema cerebral de recompensa

SNC – Sistema nervoso central

SNpc – Substância negra parte compacta

v.o. – Via-oral

VO₂ – Volume de oxigênio

WADA – Agência mundial anti-doping

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	21
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. Objetivo geral.....	23
2.2. Objetivos específicos.....	23
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. HORMÔNIOS EAA: SÍNTESE, RECEPTORES E MECANISMOS MOLECULARES.....	27
5. EAA SINTÉTICOS: HISTÓRIA, EFEITOS TERAPÊUTICOS E ESPORTES.....	33
6. EFEITOS DOS EAA NO SNC E O RISCO DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA.....	39
7. EAA, DOPAMINA E O SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA.....	47
8. EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO E EAA NA APRENDIZAGEM E MEMÓRIA.....	55
9. INTERAÇÕES EXERCÍCIO FÍSICO X EAA NO SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA.....	57
10. ETAPA EXPERIMENTAL.....	71
10.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	71
10.1.1 Animais.....	71
10.1.2 Drogas.....	71
10.1.3 Avaliação de Estruturas.....	72
10.1.4 Campo Aberto.....	72
10.1.5 Preferência Condicionada de Lugar (PCL).....	72
10.1.6 Análise Estatística.....	73
11. RESULTADOS EXPERIMENTAIS PRELIMIARES DOS EFEITOS DO DECANATO DE NANDRONOLONA EM CAMUNDONGOS SWISS ALBINO MACHOS.....	75
12. CONCLUSÕES.....	79
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

1. INTRODUÇÃO

Os Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA) são hormônios responsáveis pelos caracteres sexuais secundários masculinos e a formação dos tecidos somáticos e, portanto, essenciais ao funcionamento adequado do organismo em diferentes espécies. A testosterona e seus sub-produtos apresentam efeitos tróficos, de hipertrofia e também hiperplasia da musculatura esquelética, reduzindo a morte das células musculares, bem como aumentando a sua proliferação. Estes efeitos têm gerado uma grande busca por parte de usuários de EAA exógenos (Da Silva, 2013), principalmente após a sua introdução terapêutica com a finalidade de reposição hormonal (Kanayama et al., 2008).

Porém, os EAA exógenos, quando utilizados como drogas de abuso, possuem um potencial danoso à sociedade e, em especial, à qualidade de vida dos próprios usuários acarretando prejuízos sociais, ocupacionais, cognitivos e diversos riscos à saúde (Da Silva, 2013). Em razão disso, existe um crescente interesse no estudo dos efeitos da interação entre estes compostos e o exercício físico em parâmetros comportamentais e neuroquímicos, especialmente modificações ocorridas no sistema dopaminérgico mesocórticolímbico de recompensa cerebral.

No Brasil, o abuso de EAA é praticado principalmente por atletas amadores e profissionais interessados em seus efeitos anabólicos, como a hipertrofia muscular (Kanayama et al., 2008). Para estes indivíduos, entretanto, os efeitos dos EAA sobre o sistema nervoso central (SNC) e os riscos do desenvolvimento de dependência química aos mesmos são muitas vezes desconhecidos (Kanayama et al., 2008).

O número de academias no Brasil aumentou 21 vezes desde 2000, quando possuía 797, segundo levantamento feito pelo Conselho Federal de Educação Física. Em 2010, já eram mais de 16 mil estabelecimentos em todo o País. Analisando estes números, há uma população de risco crescente que na maioria dos casos não está a par da existência da dependência química aos EAA.

A dependência química é derivada da ativação anormal de vias de recompensa cerebral (Fontes-Ribeiro et al., 2011). Em animais de laboratório, por exemplo, foram observadas semelhanças nos mecanismos neurológicos envolvidos na ativação das vias de recompensa e na realização de exercício físico (Fontes-Ribeiro et al., 2011; Roseske et al., 2011). Estes achados despertaram o interesse pelos efeitos do exercício físico no sistema cerebral de recompensa (Fontes-

Ribeiro et al., 2011), e seu possível papel na dependência de diferentes drogas psicotrópicas, inclusive os EAA (Fontes-Ribeiro et al., 2011; Nokleby, 2013).

De modo geral, a prática regular do exercício físico é considerada uma intervenção benéfica para a estrutura e função do SNC, protegendo contra os prejuízos cognitivos associados ao envelhecimento (Cotman e Berchtold, 2002; Aguiar et al., 2011), e prevenindo o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como as doenças de Parkinson (Aguiar e Prediger, 2012) e Alzheimer (Erickson et al., 2012). O exercício físico praticado regularmente atua também como um fator preventivo, a fim de que existam níveis mais baixos de abuso de tabaco e drogas ilícitas durante a adolescência e posteriormente a idade adulta (Lynch et al., 2013).

Nesta revisão de literatura, apresentaremos trabalhos pré-clínicos e clínicos investigando os efeitos do exercício físico em relação à dependência ocasionada pelos EAA. Para tanto, foram pesquisados vários artigos científicos do banco de dados *on-line* pubmed e também alguns livros didáticos. De maneira complementar, será apresentada uma parte experimental, realizada no intuito de se verificar certas modificações geradas após a administração do EAA decanoato de nandrolona em camundongos machos da linhagem Swiss albino. A literatura revisada indica que o exercício é capaz de promover plasticidade no sistema cerebral de recompensa, podendo representar uma importante ferramenta na modulação do desenvolvimento da dependência química. Dessa forma, há a forte hipótese de que o exercício físico desempenhe um papel crucial no auxílio ao tratamento da dependência química, inclusive aquela promovida por EAA.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo principal revisar estudos pré-clínicos e clínicos tratando dos efeitos do exercício físico em relação à dependência química ocasionada pelos EAA.

2.2. Objetivos específicos

- Observar as características e benefícios do exercício físico no sistema cerebral de recompensa;
- Observar as propriedades reforçadoras dos EAA no sistema cerebral de recompensa;
- Observar os efeitos do decanoato de nandronolona em camundongos Swiss albino machos, em relação ao peso dos testículos, coração e tamanho das pregas cutâneas;
- Observar os efeitos do decanoato de nandronolona em camundongos Swiss albino machos em relação à atividade locomotora;
- Observar os efeitos do decanoato de nandronolona em camundongos Swiss albino machos em relação ao desenvolvimento de Preferência Condicionada de Lugar.

3. JUSTIFICATIVA

Muitos usuários de EAA praticam o exercício físico de forma regular e, em razão disso, existe um interesse crescente pelo estudo dos efeitos da interação entre estes compostos e o exercício físico em parâmetros comportamentais e neuroquímicos, especialmente modificações no sistema dopaminérgico mesocórticolímbico de recompensa. Diversos estudos vêm demonstrando a ocorrência de plasticidade cerebral induzida pelo exercício físico, através do estímulo às funções sináptica e mitocondrial. Esta neuroplasticidade pode estar relacionada ao impacto do exercício físico em circuitos neurais de recompensa e processos de aprendizagem e memória. Isto explica os efeitos pró-cognição que o exercício físico possui em pacientes com doenças neurológicas ou indivíduos idosos. A literatura revisada indica que o exercício físico é capaz de promover plasticidade no sistema cerebral de recompensa, podendo representar uma importante ferramenta na modulação do desenvolvimento da dependência química. Dessa forma, há a forte hipótese de que o exercício físico desempenhe um papel crucial no auxílio ao tratamento e prevenção da dependência química, inclusive aquela promovida por EAA.

4. HORMÔNIOS EAA: SÍNTESE, RECEPTORES E MECANISMOS MOLECULARES

Os hormônios esteroides são pequenas moléculas lipofílicas derivadas do colesterol (Figura 1) com quatro anéis de núcleo esterol em sua estrutura (Thompson, 2006).

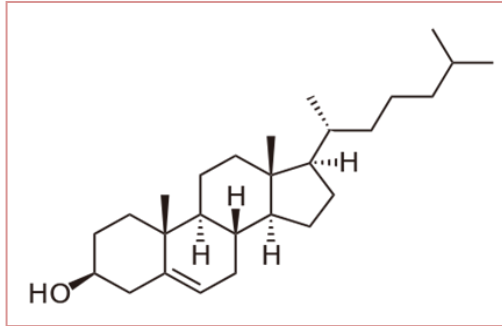


FIGURA 1. Estrutura química da molécula de colesterol.

Estes hormônios são transportados no sangue; por proteínas carreadoras gerais e específicas (Funder et al., 1997; Gupta e Lalchhandama, 2002; Thompson, 2006; Frye, 2009) que os protegem da degradação enzimática (Thompson, 2006), como a globulina de ligação ao hormônio sexual e a globulina ligadora de corticosteroides (Funder et al., 1997; Gupta e Lalchhandama, 2002; Thompson, 2006; Frye, 2009). A síntese dos esteroides inicia-se a partir do colesterol em dois locais: gônadas e glândulas supra-renais (Thompson, 2006). Devido ao seu perfil lipídico, estes hormônios atravessam a membrana celular e se ligam a receptores nucleares ou citosólicos, com a finalidade de sinalizarem as modificações biológicas (Heffner e Schust, 2010).

Os EAA são hormônios sexuais masculinos que promovem e mantêm os caracteres sexuais, além do status anabólico dos tecidos somáticos (Kanayama et al., 2008). Fazem parte destes hormônios a testosterona (Figura 2A) e seus metabólitos formados, a dihidrotestosterona (Figura 2B) e o estradiol (Figura 2C), os quais auxiliam na composição do tecido muscular (Kanayama et al., 2008).

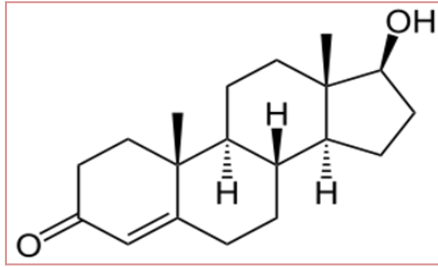


FIGURA 2A. Estrutura química da molécula de testosterona.

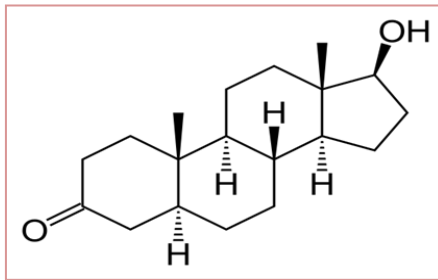


FIGURA 2B. Estrutura química da molécula de dihidrotestosterona.

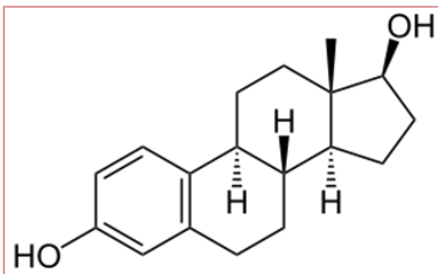


FIGURA 2C. Estrutura química da molécula de estradiol.

A testosterona é uma substância pouco ativa, que atua na circulação como pró-hormônio, a fim de formar duas classes de esteroides: (i) os andrógenos 5- α -reduzidos (dihidrotestosterona), que são mediadores intracelulares das ações androgênicas; e (ii) os estrógenos (estradiol), que potencializam e bloqueiam efeitos androgênicos (Gilman et al., 1996). A enzima 5- α -redutase converte os EAA em dihidrotestosterona, que é um composto mais ativo, após difusão às células do alvo tecidual. Os esteroides então se ligam diretamente, ou após a conversão à dihidrotestosterona, aos seus

receptores de androgênios (RAs) específicos (Hartgens e Kuipers, 2004). Nos tecidos, a testosterona é convertida em metabólitos anabólicos ativos como estradiol, androsterona, 3- α -hidroxi-5- β -androsta-17-ona e androstenediona. Estas substâncias ativas, inclusive metabólitos reduzidos atravessam a membrana celular e se ligam com alta especificidade e baixa afinidade aos receptores citoplasmáticos de esteroides (Gilman et al., 1996). Após formado, o complexo droga-receptor é translocado ao núcleo e se liga à cromatina induzindo a transcrição do RNA e a síntese de proteínas específicas promovendo então seus efeitos (Gilman et al., 1996; Hartgens e Kuipers, 2008).

De modo geral, os EAA possuem forte atividade androgênica, entretanto, também são ativos no SNC, onde se ligam aos seus respectivos receptores no tecido cerebral e assim exercem sua função local (Henderson et al., 2006). Dentre os receptores ligantes aos EAA existentes, o principal pertence à superfamília de receptores nucleares (Lee e Chang, 2003; Henderson et al., 2006) de fatores de transcrição, conhecido como NR3C4 (*nuclear receptor superfamily* tipo 3, grupo C, membro 4) (Lee e Chang, 2003). A principal função do RA é a de fator de transcrição de ligação de DNA, que regula a expressão gênica (Gilman et al., 1996). Os principais EAA da testosterona, em conjunto com seus metabólitos 5 α -dihidrotestosterona e estradiol são ligantes do NR3C4 (Lee e Chang, 2003), que regula genes críticos ao desenvolvimento e à manutenção do fenótipo sexual masculino (Lu et al., 2006).

A conversão da testosterona a outros subtipos de esteroides, bem como o catabolismo da maioria dos esteroides, principalmente orais ocorrem no fígado, e também em outros tecidos periféricos (Funder et al., 1997; Gupta e Lalchandama, 2002). A diidrotestosterona (androstanolona), convertida a partir dos EAA pela 5- α -redutase, atua no núcleo da célula de órgãos-alvo, como glândulas acessórias masculinas, pele e próstata. Outros mecanismos compreendem a mediação pela enzima aromatase, que converte os EAA em hormônios sexuais femininos (estradiol e estrona) (Hartgens e Kuipers, 2004).

Os hormônios EAA podem ser classificados em cinco grupos distintos, em conjunto aos seus receptores: (I) glucocorticóides, (II) mineralocorticóides, (III) androgênios, (IV) estrogênios e (V) progestogênios (Funder et al., 1997; Gupta e Lalchandama, 2002; Lu et al., 2006). Os derivados do colecalciferol, conhecido como vitamina D (Figura 3), são um sexto sistema hormonal intimamente relacionado aos receptores homólogos, sendo tecnicamente denominados esteróis (Frye, 2009). Entretanto, o termo esteroide também descreve fármacos

sintetizados artificialmente com a mesma ação dos esteroides “naturais” (Funder et al., 1997; Gupta e Lalchandama, 2002).

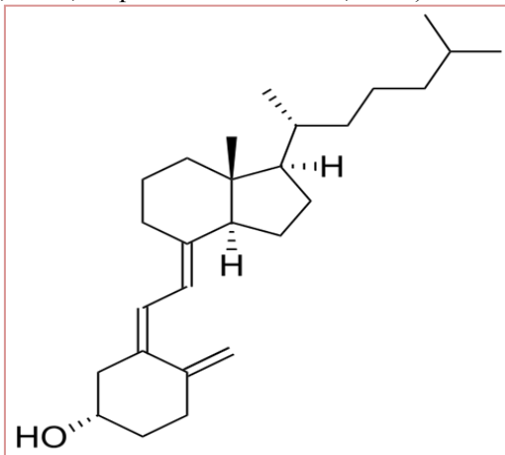


FIGURA 3. Estrutura química da molécula de colecalciferol (vitamina D).

Dentre as muitas funções dos hormônios esteroides se destacam o auxílio ao controle metabólico, inflamatório, imune, equilíbrio hídrico e eletrolítico, desenvolvimento das características sexuais secundárias e a capacidade de resistir às doenças e lesões (Frye, 2009). No SNC, os esteroides possuem ações genômicas modificadoras da síntese proteica, que requerem horas ou dias para produzir efeitos observáveis (Packard et al., 1998), o que explica sua indicação no manejo clínico da demência senil (Flood et al., 1992; Janowsky et al., 1994; Janowsky et al., 2000). Faz parte destas ações a modulação da transcrição gênica por interação dos esteroides com receptores nucleares (fatores de transcrição dependentes de ligante). Assim, os esteroides regulam a expressão gênica e iniciam eventos complexos envolvidos no desenvolvimento como um todo de vertebrados e em respostas fisiológicas. Como exemplo, no início do século XX, anormalidades do desenvolvimento embrionário e doenças foram associadas aos defeitos nas funções de esteroides (Henderson et al., 2006).

Além dos efeitos genômicos proporcionados por intermédio dos EAA, e classificados como lentos (dias a semanas), existem também ações não-genômicas, que são rápidas (segundos a minutos) (Packard et al., 1998). Estas se caracterizam por um rápido início de ação de transcrição e síntese proteicas, e são mediadas por receptores com

propiedades farmacológicas distintas dos intracelulares (Falkenstein et al., 2000).

5. EAA SINTÉTICOS: HISTÓRIA, EFEITOS TERAPÊUTICOS E ESPORTES

Os EAA sintéticos são produzidos a partir da testosterona e empregados de maneira terapêutica para o aumento da síntese proteica e o ganho de massa muscular magra, caracterizando uma hipertrofia do tecido muscular (Shahidi, 2001). Muitas vezes, os EAA são modificados a fim de se maximizar estes efeitos anabólicos, porém com efeitos androgênicos discretos (Haupt e Rovere, 1984; Shahidi, 2001). Estes compostos químicos vêm sendo utilizados por atletas não apenas como agentes ergogênicos (substâncias capazes de aprimorar o desempenho físico e atlético), mas também no intuito de acelerar a recuperação muscular após o treino ou a competição e até mesmo com finalidades estéticas (Kanayama et al., 2003). A utilização prolongada de EAA, além da praticada pelos fisiculturistas que buscam melhorar o desempenho semelhante a outros atletas, faz com que muitos usuários queiram incrementar a aparência física ou reforçar a autoestima (Buckley et al., 1988; Parkinson e Evans, 2006; Petersson et al., 2010).

Em 1889, iniciou-se a aplicação dos EAA para fins ergogênicos, após Brown-Séquard auto-injetar um extrato com mistura composta de testículos de cães e animais de laboratório (Brown-Séquard, 1889). Já no século XX, em 1930, a testosterona foi isolada e caracterizada na Alemanha. A partir de 1935, passou então a ser sintetizada, sendo utilizada pelos soldados alemães durante a 2ª Guerra Mundial no intuito de aumentar a agressividade. Até então, o emprego da testosterona restringia-se ao tratamento de pacientes queimados, deprimidos ou em fase de recuperação de grandes cirurgias (Lise et al., 1999). A testosterona foi administrada sob as formas oral e injetável também para anemia (Lise et al., 1999) e doenças com o quadro de catabolismo muscular grave (Lise et al., 1999; Basaria et al., 2001). Posteriormente, vários subprodutos da testosterona foram sintetizados artificialmente e chamados de hormônios EAA (Kopera, 1985).

Após a introdução dos EAA como possíveis agentes no tratamento para a hipotrofia muscular secundária à cirurgia nos anos 1950 (Lise et al., 1999), atletas passaram a utilizá-los buscando o incremento dos efeitos anabolizantes do treinamento físico (Kanayama et al., 2008). Dado o seu potente efeito anabólico, os EAA foram prescritos ainda aos pacientes diagnosticados com hipogonadismo e debilitados por doenças crônicas (Basaria et al., 2001).

Os Jogos Olímpicos de Helsinki, ocorridos em 1952, inauguraram o uso dos EAA em competições internacionais, sendo um dos responsáveis pelo sucesso da antiga União Soviética (URSS) nas competições de levantamento de peso (Fitch, 2008). Desde então, os EAA se disseminaram e passaram a ser utilizados entre a comunidade atlética de elite. Em 1954, exames confirmaram o uso dos EAA pela equipe russa no campeonato mundial de halterofilismo em Vienna (Wade, 1972; Hartgens e Kuipers, 2004). No ano de 1958, foi lançado o primeiro EAA disponível comercialmente nos Estados Unidos: a metandrostebolona (Dianabol; Ciba Specialty Chemicals, Basel, Suíça) (Basaria et al., 2001, Dotson e Brown, 2007; Fitch, 2008).

Após estes acontecimentos, a fim de se garantir a preservação dos valores olímpicos de excelência esportiva e respeito (*fair play*), o Comitê Olímpico Internacional (COI) iniciou o movimento contra o uso dos EAA em 1960. Os primeiros procedimentos de controle empregados, conhecidos como testes *antidoping*, ocorreram nos Jogos Olímpicos do México, em 1968. O termo *doping* surgiu em função da dopamina, um importante neurotransmissor atuante em processos denominados psicoativos, que são mediados por drogas de abuso, como os EAA. Em 1976, estas drogas passaram a integrar também a lista de substâncias proibidas no meio esportivo. Uma década depois, o COI iniciou a prática de exames *antidoping* fora dos períodos de competição, uma vez que muitos atletas faziam uso dos EAA nas fases de treinamento, e não durante as disputas de competições. Desde este período, os agentes anabólicos e seus resíduos têm sido as substâncias dopantes mais detectadas em laboratórios do COI (International Olympic Committee, 1988).

Na década de 1980, os EAA ganharam popularidade entre jovens do sexo masculino, com fins atléticos e estéticos de uso, principalmente relacionados ao ganho de massa muscular, força e redução do tecido adiposo (Buckley, 1988; Bahrke, 2004). Assim, o controle do peso corporal no tratamento da obesidade também passou a utilizar os EAA como fármacos (Buckley, 1988; Bahrke, 2004). Embora proibido em competições esportivas, somado a uma longa lista de efeitos colaterais graves, o consumo ilícito de EAA por atletas profissionais e amadores persiste (Hartgens e Kuipers, 2004; Maravelias et al., 2005; da Silva et al., 2007). Aproximadamente 90% dos usuários de EAA praticam alguma modalidade esportiva de maneira regular (Arnedo et al., 2000).

Atualmente, existem mais de 60 tipos de EAA sintéticos, divididos em três grandes classes: i) injetáveis derivados da esterificação

do grupo 17-hidroxil da testosterona (ex: Testex®); ii) derivados da 19-nortestosterona pela substituição de um hidrogênio por um grupo metil no carbono 19 desta, como o decanoato de nandrolona (Figura 4) (ex: Deca Durabolin®), e o fenilpropionato de nandrolona (ex: Durabolin®) (Henderson et al., 2006), sendo estes os mais utilizados por atletas e presentes em numerosos casos de *doping* nos últimos anos (Baume et al., 2005); e iii) alquilados no carbono 17 da 17-metiltestosterona (ex: Metadren®), da oximetolona (ex: Anadrol-50®), da metandrostenolona (ex: Dianabol®), ou do estanozolol (ex: Winstrol®) (Henderson et al., 2006).

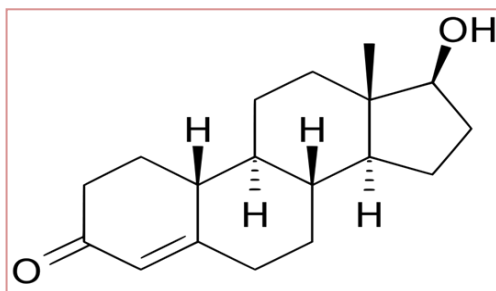


FIGURA 4. Estrutura química da molécula de nandrolona.

O abuso dos EAA, tanto dentro quanto fora do ambiente esportivo, se constitui em uma preocupação de ordem social e de saúde pública, principalmente para as agências sanitárias e esportivas como a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o COI (Da Silva et al., 2007) Considera-se o uso de EAA algo ilícito dentro da área de esportes, uma condição conhecida como *doping*, caracterizada pela utilização de drogas ou métodos atípicos, que visam aumentar a qualidade do desempenho de um atleta durante a fase de treino ou competição (WADA, 2012).

Para fins de doping, os EAA geralmente são administrados via oral (v.o.) ou parenteral. Porém, são descritas tentativas de uso clínico e também de abuso, sob outras formas de administração: vias retal, nasal, transdérmica e, ainda, implante de cápsulas (Gilman et al., 1996) com a finalidade de se suplantar o metabolismo de primeira passagem no fígado (Lise et al., 1999). Em esportes de elite, agentes de *doping* são frequentemente associados a diversos problemas, como transtorno de conduta, comportamento agressivo com tendência criminosa, disfunções de auto-imagem corporal e distúrbios alimentares sérios (Nokleby, 2013).

Uma lista de compostos proibidos é publicada e atualizada pela WADA (*World Anti-Doping Agency*), a qual possui o papel de regular o uso destes recursos ergogênicos no ambiente esportivo. Assim, há substâncias e métodos não aprovados dentro e fora de competição (durante a fase de treinos). O exame *antidoping* acusa concentrações acima do permitido de substâncias constantes na lista proibida da WADA. Sendo assim, os EAA pertencem à classe S1, e são proibidos e classificados pela WADA em duas famílias (WADA, 2012):

- 1.1 EAA exógenos (não normalmente produzidos naturalmente pelo organismo): 1-androstenodiol; 1-androstenodiona; bolandiol; bolasterona; boldenona; boldiona; calusterona; clostebol; danazol; dehidroclormetiltestosterona; desoximetiltestosterona; drostanolona; etilestrenol; fluoximesterona; formebolona; metil Furazabol; gestrinona; 4-Hidroxitestosterona; mestanolona; mesterolona; metenolona; metandienona; metandriol; metasterona; metildienolona; metil-1-testosterona; metilnortestosterona; metiltestosterona; metribolona; Mibolona; nandrolona, 19-norandrostenediona; norboletona; norclostebol; noretandrolona; oxabolona; oxandrolona; oximesterona; oximetolona; prostanazol; quinbolona; stanozolol; stenbolona; 1-testosterona; tetrahydrogestrinona; trembolona e substâncias com estrutura química similar ou efeito biológico semelhante (WADA, 2012);
- 1.2. EAA endógenos (produzidos pelo organismo) quando administrados exogenamente: androstenodiol; androstenodiona; dihidrotestosterona; prasterona; testosterona; e os seus metabólitos e isômeros, incluindo, mas não limitados a: 5α -androstandio-3 α ,17 α -diol; 5α -androstandio-3 α ,17 β -diol; 5α -androstandio-3 β ,17 α -diol; 5α -androstandio-3 β ,17 β -diol; androst-4-eno-3 α ,17 α -diol; androst-4-eno-

3 α ,17 β -diol; androst-4-eno-3 β ,17 α -diol; androst-5-eno-3 α ,17 α -diol; androst-5-eno-3 α ,17 β -diol; androst-5-eno-3 β ,17 α -diol; 4-androstenodiol; 5-androstenodiona; epidiidrotestosterona; epitestosterona; eticolanolona; 3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-ona; 3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona; 7 α -hidroxi-DHEA; 7 β -hidroxi-DHEA, 7-ceto-DHEA, 19-norandrosterona; noreticolanolona 19 (WADA, 2012);

2. Outros agentes anabólicos, incluindo, mas não limitados a: Clenbuterol, moduladores seletivos do RA, tibolona, zeranol, zilpaterol (WADA, 2012).

Apesar de os EAA estarem na lista de substâncias proibidas pela WADA, a dependência química que podem provocar é ainda pouco conhecida por parte dos seus usuários atletas e amadores. Fora do ambiente esportivo, o uso dos EAA não pode ser considerado ilegal, mas é restrito no Brasil, conforme estabelecido pela Resolução N^o2 de 2/5/2004 do Ministério do Esporte, acompanhando a legislação internacional (Legislação Brasileira de Produtos Controlados):

1. Lei N^o9.965 de 27/abril/2000: “A dispensação ou a venda de medicamentos do grupo terapêutico dos esteroides ou peptídeos anabolizantes para uso humano estarão restritas à apresentação e retenção da receita emitida por médico ou dentista” (Legislação Brasileira de Produtos Controlados);

2. Lei N^o10.409 de 11/janeiro/2002: “Dispõe sobre a prevenção, o tratamento, a fiscalização, o controle e a repressão à produção, ao uso e ao tráfico ilícitos de produtos, substâncias ou drogas ilícitas que causem dependência física ou psíquica, assim elencados pelo Ministério da Saúde, e dá outras providências” (Legislação Brasileira de Produtos Controlados).

Tabela 1. Fatos históricos relacionados aos EAA.

Ano	Fatos Históricos
1889	Iniciou a aplicação dos EAA para fins ergogênicos, após Brown-Séquard auto-injetar extrato de testículos de cães e animais de laboratório (Brown-Séquard, 1889).
1930	Testosterona isolada e caracterizada na Alemanha (Lise et al., 1999).
1935	Síntese da Testosterona: usada por soldados alemães na 2ª Guerra Mundial para agressividade; até então, em queimados, deprimidos ou recuperação de grandes cirurgias, anemia (Lise et al., 1999) e catabolismo muscular grave (Lise et al., 1999; Basaria et al., 2001); posteriormente, vários subprodutos sintetizados artificialmente (EAA) (Kopera, 1985).
1950	Atletas passaram a usar os EAA buscando incremento dos efeitos anabolizantes do treino físico (Kanayama et al., 2008); prescritos também à hipogonadismo e doenças crônicas (Basaria et al., 2001).
1952	Jogos Olímpicos de Helsinki: inaugurou EAA em competições internacionais, um dos responsáveis pelo sucesso da antiga URSS em levantamento de peso (Fitch, 2008).
1954	Exames confirmaram uso de EAA pela equipe russa no campeonato mundial de halterofilismo, em Vienna (Wade, 1972; Hartgens e Kuipers, 2004).
1958	Primeiro EAA comercializado nos EUA: metandrostenolona (Dianabol; Ciba Specialty Chemicals, Basel, Suíça) (Basaria et al., 2001, Dotson e Brown, 2007; Fitch, 2008).
1960	COI iniciou movimento contra EAA para preservar fair play (COI,1998).
1968	Jogos Olímpicos do México: primeiros testes <i>antidoping</i> (COI,1998).
1976	EAA entra na lista de substâncias proibidas no meio esportivo (WADA, 2012).
1986	COI iniciou exames <i>antidoping</i> fora das fases de competição; EAA populares entre jovens homens, para ganho de massa muscular, força e redução do tecido adiposo; controle do peso corporal na obesidade passou a utilizar EAA como fármacos (Buckley, 1988; Bahrke, 2004).

6. EFEITOS DOS EAA NO SNC E O RISCO DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA

Quando presentes em elevadas concentrações no organismo, a testosterona e seus metabólitos podem sinalizar inúmeras modificações, desde neuroplásticas, como resultado de efeitos funcionais (caracteres sexuais secundários masculinos), morfológicas (hipertrofia muscular) e neuroquímicas (estímulo à função sináptica e efeitos mnemônicos), e até mesmo apoptose neuronal (morte celular programada) (Kanayama et al., 2008).

Os níveis fisiológicos existentes e aceitáveis de EAA são diferenciados entre homens e mulheres. No organismo masculino, a testosterona é o esteroide sexual endógeno mais abundante, e o hormônio testicular fundamental. Aproximadamente 95% da testosterona circulante é secretada pelos testículos e somente 5%, pelas glândulas supra-renais. Sua concentração na circulação sanguínea é cerca de dez vezes maior que a de DHT, que é mais potente. Estes hormônios são produzidos nas mulheres em quantidades de 20 a 30 vezes menores, pelos ovários, supra-renais e conversão periférica a partir da androstenediona e dehidroepiandrosterona (DHEA) (Cunha et al., 2004). Estrona, estradiol e estriol são os mais importantes estrógenos produzidos no corpo humano. No período não-gestacional, a estrona e o estradiol são produzidos pelos ovários em quantias de 100 a 200 microgramas por dia, e o estriol é um escasso subproduto da estrona. Durante a gestação, a placenta é a principal fonte de estrógenos, sendo que o estriol é produzido em miligramas, enquanto a estrona e o estradiol são produzidos em microgramas, e o estradiol menos sintetizado. O estriol produzido pela placenta, a partir da DHEA, é a principal fonte de progesterona, produzindo entre 300 e 400 miligramas por dia, durante o terceiro trimestre gestacional (<http://www.novatrh.net/hormones.html>).

Em baixas concentrações, os EAA podem trazer alguns benefícios, como é o caso da DHEA e do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), que reduziram a morte neuronal e ainda aumentaram a diferenciação astrocitária, em culturas de células cerebrais de ratos (Flood et al., 1992). A administração intracerebroventricular (i.c.v.) a ratos machos após o treinamento, de pregnenolona, sulfato de pregnenolona, DHEA, DHEAS, androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona e aldosterona

melhoraram a formação de memória da esQUIVA ativa. O DHEAS i.c.v. facilitou a formação de memória de retenção de esQUIVA passiva para T-maze (Flood et al., 1992). Ainda, uma única injeção subcutânea (s.c.) de DHEAS após o treinamento melhorou a memória em ratos senis, revertendo déficits na retenção de memórias no teste de esQUIVA ativa (Flood et al., 1992). Conforme este experimento, os EAA empregados podem ser muito úteis em tratar doenças neurológicas associadas ao envelhecimento, alterações metabólicas ou imunológicas. Testes clínicos com DHEA via oral (v.o.) têm sido também feitos em pacientes com esclerose múltipla (Kalimi e Regelson, 1990) e déficit de memória benigno, que seria a condição de prejuízo cognitivo leve (Flood et al., 1992).

Apesar dos efeitos benéficos que alguns EAA em baixas dosagens evocam no SNC, doses elevadas aumentam o risco de desenvolvimento de algumas doenças neurológicas. Estudos pré-clínicos e clínicos relatam a ocorrência de casos de acidente vascular encefálico (AVE) (Thiblin e Petersson, 2005) e alterações neuropsiquiátricas, como distúrbios do humor (Martinez-Sanchis et al., 1998; Parkinson e Evans, 2006; Kanayama et al., 2008; Basile et al., 2013) e sintomas psicóticos (Martinez-Sanchis et al., 1998; Basile et al., 2013), após o consumo demasiado destes compostos.

Além do exposto acima, a presença de EAA em excesso possui uma relação direta com as modificações neuro-comportamentais relevantes verificadas em usuários que abusam destes compostos, inclusive comportamento eufórico (Thiblin e Petersson, 2005) e tendências suicidas (Middleman e Du Rant, 1996; Thiblin e Petersson, 2005). Dosagens supra-fisiológicas de EAA podem ainda ser associadas às síndromes hipomania ou mania, caracterizadas por um comportamento irritável ou agressivo, sendo os episódios de depressão maior relacionados à fase de retirada destas substâncias (Kersey et al., 2012).

Estudos experimentais têm ainda demonstrado o potencial neurotóxico de altas doses de EAA. Como exemplo, concentrações elevadas de testosterona, causaram a morte de co-cultivos primários de neurônios e astrócitos corticais de ratos tratados com N-metil-D-aspartato (NMDA), o que está implicado à excitotoxicidade glutamatérgica, um mecanismo patológico comum às lesões neurológicas (Orlando et al., 2007).

O desenvolvimento da dependência à EAA, a exemplo de outras drogas de abuso, entretanto, não ocorre em todos os indivíduos que fazem uso destes agentes químicos (Arnedo et al., 2000). A rápida

transição da experimentação inicial de uma droga aos padrões de dependência é um dos principais prognósticos que retratam se um indivíduo posteriormente irá apresentar abuso e dependência de substâncias (Smith e Lynch, 2012). Para qualquer pessoa, a fase inicial do consumo de drogas engloba a passagem da experimentação ao uso regular. Por outro lado, dentre os diversos fatores de risco ao desenvolvimento de dependência aos EAA, existe uma percepção individual a não utilização de doses elevadas durante longos períodos (Lynch et al., 2013).

Drogas psicotrópicas podem ativar diretamente o sistema cerebral de recompensa (SCR), envolvido no reforço de comportamentos e na produção de memórias, gerando uma ativação tão intensa deste sistema que as atividades normais (alimentação, sexo, etc) podem ser negligenciadas. Em vez de ativar o SCR por meio de comportamentos adaptativos, drogas de abuso ativam diretamente os mecanismos de recompensa (Koob, 2006). A dependência de substâncias é uma doença crônica recidivante caracterizada por: i) compulsão a buscar e levar a droga; ii) perda de controle em limitar a ingestão e iii) emergência de um estado emocional negativo (disforia, ansiedade, irritabilidade), quando o acesso à droga é impedido. Estes são os critérios que definem a dependência química (Koob, 2006).

Os transtornos relacionados à adição de substâncias englobam 10 classes não totalmente distintas de drogas: álcool; cafeína; cannabis; alucinógenos (com categorias separadas para fenciclidina e outros); inalantes; opióides; sedativos, hipnóticos e ansiolíticos; estimulantes tipo anfetamina, cocaína e outros; tabaco; e outras (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2013). Os mecanismos fisiológicos pelos quais cada classe de drogas produz recompensa são diferentes, mas normalmente ao ativarem o sistema produzem sensações de prazer. Indivíduos que possuem níveis mais baixos de auto-controle, o que pode refletir deficiências de mecanismos inibitórios cerebrais, podem ser particularmente predispostos a desenvolver transtornos por uso de substâncias, o que sugere que as raízes para estes transtornos em alguns pode ser vista em comportamentos muito antes do uso real da substância (Moffitt et al., 2011).

Devido às ações reforçadoras que estas substâncias promovem no SNC, como euforia, bem-estar e afirmação social, o aumento de seu consumo é estimulado e reforçado, constituindo um risco iminente ao desenvolvimento de dependência química (Martinez-Sanchis et al., 1998). Este é um tema que infelizmente tem sido pouco debatido, inclusive entre atletas e profissionais da área da saúde. Estudos clínicos

ainda demonstraram existir uma importante relação entre o abuso de EAA concomitante a outras substâncias psicotrópicas (Kindlundh et al., 1999; Kanayama et al., 2003; Nokleby, 2013), como opióides, maconha, cocaína, anfetaminas e o ácido dietilamida-lisérgico (LSD) (Kindlundh et al., 1999; Kanayama et al., 2003).

A repercussão comportamental originada pelo abuso a estes químicos inclui modificações importantes nos padrões de ansiedade, agressividade e reprodução (Martinez-Sanchis et al., 1998). Esta última é perceptível principalmente na fase inicial da puberdade e em relação à receptividade sexual na idade adulta. Isto se deve ao fato de que, a testosterona é o hormônio primário ativador do receptor de androgênio no ducto de Wolff, enquanto a dihidrotestosterona é o principal hormônio ativador androgênico no canal e tuberosidade urogenitais e também folículos. Dessa maneira, a testosterona é a responsável primária pelo desenvolvimento dos caracteres sexuais masculinos, e a dihidrotestosterona pelos secundários (Hakansson et al., 2012).

Na adolescência, o abuso de EAA e outras drogas psicotrópicas torna-se ainda mais relevante, em função da maturação final do córtex pré-frontal (PFC), área cerebral associada ao autocontrole e à impulsividade (Henderson et al., 2006), bem como aos centros de recompensa *nucleus accumbens* (NAc) e área tegmental ventral (ATV) (Stuber et al., 2011). Neste cenário, o neurotransmissor dopamina é essencial ao desenvolvimento destes fenômenos (Kashkin e Kleber, 1998).

Adolescentes usuários de esteroides são mais propensos a outros problemas comportamentais, incluindo o consumo de múltiplas drogas, tabaco sem filtro, suicídio violento, vida sexual promíscua e porte de armas, além da agressividade acentuada (Middleman e Du Rant, 1998). A auto-administração de EAA foi também associada à esquizofrenia, homicídio e pedofilia (Hartgens e Kuipers, 2004).

Diversas desordens psiquiátricas (Parkinson e Evans, 2006; Kanayama et al., 2008), cardiovasculares (De Piccoli et al., 1991; Orlando et al., 2007; Achar et al., 2010), endócrinas (Parkinson e Evans, 2006; Kanayama et al., 2008) e hepáticas (De Piccoli et al., 1991; Orlando et al., 2007; Achar et al., 2010) podem acometer a saúde de indivíduos que abusam de EAA. Este tipo de abuso também oferece riscos ao sistema cardiovascular de atletas jovens, como a alta ocorrência de cardiomiopatias, fibrilação atrial, infarto do miocárdio, distúrbios hemostáticos, trombose ventricular, embolia sistêmica, insuficiência cardíaca aguda e morte súbita (Hartgens e Kuipers, 2004).

Por esta razão, é fundamental que os profissionais da saúde e do esporte estejam cientes destes riscos (Middleman e Du Rant, 1998).

Quando presentes em excesso em tecidos periféricos, os EAA podem desencadear doenças cardíacas, como já visto em muitos estudos que associaram o uso frequente dos EAA às disfunções diastólica e ventricular esquerda (Korhonen et al., 2009; Lin et al., 2011; Roessler, 2011), demonstrando alterações perigosas na estrutura do ventrículo esquerdo (De Piccoli et al., 1991; Stuber et al., 2011), o que eleva ainda mais o risco de morte súbita ao exercício (Korhonen et al., 2009; Lin et al., 2011; Roessler, 2011). Cardiomiopatia (De Piccoli et al., 1991; Aguiar et al., 2014), doença pulmonar e embolia também podem ser resultantes de doses elevadas de EAA (De Piccoli et al., 1991).

O abuso aos EAA que são aplicados em algumas situações clínicas também ocasiona efeitos nocivos ao sistema cardiovascular (Aguiar et al., 2014). Condições médicas relacionadas à utilização abusiva destes incluem, ainda, potencial para o surgimento de aterosclerose por alterações nos níveis de colesterol, com dislipidemia (aumento das lipoproteínas de baixa densidade e redução das de alta) e hipertensão arterial (Stuber et al., 2011; Aguiar et al., 2014), que podem levar ao desenvolvimento de uma doença coronariana (Stuber et al., 2011).

No sistema hematológico, alterações também podem ocorrer, pois os EAA exercem influência sobre o mesmo por duas vias principais. Primeiramente, estimulam a eritropoiese e a síntese direta da eritropoietina nos rins (Hajirasouli et al., 2012). Depois, os efeitos androgênicos promovem a diferenciação de células estaminais da eritropoiese, a fim de aumentar a sensibilidade de células progenitoras eritróides (Kashkin e Kleber, 1996; Hakansson et al., 2012). Desde a introdução da eritropoietina (Epo) recombinante humana na década de 1980, a administração de EAA para estes efeitos tem sido relegada à segundo plano por médicos e atletas (Buckley et al., 1988). A administração de Epo melhora a capacidade aeróbica para o exercício, bem como a sensibilidade para a insulina em pacientes renais, além de aumentar o gasto energético de repouso. Efeitos semelhantes podem ser vistos em função da administração de Epo também em resposta ao treino de endurance (Christensen et al., 2013).

A presença de EAA acima dos níveis fisiológicos pode suprimir a função do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, que atua como um importante sistema de *feedback*. A administração exógena destas substâncias pode causar um distúrbio na produção endógena de testosterona e gonadotrofinas (hormônios luteinizante - LH e foliculo

estimulante - FSH). A supressão destas gonadotrofinas induz a atrofia testicular e reduz a produção e a eficácia do sêmen (Hartgens e Kuipers, 2004).

Existem efeitos colaterais frequentes dos EAA no sistema reprodutor masculino, dentre os quais hipogonadismo (De Piccoli et al., 1991; Kersey et al., 2012), redução da espermatogênese e motilidade dos espermatozoides (De Piccoli et al., 1991; Wipfli et al., 2008; Kersey et al., 2012), disfunção erétil, impotência e ginecomastia (De Piccoli et al., 1991; Hartgens e Kuipers, 2004; Kersey et al., 2012).

Alterações relatadas em mulheres, devidas ao uso de EAA envolvem virilização, com o tom de voz mais grave, hirsutismo, hipertrofia de clitóris, redução de mama (Kersey et al., 2012), mudanças na libido (Thiblin e Petersson, 1997; Hartgens e Kuipers, 2004; Parkinson e Evans, 2006; Kanayama et al., 2008; Kersey et al., 2012) e disfunção menstrual (De Piccoli et al., 1991; Kersey et al., 2012). Muitos homens e mulheres atletas apresentam ainda calvice e acne em função do uso prolongado de anabolizantes (De Piccoli et al., 1991; Hartgens e Kuipers, 2004; Kersey et al., 2012).

Doenças hepáticas, via utilização de esteroides pela via oral (De Piccoli et al., 1991; Kersey et al., 2012), cujo extenso metabolismo de primeira passagem pelo fígado leva à hepatotoxicidade (Thein, 1995) como icterícia (Kersey et al., 2012), colestase e peliose hepática e hepatocelular (Yesalis, 2000; Kersey et al., 2012) podem ocorrer por abuso aos EAA não utilizados em situações clínicas (Kersey et al., 2012). Resultados de ensaios demonstram que os EAA podem induzir a manifestação de doenças graves, desde modificações subcelulares em hepatócitos, prejuízo à função excretora e hiperplasia, até mesmo carcinomas em humanos (Yesalis, 2000). Estas condições são principalmente devidas à administração de esteroides classificados como 17- α -alquilados (metiltestosterona, oximetolona, fluoximesterona, noretandrolona e metandienona). Os ésteres (nor-) de testosterona podem induzir o surgimento de lesões do parênquima hepático (Packard et al., 1998).

Além dos possíveis acometimentos hepáticos, a estrutura e a função renais também não estão livres de comprometimento, especialmente por meio do uso concomitante de anti-inflamatórios, outros medicamentos, dietas compostas de alta taxa proteica, suplementos nutricionais e situações de desidratação (Kersey et al., 2012).

Abusar destes compostos pode também levar à imaturidade esquelética, que cursa com o fechamento epifisário prematuro dos ossos

longos, resultando em estatura reduzida. Ainda, tendinopatias com possível ruptura podem ocorrer no sistema músculo-esquelético. Em alguns casos, tecidos da gengiva e cavidade oral podem ser afetados. Há também o risco importante de infecções (hepatite e HIV) a ser considerado em função do uso de seringas não esterilizadas, em muitas ocasiões (Kersey et al., 2012).

As conseqüências do abuso às drogas anabolizantes em indivíduos não atletas se constituem especialmente no surgimento de acne ou erupção microbiana, e ginecomastia em homens ou aumento da quantidade de pêlos corporais como efeitos indesejados em mulheres (Brown-Séquard, 1889). Efeitos adversos em 40% dos homens que abusaram de EAA nos últimos anos incluem maior desejo sexual e quantidade de pelos corporais, além de comportamento mais agressivo. Os atletas que abusaram de EAA relataram ainda a presença de sintomas como retenção hídrica, hipertensão arterial, insônia, irritabilidade, incremento do apetite, aumento da transpiração, sensação de bem-estar e estados de humor depressivos (Hartgens e Kuipers, 2004).

7. EAA, DOPAMINA E O SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA

A recompensa se constitui em um estímulo de prazer, desejo, satisfação, dado a uma pessoa ou a um animal e normalmente serve como reforçador comportamental. Neste sentido, reforçador do comportamento é algo que, quando se apresenta após um comportamento, faz com que a probabilidade de ocorrência do comportamento aumente. É importante ressaltar que reforço, não é uma simples recompensa. Reforço pode ser qualquer evento que aumente a frequência de ocorrência de uma reação precedente, como uma recompensa tangível. Através do reforço contínuo, por exemplo, a aprendizagem ocorre rapidamente, mas sem este, a extinção do aprendizado também se faz rápida (Mc Govern, 2005).

O Sistema Cerebral de Recompensa (SCR) (Figura 5) é composto de importantes estruturas que, juntas, atuam a fim de mediar e proporcionar uma recompensa que pode ser advinda de diversos estímulos existentes, tanto naturais, quanto artificiais (Stuber et al., 2011).

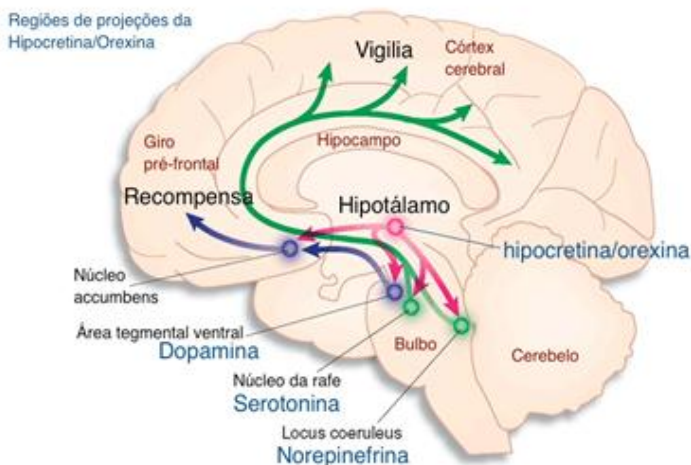


FIGURA 5. Figura esquemática do sistema cerebral de recompensa.
Fonte: modificado de Taheri et al., 2002.

As hipocretinas (orexinas) são dois neuropeptídeos secretados por alguns milhares de neurônios, e restritas ao hipotálamo lateral. Estas

se ligam a dois receptores nos núcleos associados às diversas funções cognitivas e fisiológicas, e mantêm o corpo desperto, atuando ainda no equilíbrio de energia. A função fisiológica das hipocretinas vai além do seu papel inicial no consumo de alimentos, e por esta razão têm emergido como um sistema chave nas perturbações do sono e da toxicodependência. A atividade no sistema hipocretina/orexina é regulada por macronutrientes, não simplesmente pelo valor calórico da dieta, sugerindo que o cérebro contém células que detectam a energia e células que medem o equilíbrio da dieta (Taheri et al., 2002).

As hipocretinas são mediadoras da excitação cerebral, especialmente quando um organismo deve responder a estressores e desafios ambientais, como comportamento de sobrevivência. Este sistema está envolvido na regulação dos estados de vigília e sua hiperestimulação pode promover um estado patológico que desencadeia o desejo compulsivo de recompensa em geral e recaída por consumo de drogas. Os neurônios do sistema hipocretina inervam várias regiões cerebrais excitatórias, e liberam o gatilho de estímulos gratificantes dopaminérgicos das projeções mesolímbicas entre a ATV e o NAc, por melhorar a sinalização na via. Antagonistas da orexina bloqueiam sinais que promovem o sono (por redução da excitação cerebral) e auxiliam no tratamento da dependência de drogas (por sinais de recompensa e dessensibilização). Neurônios produtores de hipocretina são restritos ao hipotálamo lateral e enviam projeções excitatórias a todo o cérebro, em particular às regiões envolvidas na excitação, estresse, e recompensa, como PFC, NAc, núcleo do leito da estria terminal, amígdala, núcleo dorsal da rafe (NDR), ATV, *locus coeruleus* (LC), tegmento látero-dorsal e tegmento pedúnculo-pontino (Taheri et al., 2002).

A via dopaminérgica mesocórticolímbica é a componente primária do SCR, a qual desempenha um papel chave neste e também no desenvolvimento da dependência química a diferentes drogas (Koob et al., 1998). Esta via faz conexão da ATV do mesencéfalo com o sistema límbico através do NAc no estriado ventral, amígdala e hipocampo, e também com o córtex pré-frontal medial (mPFC) (Koob et al., 1998; Baik, 2013).

Na ATV há populações neuronais essenciais atuantes na expressão de comportamentos de abuso a determinadas substâncias, sendo a maior parcela dopaminérgica, 30% gabaérgica (ácido gama-amino-butírico) e 5% glutamatérgica (aminoácido glutamato). A partir da ATV, projeções neurais são enviadas a regiões importantes como amígdala, PFC e NAc. Este conta com neurônios dopaminérgicos e gabaérgicos fazendo sinapses inibitórias com vias dopaminérgicas de

projeção. Na ATV, neurônios gabaérgicos do NAc se conectam aos não-dopaminérgicos e alguns retornam ao NAc, em uma precisa conectividade inibitória. A atividade gabaérgica na ATV modula a saída dopaminérgica e o papel desta via em tarefas comportamentais é recente (Stuber et al., 2011).

O NAc e a ATV medeiam comportamentos característicos de busca por recompensa através da sinalização dopaminérgica (Moore e Bloom, 1978; Stuber et al., 2011; Baik, 2013). O NAc desempenha o papel de integrador da informação vinda de recompensa por entradas dopaminérgicas e gabaérgicas do mesencéfalo às entradas glutamatérgicas cerebrais, contendo mais de 90% de neurônios de projeção estriatais gabaérgicos, denominados neurônios espinhosos médios (MSNs). Estes MSNs são classificados em dois grupos principais conforme o peptídeo opióide liberado como neurotransmissor (dinorfina ou encefalina), o receptor dopaminérgico expressado (D_1 ou D_2) e os alvos de projeção ao mesencéfalo (direta ou indireta). Os diferentes alvos de projeção dos principais MSNs, que expressam D_1 ou D_2 , demonstram que, a atividade das vias é oposta e pode regular bidirecionalmente o comportamento, fazendo a locomoção basal aumentar ou diminuir, respectivamente. Assim, a função de cada receptor é diferenciada, interferindo diretamente na atividade locomotora (Stuber et al., 2011).

Estruturas corticais e subcorticais inervam o NAc e fazem sinapses com os MSNs. Os locais de liberação de dopamina às vezes convergem aos estreitamentos destes e as sinapses coincidem com a neuromodulação dopaminérgica. A atividade glutamatérgica pode influenciar o disparo dos MSNs, provavelmente pela presença de dopamina local. Os neurônios dopaminérgicos da ATV também liberam glutamato aos MSNs do NAc. Aferências glutamatérgicas ao NAc vêm principalmente da amígdala, PFC, hipocampo e tálamo (Stuber et al., 2011).

A dopamina interage com receptores de membrana da família de receptores acoplados à proteína G, que ativados, formam segundos mensageiros, e ativam ou inibem vias de sinalização específicas. Em função da estrutura e propriedades farmacológicas, há uma subdivisão geral em dois grupos para os receptores de dopamina: i) tipo D_1 , que estimulam os níveis intracelulares de cAMP (monofosfato cíclico de adenosina), compreendendo D_1 e D_5 ; e tipo D_2 , que inibem os níveis intracelulares de cAMP, composto por D_2 e D_4 . Os receptores de dopamina D_1 e D_2 são os mais abundantemente expressos no cérebro (Baik, 2013).

A regulação do sistema dopaminérgico relacionado à recompensa possui grande importância devido às consequências de disfunções neste circuito, como a dependência de drogas e a obesidade. Repetidas exposições às substâncias que causam dependência promovem modificações adaptativas a nível molecular e celular na via dopaminérgica mesocórticolímbica, que regula o comportamento motivacional, com a organização de comportamentos emocionais e contextuais (Nestler e Carlezon, 2006; Steketee e Kalivas, 2011). Os receptores dopaminérgicos do tipo D₁ e D₂ medeiam os mecanismos necessários à formação de uma associação entre as propriedades reforçadoras da testosterona e os estímulos ambientais, como as drogas psicotrópicas (Schroeder e Packard, 2000). Desta forma, a via dopaminérgica mesocórticolímbica está fortemente implicada em efeitos de recompensa ocasionados por diversos estímulos naturais (exercício físico, alimento, sexo, etc.) e pelo consumo abusivo de drogas com potencial de causarem dependência, como psicoestimulantes, álcool, heroína e EAA (Moore e Bloom, 1978; Baik, 2013).

A Figura 6 ilustra a abundância de neurônios dopaminérgicos na ATV em relação à outra importante região dopaminérgica, a substância negra parte compacta (SNpc), localizada no mesencéfalo. Nesta, 90% dos neurônios são dopaminérgicos e se projetam ao estriado dorsal, sendo regulados por neurônios gabaérgicos da ATV e o núcleo tegmental rostromedial (RMTg). Tal diversidade possui componentes de circuitos aferentes e eferentes, que medeiam especificidades do processamento do comportamento motivado. Nesse ínterim, a ativação dopaminérgica seletiva é essencial para modular a recompensa (Stuber et al., 2011).

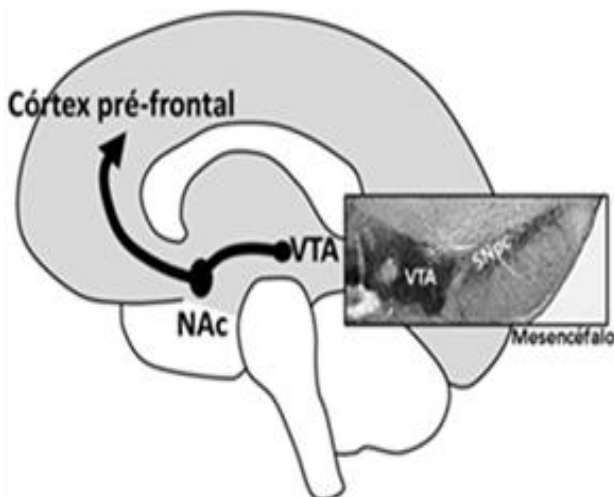


FIGURA 6. Esquema anatômico da via dopaminérgica mesocórticolímbica. A área tegmental ventral (VTA), o *nucleus accumbens* (NAc) e o córtex pré-frontal constituem as três regiões fundamentais desta via. Fonte: LEXDON (Laboratório de Experimentação de Doenças Neurodegenerativas) – UFSC.

Um exemplo de ativação dopaminérgica seletiva, é a ativação óptica de alta frequência na ATV, resultando em preferência condicionada de lugar (PCL) ao meio associado e liberação transitória de dopamina no NAc, induzindo o aprendizado associativo. Isto reforça a resposta comportamental operante, facilita o reforço positivo e promove o comportamento condicionado, na ausência de recompensa adicional. Dessa forma, a ativação dopaminérgica na ATV suficientemente modula a recompensa, pois aferências excitatórias e inibitórias de núcleos inervam neurônios pós-sinápticos, fazendo com que drogas e recompensas naturais interfiram em neurônios dopaminérgicos mesencefálicos e, conseqüentemente, na função sináptica da ATV (Stuber et al., 2011).

O papel dos receptores de dopamina do tipo D_1 e D_2 e sua relevância na aquisição de PCL, um modelo utilizado classicamente para a avaliação de propriedades reforçadoras de diferentes drogas psicotrópicas, vem sendo amplamente demonstrado na literatura. O abuso de androgênicos pode estar relacionado à sua capacidade em produzir efeitos hedônicos positivos. A PCL foi empregada em muitas experiências para examinar os efeitos hedônicos de drogas em geral (Rosellini et al., 2001). Em animais de laboratório, drogas com potencial

de abuso são capazes de induzir uma PCL, quando animais desenvolvem preferência por ambientes onde receberam a administração destas drogas (Aguilar et al., 2009).

A administração intraperitoneal (i.p.) do haloperidol, um antagonista não-seletivo dos receptores D_1 e D_2 , atenua a PCL induzida por morfina em ratos. Outro antagonista não-seletivo destes receptores, o α -flupenthixol, bloqueia a PCL induzida por anfetamina em ratos. O antagonista seletivo do receptor D_1 , SCH23390, bloqueia a PCL induzida por morfina, nicotina, diazepam e anfetamina, enquanto a administração dos antagonistas seletivos do receptor D_2 , sulfirido e metoclopramida, impedem a PCL para anfetamina em ratos (Schroeder e Packard, 2000). A administração da testosterona subcutânea (s.c.) induz a PCL em ratos, promovendo gratificação afetiva, e a micro-injeção intra-accumbens de α -flupenthixol no dia do teste bloqueia a PCL, indicando que a ativação de receptores de dopamina é necessária para expressar as propriedades de recompensa desta droga (Packard et al., 1998).

A fim de se determinar potenciais efeitos hedônicos positivos da testosterona e seus metabólitos DHT e 3α -androstano diol (3α -diol), concentrações de androgênios no plasma, e RAs, efetuou-se a administração sistêmica de 3α -diol a ratos Long-Evans machos saudáveis, a 1,0 mg/kg, durante seis dias, 30 minutos antes da exposição ao lado não-preferido naturalmente de uma câmara de PCL. Houve o aumento da PCL a este mesmo lado e a testosterona, a DHT, ou o 3α -diol tiveram seus níveis aumentados na circulação em comparação ao veículo ou androgênios descontinuados, e reduziram RAs intrahipotalâmicos, o peso da vesícula seminal, e a ligação ao RA. As concentrações de 3α -diol aumentaram intra-accumbens e a administração sistêmica foi mais eficaz na melhoria da PCL e níveis circulantes de 3α -diol que a testosterona, a DHT, e a administração central de 3α -diol no NAc. O 3α -diol gera efeitos hedônicos positivos e os efeitos de variáveis de testosterona na PCL podem ser em parte devidos ao metabolismo à 3α -diol (Rosellini et al., 2001).

Em estudo com camundongos machos adultos (PN-90) C57BL/6J-NHsd, o grupo controle recebeu injeção intraperitoneal (i.p.) de veículo e os grupos experimentais de propionato de testosterona, nandrolona, ou 17α -Metilttestosterona (0,075, 0,75 e 7,5 mg/kg, i.p.). A fim de se avaliar o comportamento dos animais foram estabelecidos três paradigmas: i) PCL; ii) transições claro-escuro; e iii) atividade geral. Animais tratados com nandrolona em doses maiores apresentaram aumento na PCL para o lado não preferido naturalmente da câmara. Em

relação às transições claro-escuro, camundongos que receberam a nandrolona a 0,075 mg/kg mostraram uma redução significativa na exploração. A atividade geral foi afetada apenas pelo propionato de testosterona em 0,75 mg/kg, mas não a atividade locomotora (Parrilla-Carrero, 2009).

A locomoção, a sensibilização comportamental e a preferência condicionada de lugar são indicadores indiretos de procura por recompensa, tanto em animais quanto em humanos, e uma perturbação circuito neural específica altera diretamente o sentido de recompensa, como ocorre na auto-administração de drogas (Stuber et al., 2011).

8. EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO E EAA NA APRENDIZAGEM E MEMÓRIA

As respostas de neuroplasticidade incluem modificações na síntese e liberação da dopamina, influenciadas por receptores dopaminérgicos D₁ e D₂, em áreas relativas à sensação de prazer e recompensa (Moore e Bloom, 1978). Um dos principais objetivos de saúde pública é a manutenção da saúde cerebral e sua plasticidade ao longo da vida. Neste âmbito, a atividade física e a estimulação comportamental auxiliam a alcançar tal objetivo, uma vez que podem atuar como um poderoso gatilho não só em processos adaptativos periféricos, como cardiovasculares e músculo-esqueléticos, mas também para a plasticidade cerebral (Farmer et al., 2004).

Alguns dos efeitos benéficos gerados pelo exercício físico são vistos em doenças como a depressão e a doença de Parkinson, e até mesmo propriedades neurorestaurativas foram também reconhecidas em lesões em gânglios basais (Farmer et al., 2004). A prática regular do exercício físico beneficia a saúde e a função neurais, como visto em estudos realizados com animais e humanos, onde atua como um facilitador na recuperação de lesões (Johansson e Ohlsson, 1997) e incrementador da função cognitiva (Ahmadiasl et al., 2003; Sutoo e Akiyama, 2003). Em relação a esta, tem destaque o aumento nas concentrações de neurotrofinas, a exemplo do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e do fator neurotrófico de crescimento neural (GDNF) no SNC (Prediger et al., 2007). O exercício aumenta a expressão de mRNA do BDNF no hipocampo, o que é consistente com a plasticidade sináptica requerida para melhorar a aprendizagem e a memória (Tong et al., 2001; Adlard et al., 2004; Farmer et al., 2004; Prediger et al., 2007).

Além do BDNF hipocampal, o sistema noradrenérgico do prosencéfalo também desempenha um papel crítico na aprendizagem e memória. O principal local de corpos celulares noradrenérgicos no SNC, o LC, contém altas concentrações do peptídeo galanina (GAL), que com a noradrenalina modula a transmissão noradrenérgica (Ma et al., 2001). A expressão de mRNA para a pré-progalanina no LC é aumentada pelo exercício crônico e serve como um marcador de atividade noradrenérgica modificada (O'Neal et al., 2001; Van Hoomissen et al., 2004; Holmes et al., 2006).

Os efeitos neurobiológicos do exercício físico sustentam a hipótese de que melhora a aprendizagem, através de adaptações à longo

prazo nos sistemas neurotransmissores específicos (Tong et al., 2001; Adlard et al., 2004; Farmer et al., 2004; Prediger et al., 2007) dopaminérgico central, noradrenérgico e serotoninérgico (Berkman, 1993; Lu e Chow, 1999). Além disso, o exercício físico constitui-se em uma das poucas formas de gerar novos neurônios, processo conhecido por neurogênese. Todas as modalidades de exercício físico aeróbico proporcionam benefícios e os mecanismos incluem, além da neurogênese, melhora do humor e liberação de endorfina, a fim de exercer efeitos sobre o cérebro (Mc Govern, 2005).

De modo bastante similar ao exercício físico, ocorre o mesmo com os EAA, os quais também estimulam áreas cerebrais importantes aos processos cognitivos, como córtex cerebral e hipocampo, sendo capazes de incrementar o desempenho nestas, através do estímulo à síntese de proteínas (Henderson et al., 2006). Ambos, EAA e exercício físico então, potencializam os processos de aprendizagem e memória (De Visser et al., 2007).

9. INTERAÇÕES EXERCÍCIO FÍSICO X EAA NO SISTEMA CEREBRAL DE RECOMPENSA

Existe uma situação paradoxal entre o exercício físico e os EAA. Os indivíduos praticantes de exercício físico podem representar uma população de risco, devido à maior exposição aos EAA. Em contrapartida, estes podem estar mais protegidos contra o desenvolvimento de dependência aos EAA em razão das alterações neurobiológicas induzidas pelo próprio exercício físico (Michael, 2002; Lynch et al., 2010; Fontes-Ribeiro et al., 2011). Há um conjunto de mecanismos bioquímicos que são ativados em função da prática do exercício físico, os quais o impedem de potencializar os mecanismos que promovem a adição às substâncias químicas causando a dependência. A síntese e a liberação de dopamina nos gânglios da base podem ser estimuladas através do exercício físico (Meeusen et al., 1997; Smith e Lyle, 2006). Sendo assim, o sistema dopaminérgico mesocórticolímbico está particularmente envolvido tanto na execução do exercício físico, quanto no desenvolvimento da dependência a diferentes drogas (Thompson, 2006).

Os níveis de endorfina, principalmente beta-endorfina, são elevados de acordo com a intensidade do exercício físico (Lett et al., 2001). O aumento da beta-endorfina produz euforia de modo similar aos opiáceos, levando a estados de humor positivos. Em particular, o exercício físico leva à liberação de neurotransmissores cerebrais que aliviam a dor (Mc Govern, 2005). A atividade física regular mantém e contribui na melhora da saúde física e mental. O exercício físico a longo prazo, em humanos, eleva a auto-estima e possui efeito ansiolítico (Johansson e Ohlsson, 2003).

A rápida transição da experimentação inicial de uma droga aos padrões de vício é um dos principais prognosticadores que retratam se um indivíduo posteriormente irá apresentar abuso e dependência de substâncias (Smith e Lynch, 2012). Nas pessoas, a fase inicial do consumo de drogas engloba a passagem da primeira amostra para o uso regular. Altos níveis de atividade física previnem o abuso de drogas ilícitas na adolescência e transição à idade adulta. Os modelos animais nesta fase são úteis para determinar se o exercício proporciona vulnerabilidade ao uso abusivo ou se há base biológica para uma eficácia de combate ao mesmo. Nestes modelos, um método simples é o acesso à droga durante uma sessão experimental diária, com disponibilidade dependente de uma resposta operante, e após, a

mensuração do número de sessões necessárias para um nível de critério de consumo e níveis subsequentes de ingestão diária (Lynch et al., 2013).

Existem evidências de modificações na síntese e metabolismo de monoaminas durante a prática do exercício físico. Experiências com ratos demonstraram que o exercício físico interfere nos níveis regionais de glutamato, glutamina e ácido gama-amino-butírico. O sistema dopaminérgico mesocórticolímbico, que consiste em três áreas essenciais, que são a ATV, o NAc e o mPFC, é considerado crucial às ações compensatórias de opiáceos e está totalmente envolvido na dependência de drogas (Hosseini et al., 2009).

Recentemente, o exercício físico foi empregado na reabilitação de pacientes dependentes químicos (Mustroph et al., 2011; Dolezal et al., 2013), como também obteve êxito em reduzir a vulnerabilidade de recaída em roedores submetidos à administração de nicotina durante a adolescência (Sanchez et al., 2013). O exercício aeróbico tem o potencial para funcionar como um tratamento na recaída, bloqueando neuroadaptações no PFC que se desenvolvem ao longo de um período de abstinência (Lynch et al., 2010).

Do ponto de vista neuroquímico, os benefícios do exercício sobre o desenvolvimento de dependência às drogas está associado, ao menos em parte, a sua capacidade de reverter a depleção dos níveis de catecolaminas em diferentes áreas cerebrais induzida pelas drogas de abuso (Michael, 2002). Ainda, o exercício físico atua aumentando os níveis intracelulares de cálcio, promovendo maior síntese de dopamina por um sistema dependente de calmodulina e assim regula muitas funções cerebrais (Hosseini et al., 2009).

Em estudo desenvolvido com 32 ratos machos Wistar, o exercício físico de corrida em esteira obteve êxito na redução do comportamento em relação à auto-administração de morfina (Hosseini et al., 2009). Dessa maneira, o exercício apresenta importante potencial redutor das propriedades gratificantes que a morfina possui. Conforme a pesquisa, o efeito de recompensa é mediado por opióides endógenos e, no caso de uma roda de correr utilizada por roedores, esta deve desencadear a ativação de alguns dos mesmos sistemas que são acionados pela morfina e outros agentes opiáceos. É possível que, durante o exercício crônico de longo prazo, haja uma redução na sensibilidade aos efeitos da morfina e outros μ -opióides. Juntamente ao sistema opióide endógeno, o exercício físico influencia o sistema dopaminérgico central, noradrenérgico e serotoninérgico (Hosseini et al., 2009).

A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é uma droga psicoestimulante abusada mundialmente na atualidade. Em experimento realizado com camundongos C57BL/6J machos foram examinados os efeitos de modulação à longo prazo com o exercício forçado em esteira sobre o valor hedônico da MDMA (3mg/kg, i.p., dose única) (Chen et al., 2008). A PCL induzida por esta droga foi usada como paradigma comportamental para indicar a eficácia da recompensa produzida pela mesma. Os camundongos controle sedentários demonstraram PCL induzida por MDMA e a pré-exposição a uma esteira rolante diminuiu depois esta mesma PCL de uma maneira dependente da duração do treino. No caso dos camundongos submetidos a doze semanas de exercício físico de corrida em esteira, não houve PCL ao compartimento associado à MDMA. A liberação aguda de dopamina no NAc estimulada pela MDMA foi abolida nos camundongos exercitados, enquanto houve uma elevação evidente da liberação de dopamina accumbal em camundongos controle sedentários. O tempo de intervenção com o exercício aeróbico forçado de corrida em esteira demonstrou eficácia em abolir a liberação aguda de dopamina no NAc estimulada pela MDMA, bem como a recompensa gratificante que a mesma pode proporcionar. Desse modo, à longo prazo, o exercício forçado é capaz de reduzir a recompensa promovida pela MDMA, possivelmente através de seu efeito direto em reverter a liberação de dopamina estimulada pela droga no NAc (Chen et al., 2008). O ato de correr de modo forçado em uma esteira atenua a auto-administração de uma droga e a preferência por um ambiente associado a esta, sugerindo que a capacidade do exercício em reduzir os efeitos de reforço das drogas de abuso pode não depender de seus efeitos de reforço (Werme et al., 2002).

Conforme já discutido nesta revisão, foram verificadas semelhanças entre os mecanismos neurológicos de ativação das vias de recompensa e de realização do exercício físico. O treinamento físico é um importante estimulador dos mecanismos centrais de recompensa (Michael, 2002; Thompson, 2006; Lynch et al., 2010). Isto ocorre porque o exercício físico pode ser considerado uma tarefa comportamental, em função de sua prática regular, tornando-se então uma atividade habitual e, portanto, reforçadora (Stuber et al., 2011). O exercício físico promove plasticidade cerebral e ativa estruturas envolvidas na recompensa e também na dependência às diferentes drogas de abuso (Brene et al., 2007). No entanto, há evidências de um potencial protetor do exercício às neuroadaptações surgidas no sistema de recompensa cerebral que, posteriormente, resultam em dependência

química (Michael, 2002; Fontes-Ribeiro et al., 2011; Smith e Lynch, 2012).

A expressão de $\Delta FosB$, um importante marcador de atividade neuronal em regiões estriatais, a qual é uma proteína expressa apenas em neurônios de projeção do estriado, vem sendo pesquisada após a administração de drogas de abuso (Werme et al., 2002). Em roedores, a $\Delta FosB$ é regulada no estriado e NAc, após o exercício físico voluntário em roda de correr e também posterior à exposição crônica à cocaína. Assim, ambos aumentam os níveis de $\Delta FosB$ nestas regiões (Brene et al., 2007). As distâncias acumuladas nas rodas de correr são típicas de um comportamento reforçador (Aguiar et al., 2013; Aguiar et al., 2014).

A recompensa por meio das drogas e por via natural promove adaptações moleculares, como a indução de $\Delta FosB$, atuando por um mecanismo comum, possivelmente pelo aumento da transmissão dopaminérgica ao NAc (Werme et al., 2000). Semelhante aos psicoestimulantes como opióides, álcool, nicotina e fenciclidina, as drogas de abuso elevam a quantia de $\Delta FosB$ intra-accumbens, sendo isto dopamina-dependente (Werme et al., 2002). O exercício físico na modalidade corrida, assim como a administração aguda de drogas de abuso, eleva também o teor de dopamina extracelular nesta região cerebral. O aumento nos níveis de $\Delta FosB$ através da corrida é restrita ao NAc, mas as drogas de abuso a induzem também nos núcleos caudado e putâmen (Werme et al., 2000). Além disso, camundongos criados para altos níveis de corrida voluntária têm aumento na atividade do marcador de plasticidade neuronal *c-Fos*, em estruturas cerebrais implicadas na recompensa. Dentre estas, o hipotálamo lateral, o mPFC e o estriado podem ser citadas (Rhodes et al., 2003).

A maioria das drogas de abuso administradas de maneira aguda induzem transitoriamente a presença de proteínas da família *Fos* no NAc e estriado dorsal. Estas se agregam às da família Jun e formam o complexo do fator de transcrição ativador de proteína-1 (AP-1), com meia-vida curta. Após um tratamento crônico com drogas, a indução destes genes de rápida expressão declina e há o acúmulo de isoformas estáveis e duradouras. Dentre estas, a $\Delta FosB$, que se agrega predominantemente à JunD e ainda à JunB, formando o complexo duradouro AP-1 em regiões cerebrais específicas. Este medeia alguns efeitos a longo prazo das drogas de abuso nas vias de recompensa cerebral subjacentes à dependência (Nestler et al., 2001). A corrida voluntária crônica em uma roda de correr possui uma resposta similar a tais efeitos em ratos Lewis (Werme et al., 2002).

O exercício aeróbico alivia os sintomas de abstinência, reduz o fumar, o desejo (Taylor et al., 2007) e, ainda, minimiza a depressão e a ansiedade (Ernst et al., 2006; Taylor et al., 2007) que contribuem para a fissura e a recidiva na cocaína em humanos (Poling et al., 2007). Em animais, o exercício físico reduz os efeitos reforçadores da cocaína (Smith et al., 2008), por diminuir a busca pela droga quando é simultaneamente disponível (Zlebnik et al., 2010). Entretanto, semelhante a humanos, em animais, nem todas as condições de exercício inicial reduzem a predisposição ao consumo de drogas (Werme et al., 2002). No entanto, estudos epidemiológicos vêm demonstrando que o desenvolvimento de dependência a diferentes drogas é menos frequente em indivíduos considerados fisicamente ativos (Ströhle et al., 2007; Zschucke et al., 2012).

Um estudo longitudinal realizado com irmãos gêmeos demonstrou menor risco para o uso na vida adulta de álcool, tabaco e outras drogas ilícitas como maconha e cocaína, naqueles indivíduos que praticavam exercício físico durante a adolescência (Korhonen et al., 2009). Ainda, a atividade física e o exercício leve auxiliam a reduzir condições físicas crônicas em pacientes com transtornos mentais, especialmente desordens do uso de substâncias (Wipfli et al., 2008). Destas, tanto o abuso como a dependência representam um problema de saúde mental bastante comum (Lin et al., 2011). Entretanto, são raros os trabalhos na literatura avaliando a eficácia do exercício em reduzir a dependência à EAA. A Comunidade Nacional de Acadêmicos Americanos (NCAA 2005) indicou atletas como os maiores consumidores de substâncias estimulantes. As drogas energéticas desencadearam episódios de ansiedade e ansiedade geral, bem como insônia e depressão grave (Da Silva, 2007).

O exercício físico foi utilizado como ferramenta em um estudo dinamarquês (Roessler, 2010), no intuito de alterar a imagem corporal e o comportamento de dependentes químicos. Os participantes (23 homens e 15 mulheres) foram divididos randomicamente em grupos treinados três vezes por semana, por um período mínimo de dois meses e máximo de seis. A taxa de conclusão do período de treinamento foi em média 52%, o que é eficaz em tratamentos com dependentes de drogas, geralmente caracterizados por uma baixa adesão e comprometimento. Os vinte participantes que completaram o programa demonstraram aumento médio de 10% do VO₂ máximo. Os dependentes químicos também relataram melhora da imagem corporal, com maior sensibilidade à dor física, facilitando assim a percepção de doenças; e redução do consumo de drogas durante o treinamento. A longo prazo,

cinco dos vinte entrevistados ainda não haviam ingerido drogas e dez foram capazes de reduzir o consumo destas (Roessler, 2010).

Outro estudo importante feito com quinze times de futebol do ensino médio nos EUA (MacKinnon et al., 2001), investigou os efeitos de um programa destinado a reduzir as intenções de usar EAA, melhorar a nutrição e aumentar a eficácia do treinamento de força. Foram abordados fatores sociais que influenciam o uso de EAA e aspectos de nutrição e força saudáveis treinando comportamentos alternativos. Ao contrário da prevenção de outras drogas, as mudanças no conhecimento e severidade percebidas pelos participantes mediaram os efeitos positivos do programa (MacKinnon et al., 2001).

A viabilidade e a eficácia de um treinamento de resistência sobre medidas de aptidão física, em indivíduos submetidos a tratamento residencial para a dependência à metanfetamina, foram avaliadas em um estudo (Dolezal et al., 2013). No total, 39 dependentes participaram, três dias por semana, com treinamento físico (n = 15) ou educação para a saúde (n = 14) por oito semanas. Ao final, 29 indivíduos completaram o estudo, com uma adesão de 74%. Aqueles que se recuperaram da dependência à metanfetamina obtiveram melhorias substanciais no desempenho do exercício aeróbico, força, resistência muscular e composição corporal após o treinamento físico. Isto demonstra a viabilidade de uma intervenção nestes participantes e também a excelente capacidade de resposta ao estímulo do exercício físico, resultando em mudanças fisiológicas que podem favorecer a recuperação de dependentes químicos (Dolezal et al., 2013).

Em estudo efetuado com 34 voluntários homens, caucasianos, saudáveis, do Instituto de Ciências do Desporto e Educação Física (Universidade de Lausanne) foram medidas as concentrações urinárias dos principais metabólitos da nandrolona, 19-norandrosterona (19-NA) e 19-noreticolanolona (19-NE), após exercício de alta intensidade (Baume et al., 2005). Todos os participantes eram livres de dependência física da droga e foram instruídos a evitar suplemento nutricional ou esteroide, antes e durante o estudo, e separados aleatoriamente em dois grupos (duplo-cego): um placebo e um tratado com nandrolona C-rotulada. Após a ingestão oral de 25 mg de uma dose de 3,4-C2-nandrolona, seguida de segunda dose idêntica 24 horas depois, 19-NA e 19-NE eram detectados na urina em até 6 dias após o início da ingestão. No entanto, as medidas foram dispersas e não pareceram influenciadas por sessões de exercícios na população atleta. Isto sugere que o exercício físico não é parâmetro confiável que afeta sistematicamente as

concentrações dos metabólitos de nandrolona na urina (Baume et al., 2005).

Atletas campeões iranianos participaram de uma pesquisa onde foram observados efeitos do uso de narcóticos como ginecomastia, deficiência hepática e renal, e calvície (Hajirasouli et al., 2012). As consequências comportamentais vistas foram intolerância, depressão, ansiedade, agressividade e distúrbios do sono. Uma das questões importantes desta pesquisa é o modo de consumo primário e o efeito de recomendações quanto ao abuso de substâncias energéticas ou tardia de narcóticos em onze atletas. Em relação às causas da tendência a abusar de narcóticos após substâncias energéticas, 30 casos ocorreram pela necessidade de abusar de substâncias e 20 casos pela tendência pessoal e o aumento da prática sexual. Conforme estes resultados, os efeitos do uso de drogas energéticas também incluem a probabilidade de consumir substâncias mais pesadas, como narcóticos (Hajirasouli et al., 2012).

Um projeto contou com 288 praticantes de musculação (65% homens e 35% mulheres), de 13 a 74 anos, com foco em estética (83%) e saúde (80%) (da Silva, 2007). Os indivíduos praticavam há uma média de seis anos, frequência semanal de cinco vezes e média de $1,54 \pm 0,28$ horas diárias. Faziam dieta especial 13,9%, sendo hipercalórica (17,5%), normocalórica (32,5%), hipocalórica (27,5%), hiperprotéica (17,5%) ou de outro tipo (5%). A prevalência de uso atual ou passado para EAA foi 11,1%, outros hormônios 5,2%, e outros medicamentos 4,2%. Dentre os efeitos colaterais mais relatados estiveram variação de humor, irritabilidade, agressividade, acne e alterações na libido. Em menor escala, cefaléia, ansiedade, ginecomastia, euforia, dependência, edema e espasmo muscular, vertigem e náusea, redução dos cabelos temporais e alopecia, dor escrotal, hipertensão arterial ou irritação da pele também ocorreram (da Silva, 2007). A prevalência de consumo atual de EAA foi pequena (1,4%) e o EAA mais consumido foi o estanozolol (Winstrol), sendo isto relevante, pois não é produzido nem distribuído por laboratórios e farmácias do Brasil, o que não é diferente da maioria dos medicamentos vindos do exterior e encontrados em estudos nacionais e internacionais. Houve o uso de medicações nacionais, como o decanoato de nandrolona e a associação de sais de testosterona (Durateston). O uso foi significativamente maior no sexo masculino comparado ao feminino ($p < 0,05$). Os usuários consumiam mais suplementos, vitaminas e minerais que os não usuários ($p < 0,05$), e álcool e tabaco independentemente de EAA. Um número importante de frequentadores de academias para a prática de musculação em Porto Alegre são usuários de agentes hormonais, drogas ilícitas e outras

substâncias com o objetivo de aprimoramento de seu desempenho, especialmente estético. Considerando a estimativa de 12.300 praticantes de musculação, e mantida a prevalência de uso de EAA em 11,1%, estima-se que existam em torno de 1.365 praticantes que utilizam ou já utilizaram estas substâncias nas academias de Porto Alegre (Da Silva, 2007).

A partir de uma população de 771 praticantes de musculação de três academias da zona sul de Porto Velho - Rondônia, 50 indivíduos (42 homens e 8 mulheres) de 18 a 42 anos responderam questionários confidenciais para a detecção de usuários de EAA (Dos Santos, 2012). Esta pesquisa concluiu que a incidência do uso de EAA nestas academias foi de 12% e não houve a utilização entre mulheres, sendo que entre os homens correspondeu a 14,29%. Os participantes alegaram que o uso de EAA foi devido à busca do aumento da massa muscular, apesar de conhecerem os efeitos danosos à saúde provocados por estas substâncias. Ainda, 50% relatou como efeitos colaterais do abuso de EAA a ocorrência de tumores e crise renal. Em metade dos casos pesquisados, os amigos dos usuários foram os indicadores destas drogas, e os EAA mais utilizados o Durateston e o Deca-Durabolin (Dos Santos, 2012).

Uma amostra de 3.830 alunos do ensino médio no Distrito Federal integrou uma pesquisa através da aplicação de questionário confidencial sobre aspectos relativos aos EAA (Araújo, 2003). Destes, 209 indivíduos relataram que já haviam feito uso de algum EAA, sendo a maior parcela do sexo masculino. Houve uma maior prevalência de utilização em estudantes que praticavam esportes ativamente, como a musculação, e naqueles que já haviam treinado para competir em alguma modalidade esportiva. Os efeitos adversos mais relatados foram acne, hipertensão arterial, dor hepática, estrias e alopecia. O Deca-Durabolin e o Durateston foram os EAA mais usados pelos participantes da pesquisa e a motivação maior para o uso foi a melhora da aparência física e do desempenho esportivo (Araújo, 2003).

Em pesquisa relativa à motivação para o uso de agentes dopantes, com 30 mulheres e 79 homens, dos 17 aos 50 anos, toxicod dependentes em tratamento, as principais substâncias utilizadas eram anfetaminas, heroína/opiáceos, maconha, álcool e benzodiazepínicos/sedativos (Nokleby, 2013). O tratamento foi residencial a longo prazo e a média de tempo de oito meses. A pesquisa incluiu perguntas sobre o exercício físico, como a participação em esportes na infância ou adolescência e a motivação para a prática do exercício físico em geral e o uso de agentes dopantes. Houve um

subgrupo com sintomas de transtornos alimentares (32 homens e 6 mulheres) com pontuações mais altas em busca da magreza, baixa auto-estima, dificuldades com a identificação e expressão de sentimentos, negação das necessidades corporais e controle inadequado de impulsos. Sintomas de transtorno alimentar, em particular a busca da magreza, foram mais vistos em mulheres que em homens e este subgrupo fez uso mais frequente de anfetaminas (Nokleby, 2013). Pesquisas anteriores realçando vários estimulantes em estudos de problemas com drogas e alimentares reconhecem o efeito das anfetaminas em diminuir o apetite. Os distúrbios alimentares estão relacionados à regulação de emoções, subjacente às drogas e à dependência química. Exemplos disso incluem o uso de heroína ou anfetamina a fim de suprimir experiências insuportáveis e emoções, um esquema nutricional rigoroso ou ainda a prática física excessiva para controlar-se. O subgrupo que relatou o uso de agentes dopantes no ano anterior também foi marcado por sintomas similares ao com transtornos alimentares. O restante dos usuários não relatou tais características, mas as razões para o uso destes agentes implicam na importância da auto-estima para muitos, sendo utilizados em tratamento, períodos com outras drogas ou períodos abstinente fora do tratamento. Nos subgrupos houve uma preocupação com a aparência, e o exercício físico é em grande parte motivado por esta. Dessa forma, o uso de agentes dopantes e o treino excessivo podem ser uma maneira de transformar o próprio corpo, por uma necessidade de mudar, a fim de se tornar uma "nova e abstinente pessoa". A motivação para a utilização de tóxicos (particularmente de EAA) se assemelha a desejos bem conhecidos, ou seja, melhorar a confiança, acalmar-se e criar um sentimento de pertencer e status (Nokleby, 2013).

A grande maioria dos estudos existentes propõe que o exercício físico, concomitante ou anterior à exposição à droga, forçado ou voluntário, tem potencial para reduzir os efeitos reforçadores de drogas de abuso e a transição do uso inicial para o regular, característica de uma dependência química (Werme et al., 2002).

Tabela 2. Resultados dos principais estudos pré-clínicos investigando a interação do exercício físico e EAA no sistema cerebral de recompensa.

Autores e Ano	<u>Principais resultados</u>
Sanchez et al., 2013	Experimento com ratos machos: - corrida em uma roda de corrida voluntária reduziu a vulnerabilidade de recaída à administração de nicotina durante a adolescência
Hosseini et al., 2009	Experimento com ratos machos Wistar: - corrida em esteira reduziu o comportamento de auto-administração de morfina
Chen et al., 2008	Experimento com camundongos C57BL/6J machos: - exercício forçado em esteira à longo prazo sobre o valor hedônico da MDMA (3mg/kg, i.p., dose única): - submetidos à doze semanas de exercício físico não apresentaram preferência condicionada de lugar (PCL) ao compartimento associado à MDMA
Werme et al., 2002	Experimento com ratos machos Lewis: - corrida voluntária crônica em uma roda de correr: - aumenta níveis de $\Delta FosB$ no NAc e teor de dopamina extracelular no NAc; - drogas de abuso: - induzem $\Delta FosB$ no NAc e núcleos caudado e putâmen

Tabela 3. Resultados dos principais estudos clínicos investigando a interação do exercício físico e EAA no sistema cerebral de recompensa.

Autores e Ano	<u>Principais resultados</u>
MacKinnon et al., 2001	Estudo: 15 times de futebol do ensino médio, EUA: - programa para reduzir intenções de usar EAA, melhorar consumo alimentar e eficácia do treino de força; - mudanças no conhecimento e severidade mediaram efeitos positivos do programa
Araújo, 2003	Pesquisa: 3.830 alunos do ensino médio, DF: - questionário confidencial sobre EAA: - 209 haviam usado: maioria homens; - prevalência maior em estudantes ativos no esporte; - EAA mais consumidos: Deca-Durabolin e Durateston
Baume et al., 2005	Estudo: 34 voluntários homens, caucasianos, saudáveis (Instituto de Ciências do Desporto e Educação Física - Universidade de Lausanne) - medidas as concentrações urinárias dos metabólitos da nandrolona, 19-NA e 19-NE, após exercício de alta intensidade (25 mg v.o. de 3,4-C2-nandrolona, seguida de dose idêntica após 24 h): - detectados na urina em até 6 dias; - medidas não pareceram influenciadas por exercícios
Da Silva et al., 2007	Estudo: 288 praticantes de musculação, Porto Alegre-RS: - prevalência atual de uso de EAA: 1,4%; - uso significativamente maior no sexo masculino; - EAA mais consumido: estanozolol (Winstrol)

Wipfli et al., 2008	<p>Pacientes com transtornos mentais por uso de substâncias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - atividade física e exercício físico leve auxiliaram a reduzir condições físicas crônicas
Korhonen et al., 2009	<p>Estudo longitudinal: irmãos gêmeos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - menor uso na vida adulta de álcool, tabaco e drogas ilícitas em praticantes de exercício físico na adolescência
Roessler, 2010	<p>Estudo dinamarquês, 23 homens e 15 mulheres:</p> <ul style="list-style-type: none"> - exercício físico promoveu aumento médio de 10% do VO₂, melhorou a imagem corporal e reduziu o consumo de drogas durante o treinamento
Dos Santos, 2012	<p>Estudo: 50 praticantes de musculação, Porto Velho-RO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - questionários confidenciais para usuários de EAA; - incidência do uso: 12%; - não houve uso entre mulheres;
Hajirasouli et al., 2012	<p>Pesquisa: campeões iranianos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tendência a abusar de narcóticos após energéticos: - necessidade de abusar de substâncias (30); tendência pessoal e aumento da prática sexual (20)
Da Silva Jr., 2013	<p>Pesquisa: Comunidade Nacional de Acadêmicos Americanos, 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> - atletas: maiores consumidores de estimulantes; - drogas com potencial energético desencadearam ansiedade e ansiedade geral, insônia e depressão grave
Dolezal et al., 2013	<p>Estudo com 39 dependentes de metanfetamina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - treino residencial de resistência sobre

	aptidão física: - melhorou desempenho aeróbico, força, resistência muscular e composição corporal
Nokleby, 2013	Pesquisa: 109 toxicodependentes em tratamento: - tratamento residencial com perguntas sobre exercício físico: - treino excessivo e distúrbios alimentares na maioria

10. ETAPA EXPERIMENTAL

A fim de se verificar as propriedades reforçadoras dos EAA no sistema cerebral de recompensa, bem como os efeitos do EAA decanoato de nandrolona, efetuou-se uma parte experimental com animais no Laboratório Experimental de Doenças Neurodegenerativas (LEXDON), Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

10.1 MATERIAIS E MÉTODOS

10.1.1 Animais

Foram utilizados camundongos da linhagem Swiss albino, machos, de 2-3 meses (30-40g), procedentes do Biotério Central da UFSC, que permaneceram no Biotério do Laboratório Experimental de Doenças Neurodegenerativas (BIO 039), localizado no 3º andar do Departamento de Farmacologia. As condições de criação contaram com ventilação por exaustor/ar-condicionado, à temperatura de 23(±1)°C, exaustão de ar forçada e ciclo claro/escuro de 12h (luzes acesas das 7 h às 19 h). Os animais ficaram alojados em uma caixa plástica de dimensões 42 x 34 x 17 cm, comportando um máximo de 20 camundongos. A alimentação foi constituída por ração comercial para roedores, em uma dieta única, e a água filtrada, ambas em regime *ad libitum*. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Uso de Animais (CEUA-UFSC, Protocolo PP614).

10.1.2 Drogas

A substância eleita para investigar os efeitos reforçadores dos EAA foi o Decanoato de Nandrolona (Deca Durabolin®), dissolvido em óleo-mineral. O volume da droga foi tomado em µl conforme o peso de cada animal, sendo a correspondência de 1µl para 1g. As concentrações foram de 0,075, 0,75 e 7,5 mg/kg e a administração foi realizada por via subcutânea (s.c.), uma vez ao dia, durante 10 dias consecutivos, intercalando-se a administração do veículo no primeiro dia, com a administração da droga no segundo dia e assim sucessivamente.

10.1.3

Avaliação do peso de estruturas e pregas cutâneas. No intuito de se verificar as prováveis alterações desencadeadas após a administração das concentrações de 0,075, 0,75 e 7,5 mg/kg de Decanoato de Nandrolona (Deca Durabolin®), foram pesados em uma balança digital os testículos e o coração; e medidas as pregas cutâneas em cm, por meio do instrumento picômetro, após os animais terem sido sacrificados através da técnica de deslocamento cervical manual.

10.1.4 Campo Aberto

Os animais foram submetidos ao Teste do Campo Aberto durante 15 min, a fim de se observar possíveis alterações na atividade locomotora e principalmente como um parâmetro de controle desta atividade normal. Para camundongos, o aparato é constituído de acrílico, contendo um assoalho preto de 50 x 50 cm, dividido em 25 quadrantes de 10 x 10 cm, com paredes transparentes de 15cm de altura. Cada camundongo foi colocado no centro do mesmo e, então, um sistema de câmera de vídeo captou as imagens e registrou o número de quadrantes cruzados e atos de levantar (Prediger et al., 2007).

10.1.5 Preferência Condicionada de Lugar (PCL)

O Teste da preferência condicionada de lugar (PCL) constitui-se em um paradigma que infere as propriedades recompensatórias de uma determinada droga, comparando o tempo de permanência em um ambiente associado às consequências emocionais do tratamento a um ambiente associado à administração do veículo. Drogas com potencial de abuso em humanos, como anfetaminas, cocaína, heroína e diazepam induzem PCL. Ainda, estímulos que ocorrem naturalmente como o acesso a alimentos, ou uma fêmea receptiva, podem produzir PCL em ratos machos. O comportamento locomotor no aparato de PCL é expresso como uma diferença da distância percorrida antes e depois do condicionamento (Rozeske et al., 2011).

Este método se compõe de três etapas pelas quais os animais passaram, totalizando 14 dias, sendo o último o dia teste. O aparato empregado para camundongos se constitui em uma caixa retangular de madeira para PCL, com três compartimentos: central de cor natural (10 cm), branco (20 cm) e preto (20 cm), os dois últimos de lados opostos,

perfazendo 50 cm de comprimento e mais um piso feito de arame tramado, colocado no compartimento branco quando utilizado. O procedimento realizado durante as duas semanas foi diferenciado conforme as três fases do teste. Primeiro ocorreu o período de pré-condicionamento, nos 1º e 2º dias, no qual os animais foram colocados individualmente no centro do aparato e por 15min exploraram livremente os três compartimentos, a fim de se calcular sua permanência em cada compartimento e, assim, a preferência natural por cada um. No primeiro dia, os compartimentos não possuíam piso diferencial de arame tramado, porém no segundo, foi introduzido este no compartimento branco. Para o animal em que a preferência natural for superior a 85% houve a exclusão do experimento, para não dar margem a nenhum viés. Depois, do 3º ao 13º dias, ocorreu a fase de condicionamento, a partir do cálculo da preferência natural, onde o compartimento central foi inativado e os camundongos foram postos somente em um dos compartimentos, aquele de sua preferência natural no 3º dia e se alternou no 4º dia com o contrário e assim sucessivamente até o 13º dia. A droga e o veículo foram administrados em dias alternados, com o óleo mineral no compartimento preferencial aos 3º, 5º, 7º, 9º, 11º e 13º dias e o Decanoato de Nandrolona® no compartimento não preferencial aos 4º, 6º, 8º, 10º e 12º dias. Os outros compartimentos não foram explorados pelo animal e o tempo do condicionamento foi de 30 min. No 14º dia foi feito o teste de PCL, etapa pós-condicionamento, repetindo o protocolo do pré-condicionamento, recalculando-se a preferência pelos compartimentos, para então se observar se houve a busca da droga como recompensa.

10.1.6 Análise Estatística

Os dados foram expressos como a média \pm erro padrão da média (E.P.M.). Os resultados foram analisados através da análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste post-hoc de Newman-Keuls. A probabilidade aceita como indicativo da existência de diferença estatisticamente significativa foi $P < 0,05$. Todas as comparações estatísticas foram efetuadas utilizando-se o pacote estatístico Graph PadPrism 5.

11. RESULTADOS EXPERIMENTAIS PRELIMIARES DOS EFEITOS DO DECANOATO DE NANDRONOLONA EM CAMUNDONGOS SWISS ALBINO MACHOS

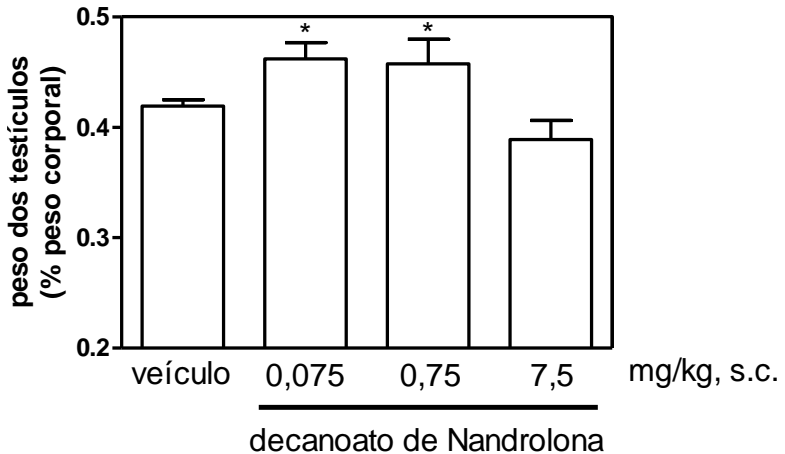


FIGURA 7. Efeitos da administração de nandrolona (0,075 – 7,5 mg/kg, s.c.) no peso dos testículos de camundongos Swiss albino machos. Os resultados são expressos por meio de testes de normalidade. N=8 animais por grupo. *P<0,05 comparado ao grupo controle (teste post-hoc de Newman-Keuls).

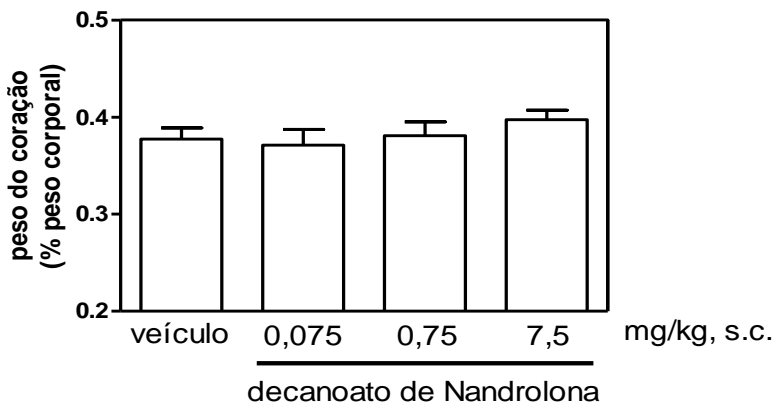


FIGURA 8. Efeitos da administração de nandrolona (0,075 – 7,5 mg/kg, s.c.) no peso do coração de camundongos Swiss albino machos. Os resultados são expressos por meio de testes de normalidade. N=8 animais por grupo.

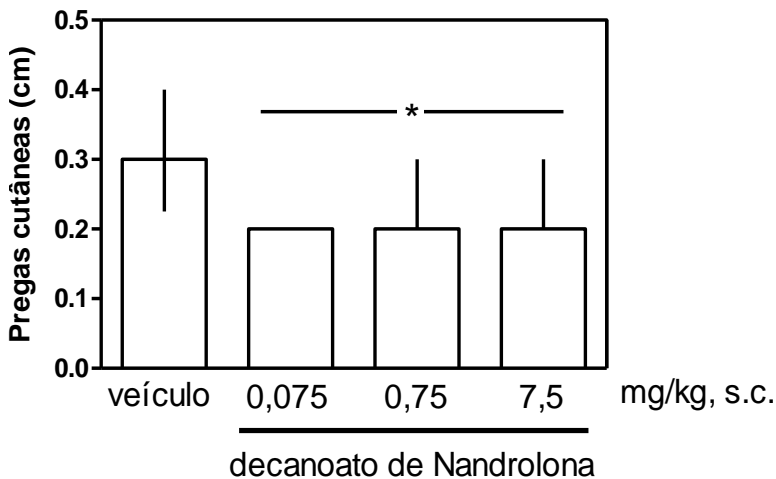


FIGURA 9. Efeitos da administração de nandrolona (0,075 – 7,5 mg/kg, s.c.) nas pregas cutâneas de camundongos Swiss albino machos. Os resultados são expressos por meio de testes de normalidade. N=8 animais por grupo. *P<0,05 comparado ao grupo controle (Teste de Normalidade).

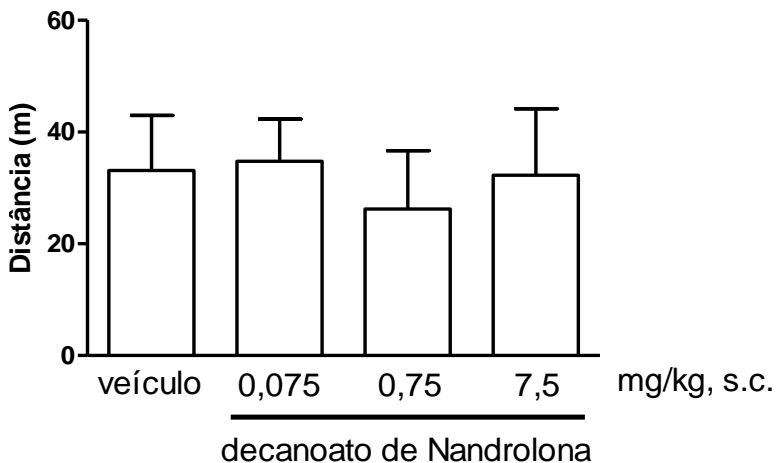


FIGURA 10. Efeitos da administração de nandrolona (0,075 – 7,5 mg/kg, s.c.) na distância (m) percorrida por camundongos Swiss albino machos no teste do campo aberto (15 min). Os resultados são expressos por meio de testes de normalidade. N=8 animais por grupo.

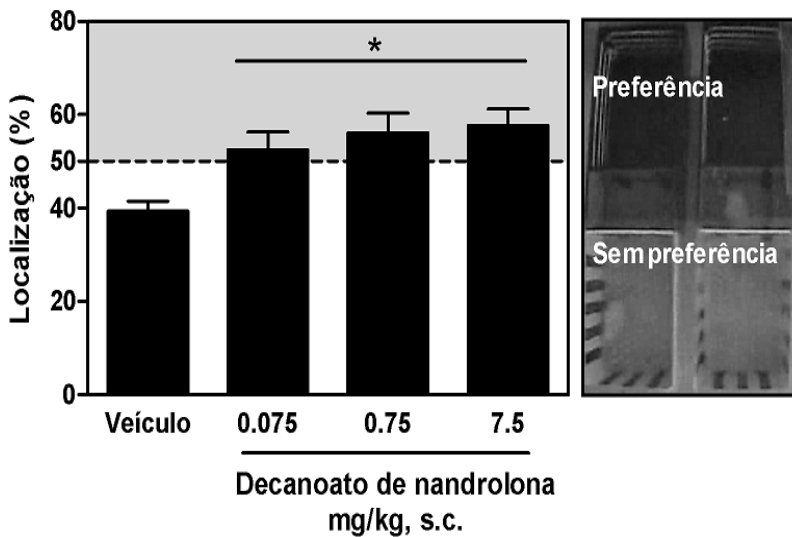


FIGURA 11. Preferência condicionada de lugar em camundongos adultos Swiss albino machos, tratados durante 14 dias com decanoato de nandrolona (0,075, 0,75 ou 7,5 mg/kg, s.c.). N=8 animais por grupo. * $P < 0,05$ comparado ao grupo controle (teste post-hoc de Newman-Keuls).

12. CONCLUSÕES

O Sistema Cerebral de Recompensa é estimulado tanto pelo exercício físico quanto pelo uso crônico de EAA. Os dados publicados nos artigos pesquisados coincidem com a interferência do exercício físico nas propriedades reforçadoras de EAA. O Decanoato de Nandrolona promove efeitos como o aumento do peso corpóreo e, sobretudo, a hipertrofia e ainda a hiperplasia da musculatura esquelética. Em função disso, músculos como o quadríceps femoral e estruturas como testículos, coração e pregas cutâneas também podem sofrer alterações. Quanto ao aumento do peso do coração, como porcentagem do peso corporal, após a administração das doses de 0,075, 0,75 ou 7,5 mg/kg, s.c. do Decanoato de Nandrolona, não houve diferença estatística entre as doses. A mensuração das pregas cutâneas (cm), após a administração s.c. do decanoato de nandrolona nas doses de 0,075, 0,75 ou 7,5mg/kg revelou que as três doses promoveram redução similar no tamanho das pregas cutâneas em relação ao grupo controle, que recebeu o veículo, não apresentando portanto diferença significativa entre si. O teste do campo aberto, que indica a distância (m) percorrida pelos camundongos durante 15 min, após a administração s.c. do Decanoato de Nandrolona nas doses de 0,075, 0,75 ou 7,5mg/kg não demonstrou diferenças locomotoras significativas entre os grupos experimentais. No experimento de PCL, realizado durante 14 dias consecutivos, com a fase de condicionamento alternando veículo e droga entre o terceiro e o décimo terceiro dias, respectivamente, foi demonstrado que os camundongos foram condicionados a preferir o compartimento onde eram tratados com o EAA, inicialmente sem nenhum significado, sendo assim um forte indício de que a droga promoveu uma modificação no sistema cerebral de recompensa dos animais, fazendo com que estes buscassem obter a mesma em um ambiente associado ao que a receberam inicialmente. Os animais tratados com veículo não apresentaram este comportamento reforçador. Os resultados de trabalhos anteriores sugerem que o exercício físico pode servir como recompensa substituta às drogas de abuso, como no caso dos EAA. Dessa forma, pesquisas adicionais se fazem necessárias a fim de se aplicar o exercício físico de maneira ideal para o tratamento e também a prevenção da dependência aos EAA.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHAR S., ROSTAMIAN A., NARAYAN S. M. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. **Am J Cardiol.**, v. 106, p. 893–901, 2010.

ADLARD P. A., PERREAU V. M., ENGESSAR-CESAR C., COTMAN C. W. The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. **Neurosci Lett.**, v. 363, p. 43–8, 2004.

AGUIAR A. S. JR, CASTRO A. A., MOREIRA E. L., GLASER V., SANTOS A. R., TASCA C. I., LATINI A., PREDIGER R. D. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. **Mech Ageing Dev.**, v. 132 11-12, n. 11-12, p. 560-67, 2011.

AGUIAR AS J. R., MOREIRA E. L., HOELLER A. A., OLIVEIRA P. A., CORDOVA F. M., GLASER V., WALZ R., CUNHA R. A., LEAL R. B., LATINI A., PREDIGER R. D. Exercise attenuates levodopa-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine-lesioned mice. **Neuroscience.**, v. 243, p. 46-53, 2013.

AGUIAR A. S. JR, PREDIGER R. D. From clinic to bench: physical therapy, exercise and Parkinson's disease. In: Aguiar AS Jr, Prediger RD (Editors). *Frontiers in Parkinson's disease research*. **New Science Publishers**, New York, EUA., n. 117-146, 2012.

AGUIAR A. S. JR, TRISTÃO F. S., AMAR M., CHEVARIN C., GLASER V., DE PAULA MARTINS R., MOREIRA E. L., MONGEAU R., LANFUMEY L., RAISMAN-VOZARI R., LATINI A., PREDIGER R. D. Six Weeks of Voluntary Exercise don't Protect C57BL/6 Mice Against Neurotoxicity of MPTP and MPP(+). **Neurotox Res.**, v. 25, n. 2, p. 147-52, 2014.

AGUILAR M. A., RODRÍGUEZ-ARIAS M., MIÑARRO J. Neurobiological mechanisms of the reinstatement of drug-conditioned place preference. **Brain Res Rev.**, v. 59, n. 2, p. 253-77, 2009.

AHMADIASL N., ALAEI H., HÄNNINEN O. Effect of exercise on learning, memory and levels of epinephrine in rats' hippocampus. **J Sports Sci Med.**, v. 2, p. 106–09, 2003.

ARAÚJO J. P. **O uso de esteroides androgênicos anabolizantes entre estudantes do ensino médio no Distrito Federal.** Dissertação de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em Educação Física da Universidade Católica de Brasília., 2003.

ARNEDO M. T., SALVADOR A., MARTINEZ-SANCHIS S., GONZALEZ-BONO E. Rewarding properties of testosterone in intact male mice: a pilot study. **Pharmacol Biochem and Behav.**, v. 65, n. 2, p. 327-32, 2000.

ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ed, 2013.

BAHRKE M. S. and YESALIS C. E. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sports and exercise. **Curr Opin Pharmacol.**, v. 4, p. 614-20, 2004.

BAIK J. H. Dopamine signaling in reward-related behaviors. **Front Neural Circuits.**, v. 11, p.152, 2013.

BASARIA S., WAHLSTROM J. T., DOBS A. S. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 86, p. 5108-107, 2001.

BASILE J. R., BINMADI N. O., ZHOU H., YANG Y. H., PAOLI A., PROIA P. Supraphysiological doses of performance enhancing anabolic-androgenic steroids exert direct toxic effects on neuron-like cells. **Front Cell Neurosci.**, v. 7, n. 69, p. 1-10, 2013.

BAUME N., AVOIS L., SOTTAS P. E., DVORAK J., CAUDERAY M., MANGIN P., SAUGY M. Effects of high-intensity exercises on ¹³C-nandrolone excretion in trained athletes. **Clin J Sport Med.**, v. 15, n. 3, p. 158-66, 2005.

BERKMAN L. F. High, usual and impaired functioning in community-dwelling older men and women: findings from the Mac Arthur

Foundation Research Network on Successful. **Aging J Clin Epidemiol.**, v. 46, p. 1129–140, 1993.

BRENE S., BJORNEBEKK A., ABERG E., MATHE A. A., OLSON L., WERME M. Running is rewarding and antidepressive. **Physiol Behav.**, v. 92, n. 1-2, p. 136–40, 2007.

BROWN-SÉQUARD C. **Des effets produits chez l’homme par des injections souscutanées d’un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien.** C R Séance Soc Biol., 1889.

BUCKLEY W. E., YESALIS C. E., FRIEDL K. E., ANDERSON W. A., STREIT A. L., WRIGHT J. E. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. **JAMA.**, v. 260, p. 441–3445, 1988.

CHEN H. I., KUO Y. M., LIAO C. H., JEN C. J., HUANG A. M., CHERNG C. G., SU S. W., YU L. Long-term compulsive exercise reduces the rewarding efficacy of 3,4-ethylenedioxymethamphetamine. **Behav Brain Res.**, v. 187, p. 185–89, 2008.

CHRISTENSEN B. L., NELLEMANN B., LARSEN M. S., THAMS L., SIELJACKS P., VESTERGAARD P. F., BIBBY B.M., VISSING K., STØDKILDE-JØRGENSEN H., PEDERSEN S. B., MØLLER N., NIELSEN S., JESSEN N., JØRGENSEN J. O. Whole body metabolic effects of prolonged endurance training in combination with erythropoietin treatment in humans: a randomized placebo controlled trial. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 305, n. 7, p. 879-89, 2013.

COTMAN C. W., BERCHTOLD N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends Neurosci.**, v. 25, n. 295–301, 2002.

CUNHA T. S., CUNHA N. S., MOURA M. J. C. S., MARCONDES F. K. Esteroides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.**, v. 40, n. 2, p. 165-179, 2004.

DA SILVA P. R. P., MACHADO JR L. C., FIGUEIREDO V. C., CIOFFI A. P., PRESTES M. C., C EPIELEWSKI M. A. Prevalence of the use of anabolic agents among strength training apprentices in Porto

Alegre, RS. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v. 51, n. 1, p. 104-10, 2007.

DA SILVA JR., S. H. A. Hospital Morbidity Due To Anabolic-Androgenic Steroids (AAS) Consumption In Brazil. **Rev Bras Med Esporte.**, v. 19, n. 2, p. 108-11, 2013.

DE PICCOLI B., GIADA F., BENETTIN A., SARTORI F., PICCOLO E. Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. **Int J Sports Med.**, v. 12, n. 4, p. 408–12, 1991.

DE VISSER L., VAN DEN BOS R., STOKER A. K., KASB M. J. H., SPRUIJT B. M. Effects of genetic background and environmental novelty on wheel running as a rewarding behaviour in mice. **Behav Brain Res.**, v. 177, p. 290–97, 2007.

DOLEZAL B. A., CHUDZYNSKI J., STORER T. W., ABRAZADO M., PENATE J., MOONEY L., DICKERSON D., RAWSON R. A., COOPER C. B. Eight weeks of exercise training improves fitness measures in methamphetamine-dependent individuals in residential treatment. **J Addict Med.**, v. 7, n. 2, p. 122-28, 2013.

DOS SANTOS L. F. **O uso de esteroides androgênicos anabolizantes nas academias de musculação da zona sul de Porto Velho.** Monografia de graduação., 2012.

DOTSON J. L. and BROWN R. T. The history of the development of anabolic androgenic steroids. **Pediatr Clin North Am.**, v. 54, n. 4, p. 761–69, 2007.

ERICKSON K. I., WEISTEIN A. M., LOPEZ O. L. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. **Arch Med Res.**, v. 43, n. 8, p. 615-21, 2012.

ERNST C., OLSON A. K., PINEL J. P., LAM R. W., CHRISTIE B. R. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? **J Psychiatry Neurosci.**, v. 31, n. 2, p. 84–92, 2006.

FALKENSTEIN E., TILLMANN H. C., CHRIST M., FEURING M., WEHLING M. Multiple Actions of Steroid Hormones – A Focus on

Rapid, Nongenomic Effects. **Pharmacological Rew.**, v. 52, n. 4, p. 513-55, 2000.

FARMER J., ZHAO X., VAN PRAAG H., WODTKE K., GAGE F. H., CHRISTIE B. R. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. **Neurosci.**, v. 124, p. 71–9, 2004.

FITCH K. D. Androgenic-anabolic steroids and the Olympic Games. **Asian J Androl.**, v. 10, n. 3, p. 384–90, 2008.

FLOOD J. F., MORLEY J. E., ROBERTS E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA*. **Neurobiol.**, v. 89, p.1567-571, 1992.

FONTES-RIBEIRO C. A., MARQUES E., PEREIRA F. C., SILVA A. P., MACEDO T. R. A. May exercise prevent addiction? **Current Neuropharmacol.**, v. 9, n. 45, p. 45-8, 2011.

FRYE C. A. Steroids, reproductive endocrine function, and affect. A review. **Minerva Ginecol.**, v. 61, n. 6, p. 541–62, 2009.

FUNDER J. W., KROZOWSKI Z., MYLES K., SATO A., SHEPPARD K. E., YOUNG M. "Mineralocorticoid receptors, salt, and hypertension". **Recent Prog Horm Res.**, v. 52, p. 247–60, 1997.

GILMAN A. G., RALL T. W., NIES A. S., TAYLOR P. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9th ed. Singapore, McGraw-Hill Book Co., p.1441-457, 1996.

GUPTA B. B. P., LALCHHANDAMA K. "Molecular mechanisms of glucocorticoid action". **Current Sci.**, v. 83, n. 9, p. 1103–111, 2002.

HAJIRASOULI M., EGHBALI K., KHODAYARI A. Considering the prevalence and causes addiction in prior doping champions of Iran. **World Applied Sciences J.**, v. 18, n. 1, p. 123-26, 2012.

HAKANSSON A., MICKELSSON K., WALLIN C., BERGLUND M. Anabolic Androgenic Steroids in the General Population: User Characteristics and Associations with Substance Use. **Eur Addict Res.**, v. 18, p. 83–90, 2012.

HARTGENS F. and KUIPERS H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. **Sports Med.**, v. 34, n. 8, p. 513-54, 2004.

HAUPT H. A., ROVERE G. C. Anabolic steroids: a review of the literature. **Am J Sports Med.**, v. 12, p. 469-84, 1984.

HEFFNER L. J. and SCHUST D. J. **The Reproductive System at a Glance.** John Wiley and Sons., n. 16-144, 2010.

HENDERSON L. P., PENATTI C. A. A., JONES B. L., YANG P., CLARK A. S. Anabolic androgenic steroids and forebrain gabaergic transmission. **Neurosci.**, v. 138, p. 793-99, 2006.

HOLMES P. V., YOO H. S., DISHMAN R. K. Voluntary exercise and clomipramine treatment elevate prepro-galanin mRNA levels in the locus coeruleus in rats. **Neurosci Lett.**, v. 408, p. 1-4, 2006.

HORMÔNIOS. **O que são e como funcionam.**
<http://www.novatrh.net/hormones.html>

HOSSEINI M., ALAEI H. A., NADERI A., SHARIFI M. R., ZAHED R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. **Pathophysiol.**, v. 16, p. 3-7, 2009.

INTERNATIONAL OLYMPIC COMMITTEE. **Statistics 1997 of the IOC accredited laboratories.** Lausanne: International Olympic Committee. 1998.

JANOWSKY J. S., OVIATT S. K., ORWOLL E. S. Testosterone influences spatial cognition in older men. **Behav Neurosci.**, v. 108, n. 2, p. 325-32, 1994.

JANOWSKY J. S., CHAVEZ B., ORWOLL E. Sex steroids modify working memory. **J Cogn Neurosci.**, v. 12, n. 3, p. 407-14, 2000.

JOHANSSON B. B. AND OHLSSON A. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. **Exp Neurol.**, v. 139, p. 322-27, 2003.

KALIMI M. and REGELSON W. **The Biological Role of Dehydroepiandrosterone (DHEA).** de Gruyter, Berlin., p. 43-63, 1990.

KANAYAMA G., COHANE G. H., WEISS R. D., POPE H. G. Past anabolic-androgenic steroid use among men admitted for substance abuse treatment: an underrecognized problem? **J Clin Psych.**, v. 64, p. 156-60, 2003.

KANAYAMA G, HUDSON J. I., POPE H. G. Long-Term Psychiatric and Medical Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse: a looming public health concern? **Drug Alcohol Depend.**, v. 98, n. 1-2, p. 1-12, 2008.

KASHKIN K. B. and KLEBER H. D. Hooked on hormones. A anabolic steroid addiction hypothesis. **J Am Med Assoc.**, v. 262, n. 22, p. 2166-3170, 1996.

KERSEY R. D., ELLIOT D. L., GOLDBERG L., KANAYAMA G., LEONE J. E., PAVLOVICH M., POPE JR H. G. National Athletic Trainers' Association Position Statement: Anabolic-Androgenic Steroids. **J of Athletic Training.**, v. 47, n. 5, p. 567-88, 2012.

KINDLUNDH A. M., ISACSON D. G., BERGLUND L., NYBERG F. Factors associated with adolescent use of doping agents: anabolic-androgenic steroids. **Addiction.**, v. 94, p. 543-53, 1999.

KOOB G. F., SANNA P. P., BLOOM F. E. Neuroscience of addiction. **Neuron.**, v. 21, p. 467-76, 1998.

KOOB G. F. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. American Psychiatric Association. **Addiction.**, v. 101, p. 23-30, 2006.

KOPERA H. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. **Acta Endocrinol Suppl (Copenh).**, v. 271, p. 11-8, 1985.

KORHONEN T., KUJALA U. M., ROSE R. J., KAPRIO J. Physical activity in adolescence as a predictor of alcohol and illicit drug use in early adulthood: a longitudinal population-based twin study. **Twin Res and Hum Genetics.**, v. 12, n. 3, p. 261-68, 2009.

LEE D. K., CHANG C. Molecular communication between androgen receptor and general transcription machinery. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v. 84, p. 41-9, 2003.

LEGISLAÇÃO BRASILEIRA DE PRODUTOS CONTROLADOS.
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/controlados/legis.htm#1>

LETT B. T., GRANT V. L., KOH M. T., FLYNN G. Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 72, p. 101–05, 2001.

LIN W. C., ZHANG J., LEUNG G. Y., CLARK R. E. Chronic physical conditions in older adults with mental illness and/or substance use disorders. **J of the American Geriatrics Soc.**, v. 59, n. 10, p. 1913–921, 2011.

LISE M. L. Z., DA GAMA E SILVA T. S., FERIGOLO M., BARROS H. M. T. O abuso de esteroides anabólico-androgênicos em atletismo. **Rev da Assoc Méd Bras.**, v. 45, n. 4, p. 364-70, 1999.

LU B. and CHOW A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. **J Neurosci Res.**, v. 58, p. 76–87, 1999.

LU N. Z., WARDELL S. E., BURNSTEIN K. L., DEFRANCO D., FULLER P. J., GIGUERE V., HOCHBERG R. B., MCKAY L., RENOIR J. M., WEIGEL N. L., WILSON E. M., MCDONNELL D. P., CIDLOWSKI J. A. "International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors". **Pharmacol.**, v. 58, n. 4, p. 782–97, 2006.

LYNCH W. J., PETERSON A. B., SANCHEZ V., ABEL J., SMITH M. A. Exercise as a novel treatment for drug addiction: A neurobiological and stage-dependent hypothesis. **Neurosci and Biobehav Rev.**, v. 37, p. 1622–644, 2013.

LYNCH W. J., PIEHL K. B., ACOSTA G., PETERSON A. B., HEMBY S. E. Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex. **Biol Psych.**, v. 15, n. 68(8), p. 774–77, 2010.

MACKINNON D. P., GOLDBERG L., CLARKE G. N., ELLIOT D. L., CHEONG J., LAPIN A., MOE E. L., KRULL J. L. Mediating mechanisms in a program to reduce intentions to use anabolic steroids and improve exercise self-efficacy and dietary behavior. **Prev Sci.**, v. 2, n. 1, p. 15-28, 2001.

MARAVELIAS C., DONA A., STEFANIDOU M., SPILIOPOULOU C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. **Toxicol Lett.**, v.158, p. 167-75, 2005.

MARTINEZ-SANCHIS S., SALVADOR A., MOYA-ALBIOL L., GONZALEZ-BONO E., SIMÓN V. M. Effects of chronic treatment with testosterone propionate on aggression and hormonal levels in intact male mice. **Psychoneuroendocrinol.**, v. 23, n. 3, p. 275-93, 1998.

MA X., TONG Y. G., SCHMIDT R., BROWN W., PAYZA K., HODZIC L., et al. Effects of galanin receptor agonists on locus coeruleus neurons. **Brain Res.**, v. 919, p.169–74, 2001.

MC GOVERN M. K. The effects of exercise on the brain. **Biology.**, v. 1, p. 202, 2005.

MEEUSEN R., SMOLDERS I., SARRE S., DE MEIRLEIR K., KEIZER H., SERNEELS M., EBINGER G., MICHOTTE Y. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. **Acta Physiol Scand.**, v. 159, n 4, p. 335-41, 1997.

MICHAEL S. W. Changing brain chemistry with intense exercise for drug addiction prevention and recovery. Research paper presentation for treating addictions in special populations: **Research Confronts Reality.**, v. 7–8, p. 1716–751, 2002.

MIDDLEMAN A. B. and DU RANT R. H. Anabolic steroid use and associated health risk behaviours. **Sports Med.**, v. 21, n. 4, p. 251-55, 1996.

MOFFITT T. E., ARSENEAULT L., BELSKY D., et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 108, n. 7, p. 2693-698, 2011.

MOORE R. Y. and BLOOM F. E. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems. **Annu Rev Neurosci.**, v. 1, p. 129-69, 1978.

MUSTROPH M. L., STOBAUGH D. J., MILLER D. S., DEYOUNG E. K., RHODES J. S. Wheel running can accelerate or delay extinction of conditioned place preference for cocaine in male C57BL/6J mice, depending on timing of wheel access. **Eur J of Neurosci.**, v. 34, p. 1161–169, 2011.

NESTLER E. J., BARROT M., SELF D. W. *FosB*: a sustained molecular switch for addiction. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 98, n. 20, p. 11042-046, 2001.

NESTLER E. J. and CARLEZON W. A. Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. **Biol Psychiatry**, v. 59, 1151–159, 2006.

NOKLEBY H, researcher, Tyrili Research and Development, Oslo, The Research Centre for Child and Youth, Competence Development, Lillehammer, University College, Norway. Use of doping agents and symptoms of eating disorders among male and female patients in drug addiction treatment. **Nordic Studies On Alcohol And Drugs.**, v. 30, n. 4, p. 4331-345, 2013.

O'NEAL H. A., VAN HOOMISSEN J. D., HOLMES P. V., DISHMAN R. K. Prepro-galanin messenger RNA levels are increased in rat locus coeruleus after treadmill exercise training. **Neurosci Lett.**, v. 299, p. 69–72, 2001.

ORLANDO R., CARUSO A., MOLINARO G., MOTOLESE M., MATRISCIANO F., TOGNA G., MELCHIORRI D., NICOLETTI F., BRUNO V. Nanomolar concentrations of anabolic-androgenic steroids amplify excitotoxic neuronal death in mixed mouse cortical cultures. **Brain Res.**, v. 1165, p. 21-29, 2007.

PACKARD M. G., SCHROEDER J. P., ALEXANDER G. M. Expression of testosterone conditioned place preference is blocked by peripheral or intra-accumbens injection of α -flupenthixol. **Horm Behav.**, v. 34, n. 1, p. 39-47, 1998.

PARKINSON A. B. and EVANS N. A. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 38, p. 644–51, 2006.

PARRILLA-CARRERO J., FIGUEROA O., LUGO A., GARCÍA-SOSA R., BRITO-VARGAS P., CRUZ B., RIVERA M., BARRETO-ESTRADA J. L. The anabolic steroids testosterone propionate and nandrolone, but not 17 α -methyltestosterone, induce conditioned place preference in adult mice. **Drug Alcohol Depend.**, v. 100, n. 1-2, p. 122–27, 2009.

PETERSSON A., BENGTTSSON J., VOLTAIRE-CARLSSON A., THIBLIN I. Substance abusers' motives for using anabolic androgenic steroids. **Drug Alcohol Depend.**, v. 111, p. 170–17, 2010.

POLING J., KOSTEN T. R., SOFUOGLU M. Treatment outcome predictors for cocaine dependence. **Am J Drug Alcohol Abuse Rev.**, v. 33, n. 2, p. 191–206, 2007.

PREDIGER R. D. et al. Differential susceptibility following beta-amyloid peptide (1-40) administration in C57BL/6J and Swiss albino mice: Evidence for a dissociation between cognitive deficits and the glutathione system response. **Behav Brain Res.**, v. 177, n. 2, p. 205-13, 2007.

RHODES J. S., GARLAND T. JR, GAMMIE S. C. Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel-running behavior. **Behav.**, v. 117, n. 6, p. 1243–256, 2003.

ROESSLER K. K. Exercise treatment for drug abuse: a Danish pilot study. **Scand J Public Health.**, v. 38, n. 6, p. 664-69, 2010.

ROSESKE R. R., GREENWOOD B. N., FLESHNER M., WATKINS L. R., MAIER S. F. Voluntary wheel running produces resistance to inescapable stress-induced potentiation of morphine conditioned place preference. **Behav Brain Res.**, v. 219, n. 2, p. 2378-381, 2011.

ROSELLINI R. A., SVARE B. B., RHODES M. E., FRYE C. A. The testosterone metabolite and neurosteroid 3 α -androstenediol may mediate the effects of testosterone on conditioned place preference. **Brain Res Rev.**, v. 37, n. 1-3, p. 162-71, 2001.

SANCHEZ V., MOORE C. F., BRUNZELL D. H., LYNCH W. J. Effect of wheel-running during abstinence on subsequent nicotine-seeking in rats. **Psychopharmacol (Berl)**., v. 227, n. 3, p. 403-11, 2013.

SCHROEDER J. P. and PACKARD M. G. Role of dopamine receptor subtypes in the acquisition of a testosterone conditioned place preference in rats. **Neurosci Letters**., v. 282, p. 17-20, 2000.

SHAHIDI, N. T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clin Ther.**, v. 23, p. 1355-390, 2001.

SMITH M. A. and LYLE M. A. Chronic exercise decreases sensitivity to μ -opioids in female rats: correlation with exercise output. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 85, p. 12–22, 2006.

SMITH M. A. and LYNCH W. J. Exercise as a potential treatment for drug abuse: evidence from preclinical studies. **Frontiers in Psych. Addict Disord.**, v. 2, n. 82, p. 1-10, 2012.

SMITH M. A., SCHMIDT K. T., IORDANOU J. C., MUSTROPH M. L. Aerobic exercise decreases the positive reinforcing effects of cocaine. **Drug Alcohol Depend.**, v. 98, n. 1–2, p. 129–35, 2008.

STEKETEE J. D. and KALIVAS P. W. Drug wanting: behavioral sensitization and relapse to drug-seeking behavior. **Pharmacol Rev.**, v. 63, n. 348–65, 2011.

STRÖHLE A., HÖFLER M., PFISTER H., MÜLLER A. G., HOYER J., WITTCHEN H. U., LIEB R. Physical activity and prevalence and incidence of mental disorders in adolescents and young adults. **Psychological Med.**, v. 37, n. 11, p. 1657–666, 2007.

STUBER G. D, BRITT J. P., BONCI A. Optogenetic modulation of neural circuits that underlie reward seeking. **Biol Psych.**, v. 20, n. 30, 2011. www.sobp.org/journal

SUTOO D. and AKIYAMA K. Regulation of brain function by exercise. **Neurobiol Dis.**, v. 13, p. 1–14, 2003.

TAHERI S., ZEITZER J. M., MIGNOT E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. **Annu Rev Neurosci.**, v. 25, p. 283-313, 2002.

TAYLOR A. H., USSHER M. H., FAULKNER G. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: a systematic review. **Addict.**, v. 102, n. 4, p. 534–43, 2007.

THEIN L. A., THEIN J. M., LANDRY G. L. Ergogenic aids. **Phys Ther.**, v. 75, p. 426-38, 1995.

THIBLIN I and PETERSSON A. Pharmacoevidence of anabolic androgenic steroids: a review. **Fundam Clin Pharmacol.**, v. 19, p. 27-44, 2005.

THOMPSON J. **Molecular Mechanisms of Androgen Receptor Interactions.** Academic Dissertation. Institute of Biomedicine/Physiology University of Helsinki. Lecture Hall 2, Biomedicum Helsinki, Haartmaninkatu 8. 2006.

TONG L., SHEN H., PERREAU V. M., BALAZS R., COTMAN C. W. Effects of exercise on geneexpression profile in the rat hippocampus. **Neurobiol Dis.**, v. 8, p. 1046–56, 2001.

VAN HOOMISSEN J. D., HOLMES P. V., ZELLNER A. S., POUDEVIGNE A., DISHMAN R. K. Effects of beta-adrenoreceptor blockade during chronic exercise on contextual fear conditioning and mRNA for galanin and brain-derived neurotrophic factor. **Behav Neurosci.**, v. 118, n. 6, p. 1378–390, 2004.

WADA (Word Agency Anti-Doping). **The 2013 Prohibited List: Word Anti-doping Code.** 2012. www.wada-ama.org

WADE N. Anabolic Steroids: Doctors Denounce Them, but Athletes Aren't Listening. **Science.**, v. 176, p. 1399-403, 1972.

WERME M., MESSER C., OLSON L., GILDEN L., THOREN P., et al. *ΔFosB* Regulates Wheel Running. **The J of Neurosci.**, v. 22, n. 18, p. 8133-138, 2002.

WERME M., THOREN P., OLSON L., BRENE S. Running and cocaine both upregulate dynorphin mRNA in medial caudate putamen. **Eur J Neurosci.**, v. 12, n. 8, p. 2967–974, 2000.

WIPFLI B. M., RETHORST C. D., LANDERS D. M. The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis. **J of Sport and Exercise Psychol.**, v. 30, n. 4, p. 392–410, 2008.

YESALIS C. E., editor. **Anabolic steroids in sport and exercise.** 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics., p. 175-224, 2000.

ZLEBNIK N. E., ANKER J. J., GLIDDON L. A., CARROLL M. E. Reduction of extinction and reinstatement of cocaine seeking by wheel running in female rats. **Psychopharmacol.**, v. 209, n. 1, p. 113–25, 2010.

ZSCHUCKE E., HEINZ A., STROHLE A. Exercise and Physical Activity in the Therapy of Substance Use Disorders. Rev Article. **The Scientific World J.**, 01-19, 2012.