

1 INTRODUÇÃO

Esteróides são hormônios produzidos pelo córtex da supra-renal, ou pelas gônadas, os quais são responsáveis por diversas funções no organismo, tais como controle metabólico ou de características sexuais. Os esteróides anabólicos androgênicos são sintéticos derivados da testosterona, muito utilizados na clínica médica, mas também no meio esportivo devido à suas propriedades anabólicas, as quais são maximizadas nestas substâncias (HEBERT, HAUPT, GEORGE & ROVERE, 1984; KUHN, 2002).

O uso de esteróides anabolizantes no meio esportivo é uma prática muito empregada como maneira de melhorar o desempenho físico de atletas e aumentar a massa muscular, porém a sua utilização não é restrita ao meio atlético, sendo também uma prática crescente entre praticantes de atividades físicas, principalmente em academias ou centros de treinamento físico. Um total de dos abusos com esteróides anabolizantes ocorre entre fisiculturistas não-competitivos ou não atletas (KAM & YARROW, 2005). O desejo de melhorar a aparência física tem se mostrado o maior motivo para o uso de esteróides anabolizantes, o que contrasta com as razões citadas por atletas, os quais visam melhor desempenho esportivo (TANNER, MILLER & ALONGI, 1995; YESALIS, STREIT, VICERY, FRIEDL, BRANNON & BUCKLEY, 1989). Esta conduta tem favorecido o uso indiscriminado e abusivo destes esteróides podendo expor seus usuários a riscos de saúde.

Em contraste aos efeitos benéficos observados como resposta ao treinamento físico aeróbio, diversos estudos vêm demonstrando uma grande associação do uso de esteróides anabolizantes com alterações e/ou adaptações no sistema cardiovascular como hipertrofia cardíaca, prejuízo no fluxo coronário e perfusão cardíaca, estímulo do sistema nervoso simpático, prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, além de associação com patologias como infarto agudo do miocárdio e aterosclerose (TAGARAKIS, BLOCH, HARTMANN, HOLLMANN & ADDICKS, 2000a; URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN, 2004; WOODIWISS, TRIFUNOVIC, PHILIPPIDES & NORTON, 2000).

Portanto, estudos avaliando o potencial efeito do uso indiscriminado de esteróides anabolizantes necessitam ser cada vez mais desenvolvidos e principalmente divulgados à população, para que a mesma tenha total esclarecimento dos possíveis efeitos colaterais causados pelo uso destes recursos, reforçando o aumentado risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e morte cardíaca súbita em seus usuários.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hormônios esteróides e esteróides anabólicos androgênicos

Os hormônios esteróides apresentam um núcleo básico derivado da estrutura química do colesterol, portanto, são hormônios de natureza lipídica. A biossíntese dos hormônios esteróides é restrita a alguns poucos tecidos como o córtex das glândulas adrenais e gônadas, os quais expressam diferentes formas do complexo enzimático P-450, responsável pelo processamento da molécula de colesterol. Os esteróides são classificados em corticosteróides, andrógenos, estrógenos e progestágenos e são responsáveis por algumas funções no organismo, tais como, controle metabólico, hidro-salino e sexual (BIANCO & RABELO, 1999).

Andrógenos e estrógenos são esteróides sexuais. Estrógenos e progesterona (hormônios femininos) são produzidos principalmente no ovário e encarregados de controlar as funções reprodutivas, e desenvolver e manter as características sexuais femininas. Andrógenos (hormônio masculino) são produzidos principalmente pelos testículos e em menores proporções, pelas adrenais. O principal hormônio produzido pelo testículo é a testosterona. Os andrógenos são responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculinas, além de efeitos metabólicos diversos (anabolismo protéico e crescimento).

A testosterona exerce efeitos designados como androgênicos e anabólicos em uma extensa variedade de tecidos alvo andrógeno-dependentes, incluindo o sistema reprodutor, o sistema nervoso central, a glândula pituitária anterior, o rim, o fígado, os músculos e o coração entre outros (HEBERT et al., 1984; SMITH, KRIEG

& SCHWIEN, 1980; SHAHIDI, 2001). Os efeitos androgênicos são responsáveis pelo crescimento do trato reprodutor masculino e desenvolvimento das características sexuais secundárias, enquanto que os efeitos anabólicos estimulam a fixação do nitrogênio e aumentam a síntese protéica (SHAHIDI, 2001). A atividade anabólica da testosterona e de seus derivados é manifestada primariamente em sua ação miotrófica, que resulta em aumento da massa muscular, por aumentar a síntese protéica no músculo (KAM & YARROW, 2005) e por controlar os níveis de gordura corporal.

O potencial valor terapêutico da atividade anabólica da testosterona em várias condições catabólicas tem levado à síntese de muitos derivados que tem como objetivo prolongar a sua atividade biológica, desenvolvendo produtos que são menos androgênicos e mais anabólicos, chamados esteróides androgênicos anabólicos. Os esteróides anabolizantes são um subgrupo dos andrógenos, ou seja, sintéticos derivados da testosterona, um hormônio esteróide com 19 átomos de carbono (FIGURA 1A), o qual quimicamente sua fórmula estrutural serve como base para todos os anabolizantes (FIGURA 1B). Como o hormônio testosterona tem aproximadamente a mesma ação androgênica e anabólica, os esteróides anabolizantes são desenvolvidos por meio de variação dos grupos funcionais em diversas regiões na cadeia do esteróide na tentativa de dissociar a ação androgênica da ação anabólica. (KAM & YARROW, 2005; WEINECK, 2005).

Os esteróides anabolizantes são utilizados em doses terapêuticas por diversos tratamentos na clínica médica, como o de pacientes com deficiência natural de andrógenos, na recuperação de cirurgias e atrofia muscular por melhorarem o balanço nitrogenado em estados catabólicos, prevenindo a perda de massa magra e reduzindo o aumento de tecido adiposo e também no tratamento da osteoporose, do câncer de mama e anemias uma vez que estimulam a eritropoiese (CELOTTI & CESI, 1992; CREUTZBERG, WOUTERS, MOSTERT, PLUYMERS & SCHOLS, 2003; HEBERT et al., 1984).

Recente interesse tem sido demonstrado no uso terapêutico de anabolizantes em pacientes caquéticos e muitos estudos vêm sendo realizados em portadores do vírus HIV e pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica

(DPOC), as quais estão associadas com perda de peso. Um estudo de BERGER, PALL, HALL, SIMPSON, BERRY & DUDLEY (1996) demonstrou que o uso diário de oxandrolona durante 16 semanas, com doses de 5 ou 15 mg, foi capaz de causar manutenção ou ganho de peso corporal, respectivamente, em pacientes com HIV, sendo que o grupo placebo continuou perdendo peso ao longo das semanas de tratamento. SCHOLS, SOETERS, MOSTERT, PLUYMERS & WOUTERS (1995) estudando pacientes com DPOC observaram que o ganho de peso acompanhado por aumento da massa muscular ocorreu somente no grupo que recebeu intervenção nutricional associado ao esteróide anabolizante decanoato de nadrolona (doses de 50 mg para homem e 25 mg para mulheres, intramuscular, 2 vezes por semana, durante 8 semanas), enquanto que o grupo que somente recebeu intervenção nutricional apresentou ganho de peso devido a aumento da massa gorda, demonstrando um substancial efeito benéfico dos esteróides anabolizantes na massa corporal.

O efeito dos andrógenos no músculo cardíaco foi avaliado por TOMODA (1999) em pacientes com cardiomiopatia dilatada ou com sobrecarga de volume no ventrículo esquerdo (VE), nos quais o VE apresentasse diâmetro maior que 60 mm. Após tratamento de 3 meses com doses diárias (5 ou 10 mg) do esteróide anabólico oximetolona o estudo demonstrou significativa melhora nas dimensões do VE sem apresentar disfunção diastólica, além do efeito positivo no estado contrátil devido a significantes reduções nas concentrações do peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético cerebral plasmático. Em conclusão, este estudo sugere que a administração de baixas doses de oximetolona traz efeitos benéficos para o miocárdio de ambos pacientes com cardiomiopatia ou sobrecarga de volume.

Embora os esteróides anabólicos sejam muito utilizados, estes não estão restritos a clínica terapêutica. Devido aos resultados alcançados, principalmente, com relação ao crescimento da massa muscular e ganhos de força, estas substâncias passaram a ser utilizadas por atletas que buscam melhoras no desempenho físico.

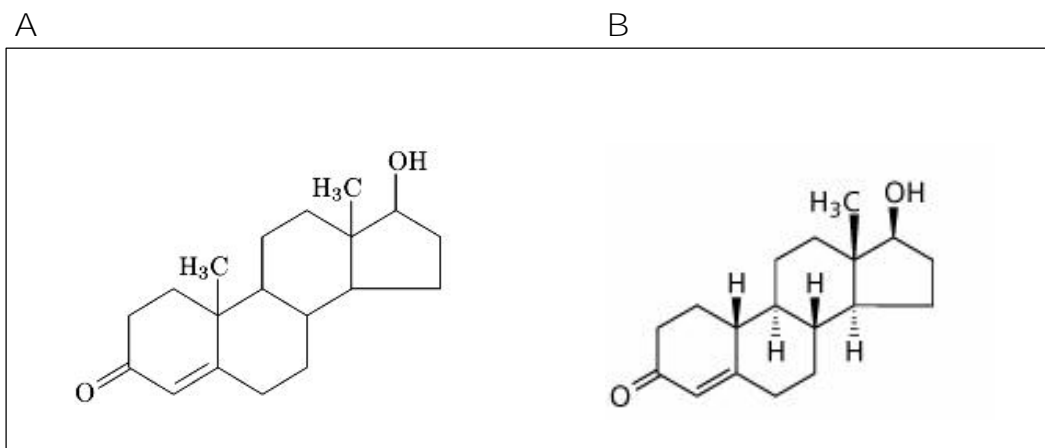


FIGURA 1- Estrutura química (A) da testosterona e (B) do decanoato de nandrolona.

2.2 Histórico do uso de anabolizantes no esporte e dados epidemiológicos

A associação de drogas no esporte é uma prática muito antiga e o desejo de superação sem respeitar limites pode ser evidenciado em diversas etapas da história da humanidade. No período da antiguidade, por volta de 2700 anos a.C. o imperador chinês Shen Nung já descrevia os efeitos estimulantes da infusão de uma planta local, o "*machuang*", a qual contém altas concentrações de efedrina e passou a ser utilizada por lutadores e desportistas chineses para dar mais ânimo e coragem nas disputas (COB, 2006; FINESCHI, BAROLDI, MONCIOTTI, REATTELLI & TURILLAZZI, 2001). Relatos do uso de plantas, ervas e cogumelos, com o intuito de favorecer o desempenho dos atletas também são encontrados desde as olimpíadas da Grécia Antiga, que foram iniciadas em 800 a.C. (GRIVETTI & APPLGATE, 1997). Por volta de 1895 foi descrita uma mistura contendo folhas de cocaína, a qual se tornou bastante popular entre os ciclistas da época (WILSON, 1988).

Com a descoberta da testosterona em 1905 e seu isolamento em 1935, muitos produtos sintéticos começaram a ser produzidos. Após o período da Segunda Guerra Mundial, os esteróides anabólicos foram utilizados para a recuperação do sistema muscular dos prisioneiros de guerra e logo passaram a ser utilizados no esporte com o objetivo de aumentar a massa muscular (COB, 2006). Na década de

50, levantadores de peso russos utilizando substâncias que melhoravam o desempenho, começaram a apresentar melhores resultados que os americanos. Atentos a crescentes perdas dos seus atletas, médicos e químicos das Olimpíadas nos Estados Unidos uniram-se para produzir um esteróide anabólico para os atletas americanos, atualmente, chamado de dianabol (MCDEVITT, 2003). Em 1960, os esteróides anabólicos tornaram-se conhecidos mundialmente, quando o atleta Fred Ortiz apresentou-se com uma massa muscular muito superior a seus concorrentes no campeonato de fisiculturismo (DU TOIT, ROSSOUW, VAN ROOYEN & LOCHNER, 2005).

Em 1972, nas Olimpíadas de Munique, 68% dos atletas corredores de curta e média distância admitiram fazer uso de esteróides anabolizantes (LOUGHTON & RUHLING, 1977). Desde 1975, pouco antes das Olimpíadas de Montreal, o uso de esteróides anabolizantes foi proibido pelas autoridades esportivas como o Comitê Olímpico Internacional (COI), e o seu controle é realizado por análises bioquímicas principalmente em amostras de urina, tanto fora quanto em época de competição (KOCHAKIAN & YESALIS, 2000). Porém, mesmo com o controle do COI para o uso de substâncias proibidas, as quatro olimpíadas que ocorreram entre os anos de 1984 (Los Angeles) e 1996 (Atlanta) foram marcadas pelo alto índice de casos positivos para *doping*. Um dos casos mais conhecido e divulgado pela mídia foi o do atleta Benjamin S. Johnson, velocista jamaicano, naturalizado canadense, que em 1988 foi suspenso dos jogos Olímpicos de Seul, perdendo a sua medalha ao detectarem em sua urina a presença de estanozolol, uma substância de utilização proibida (CALFEE & FADALE, 2006).

A partir das Olimpíadas de 2000 (Sidnei) deu-se início a coleta de sangue para realização de exame *antidoping* em esportes aeróbios. Nas Olimpíadas de Atenas (2004), seguiu-se pela primeira vez, como parâmetro para o teste de *doping*, a lista de substâncias e métodos proibidos editada pela Agência Mundial Antidoping (AMA) (WADA, 2003).

O uso de esteróides anabolizantes tem aumentado 50% desde 1991, sendo que estes já representam mais de 50% dos casos positivos de *doping* (FINESCHI, RIEZZO, CENTINI, SILINGARDI, LICATA, BEDUSCHI & KARCH, 2007).

Recentemente, ALARANTA, ALARANTA, HOLMILA, PALMU, PIETILA & HELENIUS (2006) demonstraram que 90,3% dos atletas de elite participantes do estudo acreditam que é possível melhorar o desempenho esportivo através do uso de substâncias proibidas, sendo que a categoria dos esteróides anabólicos representa a substância mais efetiva para ocasionar esta melhora. Neste estudo os atletas foram divididos em categorias conforme o esporte praticado, e dentre os atletas que não acreditam na eficácia do uso de substâncias para melhorar o desempenho, 30,8% faziam parte da categoria de esportes que demandam habilidades motoras, enquanto que somente 2% faziam parte da categoria de esportes de *endurance*. Ainda neste estudo, pode-se observar que o risco de *doping* é maior entre atletas de categorias esportivas de velocidade e força seguida por atletas de *endurance* e de esportes coletivos, sendo a categoria de esportes que demandam habilidades motoras a que demonstra o menor risco de *doping*.

O uso indiscriminado de esteróides anabolizantes também vem fazendo parte da rotina de jovens escolares e praticantes de atividade física, principalmente em academias ou centros de práticas esportivas (DAL PIZZOL, BRANCO, CARVALHO, PASQUALOTTI, MACIEL & MIGOTT, 2006; WOOD, 2006). Portanto, o uso de esteróides anabolizantes não é mais exclusivo de atletas de elite. Nos Estados Unidos a incidência de uso destas substâncias entre jovens escolares com idade média de 18 anos é de 4% e é comparada a incidência de uso de cocaína (3,6%) e heroína (1,8%) (WOOD, 2006). Um estudo de EVANS (1997) demonstrou que dentre indivíduos que faziam treinamento de força e usavam anabolizantes, um total de 67% eram atletas recreacionais e 86% destes usuários alegaram também fazer uso de outras drogas ilícitas associadas ao esteróide anabolizante.

Em 2001, os medicamentos lideraram a lista de agentes causadores de intoxicações em seres humanos no Brasil, comportamento que vêm sendo observado desde 1996, de acordo com os registros do Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas, sendo que os anabolizantes e derivados anfetamínicos se destacam entre os medicamentos utilizados como drogas de abuso (NOTO, BAPTISTA, FARIA, NAPPO, GALURÓZ & CARLINI, 2003).

O aumento no consumo de esteróides anabolizantes entre jovens, em academias e escolas vem sendo demonstrado em alguns estudos realizados em diversos países, porém no Brasil estes estudos ainda são escassos. Em um estudo do uso não-médico de medicamentos psicoativos entre escolares no Sul do Brasil, 2,2% dos entrevistados declararam uso de anabolizantes, sendo que a maior prevalência ocorreu entre jovens do sexo masculino, com idade superior a 12 anos, igualmente dividido entre escolas da rede pública e particular e estes apresentavam defasagem escolar. Os mesmos ainda declararam que o aconselhamento para o uso da droga em sua maioria vinha por parte de amigos da academia de ginástica e a fonte de obtenção foi em 40% dos casos através da farmácia (DAL PIZZOL et al., 2006). Dentre outros resultados, este estudo demonstra a grande facilidade de compra destas substâncias, mesmo sem a presença de receita médica, o que aumenta a incidência de uso.

Alguns estudos demonstram que a melhora na aparência física é a principal motivação para o uso de esteróides anabolizantes entre praticantes de musculação (LOBO, NAPPO, SANCHEZ & CARLINI, 2003; SILVA & MORAES MOREAU, 2003). A insatisfação com o corpo e uma imagem corporal distorcida leva muitas vezes os indivíduos a procurarem métodos que produzam resultados com maior rapidez. O desejo de alcançar o “corpo ideal” muitas vezes se sobrepõe ao risco dos efeitos colaterais (IRIART & ANDRADE, 2002; LOBO, et al., 2003). Este achado comprova que o uso de esteróides anabolizantes já está disseminado em outros segmentos da população, além do atlético em que o uso era motivado, principalmente, pela melhora do desempenho em competições esportivas (FRANCO SILVA & MORAES MOREAU, 2003).

É de extrema importância destacar que em longo prazo, o risco de mortalidade entre usuários abusivos de esteróides anabolizantes é de aproximadamente quatro vezes maior do que em não-usuários (KAM & YARROW, 2005). Um estudo de FINESCHI et al. (2007) associou dois casos de morte súbita envolvendo fisiculturistas ao uso crônico de esteróides anabolizantes.

2.3 Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação dos esteróides anabólicos, até o momento, ainda parecem controversos. Basicamente, os esteróides anabolizantes são substâncias sintéticas similares à testosterona e através da modificação da estrutura química da testosterona é que ocorre a produção dos derivados sintéticos, os quais têm como objetivo tentar alcançar a maximização dos efeitos anabólicos e a minimizar os efeitos androgênicos. Os esteróides anabólicos podem ser incorporados a corrente sanguínea por administração oral ou injetada e difundem-se através da membrana plasmática.

Os esteróides anabolizantes de administração oral passam por um processo denominado 17 α -alquilação, no qual a molécula de testosterona é modificada e comumente um grupo metil (CH₃) ou etil (C₂H₅) é introduzido na posição C17 α . Desta maneira a 17 α -alquilação retarda a inativação hepática da testosterona e os produtos se tornam oralmente ativos e mais resistentes a este metabolismo. Embora esse processo preserve as propriedades ativas dos esteróides, ele traz como desvantagem uma grande sobrecarga ao fígado (SHAHIDI, 2001).

Os esteróides anabolizantes de administração injetável têm a sua molécula mais solúvel devido à esterificação do grupo 17-hydroxil. O tipo de ácido usado para acidificar este grupo determina a duração da ação anabólica. A substituição de um hidrogênio por um grupo metil resulta na formação de 19-nortestosterona (nandrolona) e a esterificação do grupo 17-hydroxil da nandrolona com ácido decanóico, um ácido graxo de cadeia longa, forma o decanoato de nandrolona, o qual é liberado na circulação vagarosamente e exerce sua atividade anabólica dentre 6 a 7 dias (SHAHIDI, 2001). A maior parte destas substâncias é dissolvida em óleo e são consideradas menos nocivas do que os anabolizantes de administração oral por não passarem pelo processo de alquilação, porém são mais deletérios para os rins (KAM & YARROW, 2005; NETO, 2002).

Os andrógenos exercem seus efeitos biológicos através de receptores intracelulares que estão presentes no trato reprodutivo bem como em muitos tecidos

não reprodutivos. Algumas ações dos andrógenos são mediadas por enzimas locais tais como a 5 α -redutase e a aromatase.

A testosterona, assim como alguns sintéticos podem sofrer um processo chamado aromatização, que se dá através da transformação de uma molécula de esteróide nos estrógenos estradiol e estrona através da enzima aromatase. Esta enzima catalisa a transformação da testosterona em estrógeno de forma irreversível. Este processo de aromatização é o responsável pelo efeito de ginecomastia em homens. Já a 5 α -redutase transforma a testosterona em dihidrotestosterona (DHT) de maneira irreversível. Esta enzima está presente somente no cérebro, tecido adiposo e órgãos sexuais masculinos. A DHT é um andrógeno mais potente porque se liga aos receptores de andrógeno com afinidade de 2 a 6 vezes maior que a testosterona, porém está presente no plasma em concentrações muito menores comparado com a testosterona. Neste caso a transformação metabólica é um mecanismo de amplificação do sinal androgênico, o que é necessário para manter o desenvolvimento normal dos tecidos dependentes de andrógenos, como por exemplo, a próstata. A DHT e a testosterona são os principais andrógenos endógenos.

Os andrógenos podem atuar diretamente em receptores específicos, sendo que, uma vez na circulação eles são transportados pela corrente sanguínea como mensageiros, na forma livre ou combinada às moléculas transportadoras, sendo que somente na sua forma livre difundem-se diretamente através da membrana plasmática de células alvo ligando-se a receptores protéicos intracelulares. Este processo de entrada na célula, por si só, gera maior produção de Adenosina Monofosfato cíclico (AMPc), aumentando o metabolismo celular (CELOTTI & CESI, 1992; HEBERT et al., 1984). Dentro da célula (citoplasma) a molécula de esteróide ligada ao receptor androgênico específico, migra para o núcleo celular onde inicia o processo de transcrição gênica e de transdução protéica, a qual modula as ações celulares dependentes de andrógeno (CELOTTI & CESI, 1992; HEBERT et al., 1984; SHAHIDI, 2001). A resposta em diferentes órgãos varia como resultado de diferentes concentrações de receptores celulares e da atividade da enzima 5 α -redutase produzindo DHT (KAM & YARROW, 2005; KUHN, 2002). Em indivíduos do sexo

masculino, a 5α -redutase está presente em quase todas as estruturas androgênio-dependentes, enquanto a aromatase tem sido demonstrada e caracterizada somente no cérebro e no tecido adiposo (MARTINI, 1982). No coração e na musculatura esquelética a atividade deste complexo enzimático parece ser muito baixa (MATSUMINE, HIRATO, TAMADA & YOSHIDA, 1986). Dentre todos os tecidos dependentes de andrógenos a musculatura é um dos poucos tecidos em que o processo de 5α -redução é muito baixo ou ausente. A presença da baixa atividade da enzima 5α -redutase na musculatura esquelética foi demonstrada por alguns autores (BARTSCH, KRIEG & VOIGT, 1980), sendo que MARTINI (1982) demonstrou, *in vitro*, que esta enzima é praticamente ausente na musculatura esquelética de ratos. Além disso, é possível que nos músculos (esquelético e cardíaco) ainda exista uma alta atividade da enzima 3α -hidroxisteróide desidrogenase convertendo DHT em 3α -diol, um componente que não se liga ao receptor androgênico. Conseqüentemente, nos músculos, a DHT intracelular é baixa, não somente pela baixa atividade da 5α -redutase, mas também porque a 3α -hidroxisteróide-desidrogenase promove a metabolização deste esteróide para 3α -diol, como mencionado anteriormente, sendo que o mesmo não pode ser convertido novamente a DHT. Esta característica metabólica, que distingue os músculos de outros tecidos andrógeno-dependentes, poderia explicar em parte a dissociação da ação anabólica e androgênica.

Em relação à existência de receptores, pode se observar a presença destes na musculatura esquelética e cardíaca, os quais possuem a mesma afinidade e características bioquímicas daqueles presentes nos órgãos reprodutores (CELOTTI & CESI, 1992). Porém, o número de receptores presentes nos músculos é muito menor do que os encontrados nos órgãos reprodutivos podendo variar de acordo com o músculo, sendo que esta característica também pode ser parcialmente responsável pela menor sensibilidade do músculo esquelético aos andrógenos (JANSSEN, BRINKMANN, BOERSMA & VAN DER KWAST, 1994). Além disso, os esteróides anabólicos sintéticos são de grupos heterogêneos com afinidades diferentes para o receptor de andrógeno. A testosterona tem uma razão anabólica/androgênica de 1 para 1, enquanto a razão para a nandrolona é de 10 para 1 e o estanozolol apresenta alta razão anabólica, sendo esta de 30 para 1.

Os esteróides anabolizantes podem promover efeitos tróficos diretamente através da sua ligação aos receptores de andrógeno promovendo um balanço nitrogenado positivo, ou seja, um aumento na razão de síntese protéica e diminuição na degradação destas proteínas (CELOTTI & CESI, 1992; GRIGGS, KINGSTON, JOZEFOWICZ, HERR, FORBES & HALLIDAY, 1989), porém os efeitos destas substâncias sob os receptores de andrógenos no músculo esquelético não é uniforme e depende da concentração destes receptores no músculo em questão (JANSSEN et al., 1994). A hipertrofia muscular esquelética pode ocorrer também através da ativação de células satélites, levando a um aumento no número de mionúcleos e aumentos no diâmetro da fibra (JOUBERT & TOBIN, 1989). A estimulação das células satélites levando ao aumento no número de núcleos da fibra muscular poderia também aumentar o número de receptores de andrógenos, pois os mesmos estão localizados nos mionúcleos, tornando assim o músculo mais suscetível aos compostos anabólicos. Um estudo de KADI, ERIKSSON, HOLMNER e THORNELL (1999) demonstrou aumento no número de receptores de andrógeno no músculo trapézio de levantadores de peso que faziam uso de esteróides anabolizantes, acompanhado por um aumento no número de mionúcleos por fibra.

Um potente e alternativo mecanismo de ação indireta dos esteróides anabolizantes ocorre através da inibição da função dos glicocorticóides, devido a competição dos esteróides pelos seus receptores (MAYER & ROSEN, 1975) preservando desta maneira a massa muscular e aumentando a retenção de glicogênio, porém ainda não existe um consenso sobre este mecanismo. Um estudo de ZHAO, BAUMAN, HUANG, CAPLAN e CARDOZO (2004) demonstrou que o esteróide anabólico oxandrolona é capaz de inibir os efeitos catabólicos dos glicocorticóides não por competir por seus receptores, mas através de uma interação entre os receptores de andrógenos e os receptores dos glicocorticóides, demonstrando assim que o mecanismo de ação parece depender do tipo de esteróide anabólico administrado (HICKSON, CZERWINSKI, FALDUTO & YOUNG, 1990).

Finalmente, os esteróides anabolizantes podem atuar através da promoção de efeitos psicológicos: diminuindo a sensação de fadiga durante os treinos, levando

o atleta a treinar com maior frequência e intensidade, além de diminuir o tempo de recuperação entre as sessões de treinamento (HEBERT et al., 1984). Portanto, as respostas às doses suprafisiológicas de esteróides anabolizantes podem ser mediadas por interação direta com receptores androgênicos ou não-androgênicos (WU, 1997).

2.4 Ação dos esteróides anabolizantes

O uso de esteróides anabolizantes promove uma série de efeitos em diferentes sistemas no nosso organismo. O uso dessas drogas destacou-se principalmente no meio esportivo, porque contribuem para o aumento de força muscular e diminuição de gordura corporal, sendo a ação trófica do hormônio exógeno mais pronunciada do que aquela observada pelos níveis normais de testosterona na circulação (CELOTTI & CESI, 1992). SINHA-HIKIM, ARTAZA, WOODHOUSE, GONZALEZ-CADAVID, SINGH, LEE, STORER, CASABURI, SHEN e BHASIN (2002), associaram o aumento na massa muscular a uma aumentada área de secção transversa tanto em fibras musculares tipo I como do tipo II devido ao uso de esteróides anabolizantes.

Os andrógenos são importantes determinantes da composição corporal. A testosterona induz aumento na massa livre de gordura e isso ocorre predominantemente devido a aumento na massa muscular esquelética. Dados da literatura mostram que somente a utilização da testosterona trouxe um grande ganho na massa muscular de braços (tríceps) e pernas (quadríceps), sendo que doses suprafisiológicas de testosterona especialmente quando administradas junto com o treinamento, aumentam ainda mais a massa livre de gordura e a força muscular (BHASIN, 2003).

A diminuição da quantidade de oxigênio cedida pelo sangue aos tecidos leva à produção renal de uma substância, a eritropoetina (EPO), que atua sobre a medula óssea levando ao aumento da produção de eritrócitos. Está bem estabelecido na literatura que os esteróides androgênicos estimulam a eritropoese, e isto se faz através do estímulo direto sobre as unidades ou células formadoras de

colônias eritróides da medula óssea, ou ainda, por ação indireta, através do estímulo à produção de EPO. A EPO atua sobre a eritropoese estimulando a proliferação e o amadurecimento das células indiferenciadas medulares, estimulando a síntese de hemoglobina e aumentando a taxa de reticulócitos no sangue. Um estudo de KURLING, KANKAANPÄÄ, ELLERMAA, KARILA e SEPPÄLÄ, (2005) demonstrou que a administração de doses suprafisiológicas do esteróide anabolizante decanoato de nandrolona em ratos Wistar induziu aumento na síntese de eritrócitos e na concentração de hemoglobina, o que está de acordo com estudos realizados anteriormente (SHAHIDI, 1973; WU, 1997), porém inexplicavelmente o número de reticulócitos foi diminuído em resposta ao uso de esteróides anabolizantes.

A função do eritrócito 2,3-difosfoglicerato (DPG), um fosfato orgânico presente somente nos eritrócitos é a de facilitar a liberação do oxigênio da hemoglobina para o tecido através da diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (SHAHIDI, 2001). MOLINARI e NERI (1978) demonstraram um significativo aumento na concentração de 2,3-DPG após a administração de uma única dose de 50mg de oximetolona para voluntários saudáveis. O aumento na concentração de 2,3-DPG pode ter um importante papel na melhora do desempenho esportivo em atletas que fazem uso de esteróides anabolizantes. Respostas metabólicas e endócrinas ao exercício de resistência foram avaliadas em atletas usuários ou não de esteróides anabolizantes e foi observada diminuição na concentração de lactato após 30 minutos de recuperação do exercício em atletas usuários de anabolizantes. Esta menor concentração de lactato observada neste grupo pode ser devido a maior disponibilidade de oxigênio fornecida por maior massa eritrocitária e/ou maior concentração de 2,3-DPG. Além disso, aumento nos níveis de hematócritos, concentração total de andrógeno e razão andrógeno/ cortisol antes, imediatamente após a realização das sessões de exercício e durante a recuperação foram observados no grupo de usuários de anabolizantes. Estes resultados podem explicar o menor nível subjetivo de fadiga muitas vezes relatada por estes atletas (ROZENEK, RAHE, KOHL, MARPLE, WILSON & STONE, 1990).

Apesar do fato dos esteróides anabolizantes parecer aumentar o desempenho físico e melhorar a composição corporal, estas doses excessivas podem trazer diversas alterações deletérias.

2.5 Efeitos adversos dos esteróides anabolizantes

A utilização de esteróides anabolizantes causa diversos efeitos em vários órgãos do sistema. Vários estudos vêm demonstrando os principais efeitos ocasionados pelo uso abusivo destas substâncias (CALFEE & FADALE, 2006; MARAVELIAS, DONA, STEFANIDOU & SPILIOPOULOS, 2005).

O sistema reprodutor sofre diversas alterações com o uso de esteróides anabolizantes. Em homens, o uso indiscriminado destas substâncias diminui os níveis dos hormônios luteinizante e folículo estimulante, os quais levam a diminuição da produção de testosterona endógena, da espermatogênese e atrofia testicular, podendo até causar infertilidade. A ginecomastia em homens é um efeito muito comum em usuários de anabolizantes e pode resultar da conversão de andrógenos para estradiol e estrona (MARAVELIAS et al., 2005; WAGNER, 1991). Porém em um estudo de TAKAHASHI, TATSUGI e KOHNO (2004) com ratos, a administração de esteróides anabólicos androgênicos provocou uma significativa elevação na testosterona, dihidrotestosterona e 17 α -estradiol, o que leva o autor a acreditar que as diferenças de resultado ocorrem devido a diferenças no sistema metabólico de esteróides anabólicos androgênicos entre ratos e humanos.

Em mulheres, o uso de anabolizantes está associado com anormalidades no ciclo menstrual e também com efeitos masculinizantes que incluem acne, engrossamento da voz, hipertrofia de clitóris, queda de cabelo, sendo que alguns destes efeitos androgênicos podem ser irreversíveis (ELLIOT & GOLDBERG, 2000).

Alteração da tolerância à glicose com aumentada resistência a insulina, bem como diminuição nos hormônios da tireóide foram registrados em levantadores de peso usuários de esteróide anabolizante, caracterizando também os seus efeitos sob o sistema endócrino (COHEN & HICKMAN, 1987; SHAHIDI, 2001).

O uso abusivo e continuado de esteróides anabolizantes pode causar disfunção hepática, a qual está comumente associada aos esteróides de administração oral, ou seja, os esteróides 17 α -alquilados. Elevados níveis das enzimas do fígado tais como aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e lactato desidrogenase são observadas em atletas que usam esteróides (MARAVELIAS et al., 2005). Outros efeitos de grande importância associados ao uso destas substâncias são tumores no fígado e aumentado risco de "*peliosis hepatis*", uma forma rara de hepatite, caracterizada pela formação de cistos repletos de sangue dentro do fígado, o qual pode ser fatal (DOURAKIS & TOLIS, 1998).

Particularmente em crianças e jovens, o uso de esteróides anabolizantes pode levar a um fechamento prematuro das epífises, conseqüentemente leva a antecipação do final da fase de crescimento, com redução do tamanho corporal definitivo (CALFEE & FADALE, 2006; MARAVELIAS et al., 2005).

Aumento no risco de rompimento de tendões e ligamentos, assim como danos às cartilagens das articulações e lesões ósseas devido ao aumento da força muscular que não são acompanhados por adaptações estruturais podem ocorrer devido ao treinamento físico muito intenso e a associação com o uso de anabolizantes (BATTISTA, COMBS & WARNE, 2003; MICHNA, 1987).

O risco de contrair doenças infecciosas tais como HIV (Human Immunodeficiency Vírus), hepatite B e C ocorrem através de preparações injetáveis, nas quais os usuários de esteróides anabolizantes fazem o uso indevido de seringas muitas vezes compartilhadas (RICH, DICKINSON, FELLER, PUGATCH & MYLONAKIS, 1999).

Usuários de esteróides podem experimentar diversas mudanças de comportamento, incluindo irritabilidade, agressividade, euforia, depressão, alterações de humor, entre outros. Um estudo de TAKAHASHI, TATSUGI e KOHNO (2004) com animais experimentais e o uso de doses supra-fisiológicas de esteróides anabolizantes demonstrou comportamento agressivo dos animais, sugerindo que os esteróides anabólicos podem ter efeitos sobre o Sistema Nervoso Central (SNC) induzindo comportamentos anormais.

Alterações no exame de eletroencefalograma similares as vistas com drogas estimulantes foram encontradas em usuários de esteróides anabolizantes (FRANKLE, EICHBERG & ZACHARIAH, 1988).

Outros efeitos adversos como atividades de alto risco, principalmente associando esteróides anabolizantes e indivíduos jovens podem ser observados, e uma destas principais práticas é o aumento do uso de outras substâncias ilícitas (MIDDLEMAN & DURANT, 1996).

Dentre os diversos prejuízos causados pelo uso indiscriminado de esteróides anabolizantes, o sistema cardiovascular é um dos mais afetados com os efeitos deletérios e especial atenção será dada a este sistema.

2.6 O sistema cardiovascular, o treinamento físico e o uso de esteróides anabolizantes

Dentre os numerosos estudos que documentam os efeitos tóxicos e hormonais dos esteróides anabolizantes, a atenção nestes anos vem sendo focalizada especialmente, para os efeitos cardiovasculares (URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN 2004). Diversas complicações cardíacas tais como insuficiência cardíaca, fibrilação ventricular, trombozes, infarto do miocárdio ou morte cardíaca súbita vêm sendo observadas em indivíduos atletas que fazem uso de esteróides anabolizantes (NIEMINEN, RAMO, VIITASALO, HEIKKILA, KARJALAINEN, MANTYSAARI & HEIKKILA, 1996; SULLIVAN, MARTINEZ, GENNIS & GALLAGHER, 1998; THIBLIN, LINDQUIST & RAJS, 2000). Um trabalho de FINESCHI et al. (2007) dá suporte à hipótese de que a combinação dos efeitos do treinamento físico de força de alta intensidade e o uso de esteróides anabolizantes pode ter pré-disposto dois jovens fisiculturistas à injúrias no miocárdio e subsequente morte súbita, os quais foram avaliados neste estudo.

Entretanto, as adaptações cardiovasculares ao exercício e as mudanças fisiológicas no miocárdio diferem das condições patológicas associadas com morte cardíaca súbita em atletas (PARSSINEN & SEPPALA, 2002). O remodelamento cardíaco induzido pelo exercício é considerado fisiológico e benéfico ao coração,

melhorando o metabolismo celular, a estrutura ventricular esquerda, o fluxo sanguíneo coronário e a função cardíaca (DOUGLAS, O' TOOLE, KATZ, GINSBURG, HILLER & LAIRD, 1997; FAGARD, 1996; MOORE, 1998; THOMAS, ZIMMERMAN, HANSEN, MARTIN & MCCORMICK, 2000).

O exercício físico dinâmico realizado de forma crônica mostra-se eficiente em proporcionar adaptações ao sistema cardiovascular (NISHIYASU, NAGASHIMA, NADEL & MACK, 2000; RUSSELL, MOTLAGH & ASHLEY, 2000). O principal parâmetro cardiovascular que sofre adaptação com esse tipo de treinamento físico é a frequência cardíaca (FC), observa-se uma queda após o treinamento físico, que ocorre tanto em humanos (KATONA, MCLEAN, DIGHTON & GUZ, 1982) como em animais (GEENEN, BUTTRICK & SCHEUER, 1988; MEDEIROS, OLIVEIRA, GIANOLLA, CASARINI, NEGRÃO & BRUM, 2004; NEGRÃO, MOREIRA, BRUM, DENADAI & KRIEGER, 1992; NEGRÃO & RONDON, 2001). A bradicardia de repouso tem sido utilizada como um marcador dos efeitos do treinamento físico aeróbio sobre o sistema cardiovascular. A hipertrofia ventricular fisiológica também ocorre como resultado do exercício isotônico realizado regularmente (MEDEIROS et al., 2004; PARSSINEN & SEPPALA, 2002).

2.6.1 Hipertrofia Cardíaca

O termo hipertrofia cardíaca refere-se ao aumento da massa ventricular. A hipertrofia cardíaca constitui um dos principais mecanismos de adaptação do miocárdio frente a sobrecargas crônicas de pressão ou volume impostas ao coração em determinadas condições. A hipertrofia cardíaca ocorre em condições patológicas tais como, a hipertensão arterial, infarto do miocárdio, hiperatividade simpática, ou ainda em resposta a condições fisiológicas devido à sobrecarga de trabalho imposta pelo exercício físico dinâmico e estático realizado de forma crônica (OLIVEIRA, ALVES, BRUM & KRIEGER, 2005). Estas hipertrofias apresentam características estruturais e funcionais diferentes e podem ser classificadas, de modo geral, como concêntricas ou excêntricas (WEBER & BRILLA, 1991).

Em estados patológicos, dois tipos de sobrecarga crônica podem levar à hipertrofia cardíaca de maneiras diferentes. Uma sobrecarga de volume, com aumento da pré-carga, como verificada na insuficiência aórtica ou mitral, levando a um aumento do diâmetro interno do ventrículo esquerdo e aumento proporcional da espessura da parede. Este tipo de adaptação é chamado de hipertrofia ventricular excêntrica. Uma sobrecarga de pressão, em decorrência do aumento da pós-carga, como verificada na estenose aórtica ou na hipertensão arterial, está associada ao espessamento da parede ventricular esquerda e diminuição da dimensão interna da cavidade ventricular, sendo esta denominada hipertrofia ventricular concêntrica (HEINEKE & MOLKENTIN, 2006).

Em condições fisiológicas, como exercício físico, dois tipos de sobrecarga intermitente podem levar à hipertrofia cardíaca de maneiras diferentes, porém desenvolvidas de forma simétrica no coração. No exercício estático ou isométrico que apresenta como conseqüência hemodinâmica ligeira elevação do débito cardíaco (DC), resultante do aumento da FC e grande elevação da pressão arterial (PA), ocorre uma sobrecarga de pressão no coração, que resulta em espessamento da parede ventricular esquerda sem diminuição da dimensão interna da cavidade desenvolvendo o que denominamos de hipertrofia ventricular concêntrica. Aumentos na pressão sistólica e diastólica ocorrem durante a realização de exercícios isométricos (MACDOUGALL, TUXEN, SALE, MOROZ & SUTTON, 1985). No exercício dinâmico, em que os atletas realizam exercícios isotônicos, os principais padrões hemodinâmicos são: aumentos na FC e no volume sistólico (VS), os dois componentes do DC. Portanto, a sobrecarga sobre o coração é predominantemente volumétrica levando ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular excêntrica (HEINEKE & MOLKENTIN, 2006; OLIVEIRA et al., 2005).

A maioria dos tipos de exercícios ou programas de treinamento físico consiste de uma associação entre exercício dinâmico e estático. Portanto, a hipertrofia fisiológica que ocorre normalmente é uma combinação de hipertrofia concêntrica e excêntrica, levando à hipertrofia cardíaca mista, como a observada em triatletas e também em ciclistas e corredores (CLAESSENS, CLAESSENS, BLOEMEN, CLAESSENS, VERBANCK, FAGARD & CLAESSENS, 1999; PLUIM,

ZWINDERMAN, VAN DER LAARSE & VAN DER WALL, 2000). Além disso, o grau de hipertrofia fisiológica que ocorre está relacionada com a intensidade e duração do exercício, assim como ao programa de treinamento físico, e está diretamente relacionada à capacidade aeróbia máxima (BLOMQUIST & SALTIN, 1983; MILLIKEN, STRAY-GUNDERSON & PESCHOCK, 1988). SCHAIBLE e SCHEURER (1979) mostraram que o aumento no fluxo coronário é proporcional ao grau de hipertrofia induzido pelo treinamento físico, resultante de um aumento do leito vascular coronário. Às vezes, a hipertrofia fisiológica desenvolvida pelos atletas de força de alto nível assemelha-se à hipertrofia patológica podendo ser incorretamente interpretada como tal.

O uso de esteróides anabólicos androgênicos também é normalmente relacionado com as influências sobre a resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo. Diversos trabalhos citam a hipertrofia e o remodelamento cardíaco como resultado do uso de anabolizantes (DE PICCOLI, GIODA, BENETTIN, SARTORI & PICCOLO, 1991; URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN, 2004). DICKERMAN, SCHALLER e MCCONATHY (1998), avaliando atletas de elite levantadores de peso, verificaram que os indivíduos usuários de esteróides anabolizantes apresentaram maior aumento da parede ventricular esquerda do que os atletas que não faziam uso destas substâncias, ou seja, o uso de esteróides potencializou o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. Além disso, um estudo bem delineado, onde atletas de força foram submetidos a exame ecocardiográfico, demonstrou que os atletas que faziam uso de esteróides anabolizantes apresentavam maior massa cardíaca, maior razão parede ventricular/ diâmetro interno do ventrículo, maior espessura do septo intraventricular e disfunção diastólica parcial, quando comparados aos atletas que não usavam esteróides anabolizantes (URHAUSEN, HOLPES & KINDERMANN, 1989). Um outro estudo do mesmo autor demonstra que os efeitos dos anabolizantes sobre a massa muscular do ventrículo esquerdo não são reversíveis, pois mesmo após um ano da descontinuação do uso os mesmos resultados podiam ser observados (URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN 2004). Em contraposição, THOMPSON, SADANIANTZ, CULLINANE, BODZIONY, CATLIN, TOREK-BOTH e DOUGLAS (1992), analisando doze indivíduos levantadores de peso, que utilizavam

esteróides anabolizantes, verificaram que o uso destas drogas não estava associado com hipertrofia ventricular ou disfunção sistólica ou diastólica.

A presença da hipertrofia ventricular esquerda em indivíduos usuários de esteróides anabolizantes já é por si só um fator de risco para mortalidade cardiovascular, porém quando ocorre à associação deste fator com a hipertensão e a dislipidemia, bem como influências da coagulação e agregação plaquetária, o risco torna-se bastante aumentado. Porém em muitos casos em que ocorreu infarto, percebeu-se que não há evidências de trombose coronariana ou aterosclerose, levando a hipótese de que o esteróide anabolizante pode induzir a um vasoespasmó coronário em indivíduos susceptíveis (PARSSINEN & SEPPALA, 2002).

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da hipertrofia cardíaca ainda são muito discutidos na literatura, porém estímulos tais como, uma sobrecarga de volume ou pressão sobre o miocárdio e fatores neuro-humorais, podem ativar fatores de transcrição, através da ativação de uma cascata de eventos bioquímicos intracelulares, os quais se ligam na região promotora de um determinado gene, levando ao aumento na expressão do RNAm (ácido ribonucleico) deste gene. O aumento da expressão de determinados genes associados a melhor eficiência e capacidade translacional podem determinar uma maior síntese proteica levando ao desenvolvimento da hipertrofia cardíaca (OLIVEIRA e KRIEGER, 2002).

2.6.2 Colágeno cardíaco

Importantes estudos têm verificado a participação do colágeno cardíaco, o maior componente da matrix extracelular, e sua influência nas propriedades funcionais do coração (IIMOTO, COVELL & HARPER, 1988). Já é bem documentado que um aumento na concentração de colágeno ocorre como remodelamento da matrix extracelular no ventrículo esquerdo em conseqüência do processo natural da idade (EGHBALI, ROBINSON, SEITER & BLUMENFELD, 1989), bem como em resposta a várias patologias que resultam em hipertrofia de câmara, como por exemplo, a hipertensão arterial (BURGESS, BUGGY, PRICE, ABEL, TERRACIO, SAMAREL & BORG, 1996), onde a sobrecarga de pressão causa hipertrofia do

miocárdio, alterações vasculares coronárias e aumentos na deposição de colágeno intersticial e perivascular (ISOYAMA, ITO, SATOH & TAKISHIMA, 1992). Porém, alterações nas concentrações de colágeno no coração de ratos jovens treinados não foram encontradas (TOMANEK, TAUNTON & LISKOP, 1972). MEDUGORAC e JACOB (1983) notaram que, a hipertrofia ventricular esquerda induzida por treinamento de natação em ratos não alterou a proporção de colágeno tipo III encontrada no ventrículo esquerdo.

São diversos os trabalhos que vêm demonstrando a eficiência do exercício em reverter às modificações de colágeno no processo de envelhecimento em ratos idosos, porém sem observar alterações deste colágeno no coração de ratos jovens treinados (THOMAS, MCCORMICK, ZIMMERMAN, VLADAMUDI & GOSSELIN, 1992; THOMAS et al., 2000; THOMAS, COTTER, LI, MCCORMICK & GOSSELI, 2001). Em contraste com estes dados, MASUMURA, FURUI, HARA, TAKAHASHI, AGAWA e WATANABE (1983) notaram que um treinamento de 12 semanas de corrida em esteira, para ratos com 4 – 5 semanas de idade resultou em uma pequena, porém significativa redução na concentração de colágeno nos ventrículos direito e esquerdo em comparação aos ratos sedentários.

Entretanto, pouco se sabe sobre as modificações no metabolismo do colágeno com o uso de esteróides anabolizantes e sua associação com o exercício físico, já que nesta situação também ocorre o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca ventricular. Uma maior deposição de colágeno cardíaco, verificado por uma maior quantidade de hidroxiprolina foi observado em estudo do nosso laboratório (ROCHA, 2005) realizado em ratos treinados por natação e tratados com doses suprafisiológicas do esteróide anabolizante decanoato de nandrolona, demonstrando que o esteróide poderia estar agindo sobre os fibroblastos cardíacos. Além disso, também foram observadas áreas específicas no coração na qual foi encontrada maior deposição de colágeno, sendo que este tipo de fibrose tem características reparativas, sendo formado em situações de morte celular em áreas de microinfartos. Este dado vem de encontro com o estudo realizado por ZAUGG, JAMALI, LUCCHINETTI, XU, ALAM, SHAFIG e SIDDIQUI (2001), onde os autores

demonstraram que os esteróides anabolizantes induziram a uma morte celular apoptótica de maneira dose-dependente.

2.6.3 Função cardíaca e controle do sistema cardiovascular

Estudos demonstram que o desempenho da função cardíaca é prejudicado em usuários de esteróides anabolizantes. Uma redução na complacência ventricular esquerda foi observada em ratos com a administração crônica de decanoato de nandrolona (TRIFUNOVIC, NORTON, DUFFIELD, AVRAAM & WOODIWISS, 1995). NOTTIN, NGUYEN, TERBAH e OBERT (2006), concluíram que o uso de anabolizantes associado ao treinamento de força em atletas levou a redução na função diastólica do ventrículo esquerdo.

Dados do nosso laboratório corroboram com os resultados encontrados por outros estudos em relação a disfunção ventricular encontrada com o uso de esteróides anabolizantes. ROCHA (2005) demonstrou que o treinamento físico aeróbico, em ratos, foi eficaz em melhorar o inotropismo cardíaco e a função diastólica do ventrículo esquerdo, sendo que os efeitos benéficos do treinamento físico foram perdidos com o uso de esteróides anabolizantes, uma vez que foi observado queda da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, queda do inotropismo e do relaxamento cardíaco neste grupo, caracterizando desta maneira um estado patológico.

Alterações no controle reflexo e tônico no sistema cardiovascular foram demonstradas em animais tratados cronicamente com o esteróide anabólico estanozolol, detectando-se a presença de hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca e alterações no controle barorreflexo da frequência cardíaca destes animais (BEUTEL, BERGARMASCHI & CAMPOS, 2005). Outros efeitos adversos associados ao uso de esteróides anabolizantes são prejuízos do controle parassimpático e ainda uma tendência de superestimulação do sistema nervoso simpático em ratos que receberam administração crônica de nandrolona (PEREIRA-JUNIOR, CHAVES, COSTA E SOUSA, MASUDA, DE CARVALHO & NASCIMENTO, 2006). A maior tolerância cardíaca a eventos isquêmicos que ocorre em função do treinamento físico aeróbico foi prejudicada em ratos que fizeram uso de esteróides anabolizantes (DU

TOIT et al., 2005), além de menor proteção cardíaca oferecida a estes animais, devido à redução na atividade de enzimas antioxidantes (CHAVES, PEREIRA-JUNIOR, FORTUNATO, MASUDA, DE CARVALHO, DE CARVALHO, OLIVEIRA & NASCIMENTO, 2006).

2.6.4 Fatores de risco cardiovascular

A prática regular de exercício físico reduz o risco de mortalidade cardiovascular, exercendo efeitos benéficos sobre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, risco de trombose, disfunção endotelial e perfil lipídico (SHEPHARD e BALADY, 1999).

A hipertensão arterial é síndrome multicausal e multifatorial caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados e normalmente associados a distúrbios metabólicos, hormonais e hipertrofias cardíaca e vascular. O treinamento físico aeróbio exerce um papel protetor ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo que a inatividade física está associada com maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial. Dessa forma o exercício físico vem sendo considerado um importante coadjuvante na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial (BRUM, RONDON, SILVA e KRIEGER, 2005).

Diversos autores já demonstraram que o treinamento físico dinâmico é capaz de reduzir a PA tanto em indivíduos hipertensos (HAGBERG, PARK & BROWN, 2000), quanto em ratos geneticamente hipertensos (SILVA, BRUM, NEGRÃO & KRIEGER, 1997; VERAS-SILVA, MATTOS, GAVA, BRUM, NEGRÃO & KRIEGER, 1997). Em contrapartida, o uso de esteróides anabolizantes pode levar a hipertensão arterial. O estudo de GROLLMAN, HARRISON e WILLIAMS JUNIOR. (1940) foi o primeiro a demonstrar que animais tratados com testosterona desenvolviam hipertensão. Entretanto, os dados são ainda muito controversos. O desenvolvimento da hipertensão arterial pode ser observado em ratos tratados com estanozolol, tanto em baixas doses (5mg/ Kg/ semana) quanto em altas doses (20mg/ Kg/ semana), embora ambas sejam doses suprafisiológicas (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS, 2005). Em atletas, URHAUSEN, ALBERS e

KINDERMANN (2004) demonstraram que a pressão sistólica de fisiculturistas e levantadores de peso que faziam uso de esteróides anabolizantes apresentava-se aumentada em relação aos atletas não usuários. Porém o mesmo resultado não foi observado por NOTTIN et al. (2006), onde fisiculturistas usuários de esteróides anabolizantes não apresentaram diferenças na pressão arterial sistólica ou diastólica quando comparados aos atletas não usuários ou ainda aos indivíduos sedentários. Estas discrepâncias provavelmente refletem o uso de diferentes drogas, dosagens e ciclos de ingestão dos esteróides anabolizantes.

O efeito benéfico do exercício crônico regular na concentração de lípides plasmáticos e no perfil de lipoproteínas tem sido bem definido nos últimos anos. A magnitude dos efeitos sobre o metabolismo de lípides está associada diretamente à intensidade e à frequência da atividade física. Já é bem descrito na literatura que o exercício físico é capaz de reduzir a oxidação da LDL (lipoproteína de baixa densidade) (LIU, BERGHOLM, MAKIMATTILA, LAHDENPERA, VALKONEN, HILDEN, YKI-JARVINEN & TASKINEN, 1999), possivelmente por reduzir a concentração plasmática da subfração de LDL tanto após o treinamento físico (HOUMARD, BRUNO, BRUNER, McCAMMON, ISRAEL & BARAKAT, 1999), como após uma única sessão de exercício físico (BAUMSTARK, FREY & BERG, 1993). Além disso, pode-se verificar que em atletas a remoção plasmática das LDLs ocorre mais rapidamente do que em indivíduos sedentários, portanto, o exercício provavelmente aumenta o número de receptores que retiram a LDL do plasma, e o tempo de circulação mais curto da lipoproteína resulta em menor exposição aos processos oxidativos (NUNES, VINAGRE & MARANHÃO, 2005). Importantes modificações sobre os níveis e composição química das frações e subfrações da HDL (lipoproteína de alta densidade) também são observadas como efeito do exercício físico, sendo que na maioria das vezes, o aumento dos níveis de HDL-c (HDL colesterol) é diretamente proporcional à energia despendida e inversamente proporcional aos níveis basais de HDL-c (KOKKINOS, HOLLAND, NARAYAN, COLLERAN, DOTSON & PAPADEMETRIOU, 1995). Aumentos na atividade da lipase lipoprotéica (LLP) também já foram observados com o exercício (HASKELL, 1984). Este aumento acelera o metabolismo dos quilomícrons e das VLDLs

(lipoproteínas de muito baixa densidade) que são lipoproteínas ricas em triglicérides (NUNES, VINAGRE & MARANHÃO, 2005).

Com relação aos exercícios de força e as alterações lipoprotéicas, poucos são os trabalhos científicos que fazem essa relação. Estudos que observaram efeitos benéficos deste tipo de exercício apresentam limitações metodológicas, como a falta de controle na dieta dos indivíduos e os trabalhos que controlam as limitações não têm observado melhoras no perfil lipídico com esse tipo de treinamento (FERGUSON, ALDERSON, TROST, ESSIG, BURKE & DURSTINE, 1998; NUNES, VINAGRE & MARANHÃO, 2005).

Quando falamos de esteróides anabolizantes, alguns autores sugerem que complicações tais como a aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio (IAM) em usuários destas substâncias, podem ocorrer devido a alterações no metabolismo de lipoproteínas (HARTGENS, RIETJENS, KEIZER, KUIPERS & WOLFFENBUTTEL, 2004; KUIPERS, WIJNEN, HARTGENS & WILLEMS, 1991). Um estudo com fisiculturistas demonstrou através de ultra-som que o consumo de esteróides anabolizantes, por estes atletas, levou a uma disfunção endotelial e alteração do perfil lipídico, por diminuir os níveis de HDL-c, podendo aumentar os riscos de aterosclerose (EBENBICHLER, STURM, GANZER, BODNER, MANGWETH, RITSCH, SANDHOFER, LECHLEITNER, FOGER & PATSCH, 2001). Aumentos nas concentrações plasmáticas de LDL foram observados em ratos submetidos a treinamento físico anaeróbio e tratados com nandrolona, podendo diminuir o relaxamento dependente do endotélio e a ativação da guanilato ciclase (CUNHA, MOURA, BERNARDES, TANNO & MARCONDES, 2005), diminuindo assim a produção de Guanosina Monofosfato cíclico (GMPc) e ocasionando um menor relaxamento do músculo liso vascular.

O uso prolongado de esteróides anabolizantes pode estimular a agregação plaquetária (FERRER, ENCABO, MARIN & BALFAGON, 1994) e aumentar a atividade da lipase triglicéridica hepática (HTGL). O aumento na atividade desta enzima pode estar correlacionado com a diminuição nos níveis plasmáticos de HDL (GLAZER, 1991), ou ainda, com aumento nas concentrações plasmáticas de LDL como resultado do aumentado catabolismo das VLDL, podendo potencializar a

aterosclerose (BALDO-ENZI, GIADA, ZULIANI, BARONI, VITALE, ENZI, MAGNANINI & FELLIN, 1990). A facilitação da formação de trombo pelo uso de esteróides anabolizantes pode estar, portanto, associada a aumentos na agregação plaquetária, ou ainda, a aumentos de fatores pré-coagulantes (SADER, GRIFFITHS, MCCREDIE, HANDELSMAN & CELERMAJER, 2001).

A presença de inflamações no miocárdio e pericárdio de ratos também foi observada com o uso de esteróides anabolizantes, sendo que esta poderia ser a causa de arritmias fatais que ocorrem em atletas usuários destas substâncias (TAKAHASHI, TATSUGI & KOHNO, 2004).

2.6.5 Perfusão miocárdica

Para um bom funcionamento do sistema cardiovascular é necessário que o coração esteja recebendo suprimento adequado. O fornecimento de oxigênio para o músculo cardíaco é dependente do fluxo sangüíneo e da extração de oxigênio. Em condições normais de repouso, o coração extrai aproximadamente 75% do oxigênio oferecido através do fluxo sangüíneo restando uma margem pequena de aumento nesta extração de oxigênio e durante o exercício físico, para que a necessidade miocárdica de oxigênio seja atendida, o fluxo coronariano precisa aumentar de 4 a 6 vezes (FRANCO & MATOS, 2005; TUNE, RICHMOND, GORMAN & FEIGL, 2002).

Resultados de estudos recentes têm demonstrado que o treinamento físico provoca melhora na perfusão miocárdica e entre os componentes envolvidos nesta melhora podemos citar a função endotelial. O aumento da pressão transmural do vaso (shear stress) pode aumentar a produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, o fluxo sangüíneo vascular. Este mecanismo de vasodilatação, mediada pela ação endotelial, tem sido apontada como uma das principais adaptações vasculares promovidas pelo treinamento físico (FRANCO & MATOS, 2005). Maior disponibilidade de óxido nítrico pode ocorrer devido ao aumento na expressão de enzimas antioxidantes e na expressão da enzima óxido nítrico sintase (FUKAI, SIEGFRIED, USHIO-FUKAI, CHENG, KOJDA & HARRISON, 2000).

Diferentemente dos resultados observados com o treinamento físico, o uso de esteróides anabolizantes pode prejudicar a função vascular. Um estudo realizado por FERRER et al., (1994) demonstrou que os prejuízos observados na função vascular de coelhos que foram tratados com o esteróide anabólico nandrolona provavelmente ocorreu devido ao menor relaxamento da aorta torácica destes animais, causado pela inibição da guanilato ciclase e conseqüente diminuição da produção de óxido nítrico endotelial. Um estudo de EBENBICHLER et al. (2001) observou que em fisiculturistas usuários de esteróides anabolizantes, o percentual de alteração no diâmetro da artéria braquial após uma hiperemia reativa estava diminuído quando comparado a atletas controle, caracterizando uma disfunção endotelial. Além disso, maior rigidez aórtica foi demonstrada em atletas que fazem o uso de esteróides anabolizantes (KASIKCIOGLU, OFLAZ, ARSLAN, TOPCU, KASIKCIOGLU, UMMAN, BUGRA & KAYSERILIOGLU, 2007) e prejuízos na reatividade vascular não dependente do endotélio, também foram observados em fisiculturistas usuários de anabolizantes, sendo este um efeito reversível após a descontinuidade do uso destas substâncias (LANE, GRACE, SMITH, MORRIS, COCKCROFT, SCANLON & DAVIES, 2006).

Outro mecanismo que poderia corroborar com uma melhor perfusão miocárdica é a angiogênese. A angiogênese é o processo de formação de novos vasos sangüíneos a partir de vasos preexistentes, primariamente na microvasculatura. No indivíduo adulto saudável, as células endoteliais que revestem o lúmen dos vasos sangüíneos encontram-se quiescentes, isto é, apresentam atividade mitogênica próxima a zero, portanto neoformação vascular é virtualmente ausente (SANTOS, DOS SANTOS & ANDRADE, 1999). A densidade capilar cardíaca pode variar de acordo com as diversas espécies estudadas e a resposta à realização de exercício também. Poderia-se esperar que o exercício, se realizado vigorosamente por um longo tempo poderia resultar em aumento na densidade capilar. Surpreendentemente, isto acontece somente em uma pequena variedade de animais e mais comumente quando jovens (HUDLICKA, BROWN & EGGINTON, 1992).

Estas divergências podem ser demonstradas nos estudos a seguir, onde aumento na densidade capilar cardíaca foi descrita em ratos jovens treinados em esteira, porém a mesma resposta não foi observada em ratos adultos (TOMANEK, 1970), enquanto que com treinamento por natação, proliferação capilar foi demonstrada em ratos jovens e adultos, porém também não foi observada em ratos idosos (UNGE, CARLSSON, LJUNGQVIST, TORNLING & ADOLFSSON, 1979). Em contraste com estes resultados, diminuída densidade capilar, com nenhuma alteração na razão capilar/ fibra foi encontrada em cobaias treinadas em esteira (HAKKILA, 1955). Nenhuma proliferação dos capilares cardíacos foi encontrada em humanos saudáveis, ratos idosos ou animais de grande porte (HUDLICKA, BROWN & EGGINTON, 1992), porém a formação de novos vasos colaterais pode ocorrer como resposta ao exercício físico quando em condições patológicas, como sugeridas por GUNNING, WALKER, EASTICK, BOMANJI, ELL e WALKER (2002), no qual pacientes infartados submetidos a um programa de exercício físico por 6 semanas, demonstraram melhora na perfusão miocárdica.

Em estudos com animais experimentais, TAGARAKIS, BLOCH, HARTMANN, HOLLMANN e ADDICKS. (2000b) analisando a influência combinada de esteróides anabolizantes e exercício físico em camundongos, sobre o diâmetro dos miócitos, número de capilares em volta de um miócito, densidade capilar e distância intercapilar, observaram que o exercício físico isolado causou aumento da densidade capilar, encurtou a distância intercapilar e induziu aumento do número de capilares em volta de um simples miócito, em contraste, a associação de esteróide anabolizante com exercício físico induziu hipertrofia moderada dos miócitos cardíacos e prejudicou a adaptação microvascular cardíaca induzida pelo treinamento físico. Em outro estudo similar, com propionato de testosterona, TAGARAKIS et al. (2000a), verificou que esta substância foi capaz de inibir o aumento da capilarização induzida pelo exercício e induzir moderada hipertrofia dos miócitos. Dessa forma o prejuízo microvascular poderia trazer um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio ao miocárdio principalmente durante o exercício físico.

2.6.5.1 Fatores metabólicos: a adenosina como reguladora local do fluxo sanguíneo coronário

Há uma relação estreita entre o consumo de oxigênio pelo miocárdio e o fluxo sanguíneo coronário. Sugere-se que com o aumento do gasto energético pelo coração, haja um aumento proporcional da produção de substâncias ou metabólitos responsáveis pela vasodilatação coronária. Dois mecanismos podem explicar o controle metabólico do fluxo sanguíneo coronário, o desbalanço entre a demanda e o suprimento de substâncias essenciais para o metabolismo, como exemplo o oxigênio (O_2), ou ainda, o desbalanço entre a produção e o catabolismo de substâncias derivadas do metabolismo, como exemplo o gás carbônico (CO_2) e a adenosina. A adenosina é um potente vasodilatador, sendo considerada um mediador importante para a resposta vasodilatadora durante situações de aumento de demanda energética para o coração (FRANCHINI & BRUM, 1999).

O papel local da adenosina no sistema cardiovascular se torna evidente devido a demonstração de que a mesma é sintetizada por fibroblastos vasculares (JACKSON, KOHLER, MI, DUBEY, TOFOVIC, CARCILLO & JONES, 1996) e cardíacos (DUBEY, GILLESPIE, MI & JACKSON, 1997), cardiomiócitos (MEGHI, HOLMQUIST & NEWBY, 1985), ambas células endoteliais cardíaca (MULLANE & BULLOUGH, 1995) e vascular (DEUSSEN, MOSER & SCHRADER, 1986), além de células do músculo liso vascular (DUBEY, MI, GILLESPIE & JACKSON, 1996). A demanda extracelular de adenosina depende da biosíntese e do catabolismo desta substância, além de alterações no seu transporte (DUBEY, MI, GILLESPIE & JACKSON, 2001).

A adenosina pode ser sintetizada de quatro maneiras: através de defosforilações seqüenciais intracelulares do ATP (adenosina tri-fosfato) para adenosina (SCHRADER, 1991), através da conversão extracelular do ATP para adenosina mediada por ectoenzimas (GORDON, 1986), através da transmetilação mediada pela hidrólise de S-adenosil-L-homocisteína para L-homocisteína e adenosina (LLOYD, DEUSSEN, WUPPERMANN & SCHRADER, 1988) ou ainda, pela saída do AMPc para a superfície celular, seguido da conversão do AMPc para

AMP (adenosina mono-fosfato) por uma ectofosfodiesterase e a conversão de AMP para adenosina por uma ecto-5' nucleotidase (DUBEY et al., 1996).

Os nucleotídeos da adenina são liberados no espaço extracelular, a partir de uma variedade de células em resposta a estímulos ativadores e também pelo rompimento de células durante a injúria de tecidos ou morte celular. O ATP e outros nucleotídeos não atravessam livremente as membranas celulares, provavelmente para assegurar a conservação desta molécula em processos essenciais às funções intracelulares, porém podem sair ou entrar na célula via um sistema de transporte mediado por "carrier". O ATP citoplasmático pode ser liberado em quantidades significativas, sem que haja perda morfofuncional da célula. A concentração local destes nucleotídeos dependerá da quantidade liberada, do efeito de diluição no espaço extracelular e da capacidade de enzimas catabólicas, especialmente ectonucleases. Uma vez liberados, estes nucleotídeos podem interagir com receptores purinérgicos (P2) antes de sua rápida degradação até adenosina por um conjunto de ectonucleotidasas (DUBEY et al., 1996; ZIMMERMANN, 2000).

Podemos dizer então, que ocorre a liberação ativa de nucleotídeos no espaço extracelular e estes nucleotídeos são hidrolisados por uma cascata extracelular de enzimas responsáveis pela remoção de nucleotídeos da adenina neste espaço e que são de maneira geral denominadas de ectonucleotidasas. Os nucleosídeos podem ser re-utilizados para ressíntese, ou ainda, o produto da hidrólise pode iniciar uma função adicional mediada por receptor. Existe, portanto, uma família de ecto-enzimas capazes de hidrolisar ATP e outros nucleotídeos. As ecto-nucleotidasas incluem membros da família de E-NTPDase (ecto-nucleosídeo trifosfato difosfohidrolase), E-NPP (ecto-nucleotídeo pirofosfatase fosfodiesterase) e ecto-5' nucleotidase. A atividade catalítica máxima destas enzimas está adaptada ao ambiente extracelular e requer a presença de cátions divalentes tais como o cálcio e o magnésio e um pH alcalino (ZIMMERMANN, 2000).

Os membros da família E-NTPDase podem hidrolisar nucleosídeos 5'-trifosfato e nucleosídeos 5'-difosfato, enquanto que a Ecto-5'-nucleotidase catalisa o passo final da degradação de nucleotídeos extracelular, através da hidrólise de nucleosídeo 5'-monofosfato para o respectivo nucleosídeo e fosfato (Pi). A Ecto-

5'-nucleotidase é a enzima responsável pela maior formação de adenosina extracelular através da liberação dos nucleotídeos de adenina (HELLSTEN, 1999; JACOBS, OOSTERHOF & VEERKAMP, 1988; ZIMMERMANN, 2000).

No coração temos a ação de uma ATP-difosfoidrolase (MENEZES DE OLIVEIRA, OLIVEIRA BATTASTINI, MEIRELLES, MENEZES MOREIRA, DUTRA DIAS & FREITAS SARKIS, 1997), que hidrolisa ATP e ADP até AMP e de uma ecto-5'-nucleotidase (NAITO & LOWENSTEIN, 1985; MENEZES DE OLIVEIRA et al., 1997) que está presente na superfície externa da maioria das células e que metaboliza AMP até adenosina. No músculo esquelético, a liberação de adenosina se dá em resposta a contração (HELLSTEN, MACLEAN, RADEGRAN, SALTIN & BANGSBO, 1998), através de células musculares (HELLSTEN & FRANDSEN, 1997), endoteliais (DEUSSEN, MOSER, SCHRADER, 1986) ou nervosas (CUNHA & SEBASTIÃO, 1993).

A adenosina, como já descrito anteriormente, tem sido geralmente considerada um importante modulador local de muitos processos fisiológicos no coração. Segundo OPIE (1992) este nucleosídeo aumenta o suprimento de oxigênio cardíaco por aumentar o fluxo coronário. Diversos outros trabalhos também relacionam a adenosina a várias funções:

- Induz uma potente ação vasodilatadora nos vasos coronários de resistência (BERNE, 1980; SCHRADER, 1990) e em leitos vasculares do músculo esquelético (RADEGRAN & HELLSTEN, 2000);
- Inibe os efeitos metabólicos e hemodinâmicos da estimulação α -adrenérgica por mecanismos pré e pós sinápticos (FREDHOLM & DUNWIDDIE, 1988);
- Reduz a FC por inibir a geração e a condução do impulso nos nós sinusal e átrio-ventricular (SCHRADER, 1990);
- Inibe a agregação de plaquetas (KITAKAZE, HORI, SATO, TAKASHIMA, INOUE, KITABATAKE & KAMADA, 1991; SCHRADER, 1990) e previne a adesão de neutrófilos em células endoteliais cardíacas e vasculares (CRONSTEIN, LEVIN, BELANOFF, WEISSMANN e HIRSCHHORN, 1986; CRONSTEIN, 1994);

- Estimula a liberação de óxido nítrico de células endoteliais vasculares (VIALS & BURNSTOCK, 1993);
- Ativa o sistema de defesa antioxidante celular (MAGGIRWAR, DHANRAJ, SOMANI e RAMKUMAR, 1994);
- Bloqueia a síntese de fatores mitogênicos tais como a angiotensina II e a norepinefrina por inibir a liberação de renina (JACKSON, 1991).

Um maior dispêndio de energia costuma exigir ajustes rápidos no fluxo sangüíneo, que afetam todo o sistema cardiovascular, como por exemplo, ocorre durante o exercício e diversos trabalhos vem demonstrando uma participação da adenosina e um aumento da atividade das ectonucleotidases nesta vasodilatação que ocorre durante o exercício. LANGFORT, CZARNOWSKI, PILIS, WOJCIK e GÓRSKI (1996) demonstraram que ambos os treinamentos crônicos de resistência e velocidade em esteira resultam em aumento na atividade da enzima ecto-5'-nucleotidase no ventrículo esquerdo de ratos. Resultados parecidos já haviam sido demonstrados por PIERCE, SEKHON, MENG e MADDAFORD (1989) com o treinamento de natação em ratos, onde significante aumento da atividade da mesma enzima e aumentos na liberação de adenosina no músculo esquelético e no miocárdio, possivelmente associadas ao aumento da atividade enzimática foi constatado, levando a maior vasodilatação e podendo assim influenciar no fluxo sangüíneo para o miocárdio. Segundo WEICKER, HAGELOCH, LUO, MULLER, WERLE e SEHLING (1990) o treinamento com natação é capaz de aumentar os níveis de ADP e ATP no coração e músculo esquelético.

Embora o papel da adenosina na regulação do fluxo sangüíneo, seja ele para o coração ou para o músculo esquelético, e o possível prevalectimento desta via como reguladora do fluxo sangüíneo durante o exercício já estejam sendo muito estudadas, não se tem conhecimento sobre os efeitos dos esteróides anabolizantes sobre a hidrólise extracelular dos nucleotídeos de adenina e a formação de adenosina. Concluindo que o treinamento físico aeróbio é capaz de melhorar a perfusão miocárdica devido a diversas adaptações e sendo a adenosina um dos importantes moduladores locais fisiológicos, o qual pode levar a aumentos no fluxo

sangüíneo, é necessário avaliar as vias de formação da adenosina com o uso de esteróides anabolizantes e observar se existem alterações nas respostas encontradas como efeito de treinamento físico, quando ocorre a associação destas práticas.

Resumindo os tópicos discutidos anteriormente, alterações fisiológicas estruturais e funcionais na musculatura cardíaca são observadas como resposta ao treinamento físico, as quais levam à diminuição dos fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entretanto, o uso indiscriminado de esteróides anabolizantes pode induzir alterações patológicas neste sistema e diferentemente do treinamento físico, esta prática pode contribuir para o aumento destes fatores, expondo seus usuários a riscos de saúde.

3 JUSTIFICATIVA

A utilização de drogas, como os esteróides anabolizantes, vem se tornando um problema crescente, seja no meio esportivo ou não. Com a finalidade de obter melhor desempenho físico ou simplesmente melhor aparência física, indivíduos buscam métodos que produzam resultados com maior rapidez, porém muitas vezes sem preocuparem-se com os possíveis efeitos colaterais.

Uma vez que o uso de recursos ergogênicos como os esteróides anabolizantes apresenta-se disseminado em outros segmentos da população, além do meio atlético, é importante conhecer os possíveis efeitos colaterais causados pelo uso indevido destes recursos quando associados a outros tipos de exercício físico, que não somente os de força, mas também o exercício aeróbio, já bem caracterizado na literatura por trazer benefícios ao sistema cardiovascular.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar os efeitos do uso indiscriminado de esteróides anabolizantes ao sistema cardiovascular, em especial ao fluxo sanguíneo de ratos normotensos submetidos ou não ao treinamento físico de natação, verificando a participação da adenosina como um dos possíveis mecanismos regulatórios do fluxo sanguíneo coronário nestes grupos.

4.2 Específicos

Estudar em ratos normotensos os efeitos da associação do treinamento físico com o tratamento de doses supra-fisiológicas de decanoato de nandrolona sobre o sistema cardiovascular, avaliando:

- O fluxo sanguíneo para o miocárdio:
 - em repouso
 - após vasodilatação induzida por acetilcolina;
- A atividade das enzimas que levam à formação de adenosina:
 - ATP-difosfohidrolase
 - 5'-nucleotidase;;
- As alterações morfológicas e morfométricas:
 - hipertrofia cardíaca
 - densidade capilar cardíaca
 - hipertrofia vascular
 - colágeno perivascular;
- O comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca em repouso;

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Amostra

Para a realização do presente estudo foram utilizados ratos machos Wistar provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os ratos foram mantidos no Biotério do Laboratório de Bioquímica da Atividade Motora, com temperatura controlada e ciclo claro-escuro invertido 12:12 horas. A inversão do ciclo claro-escuro foi controlada por um *timer* instalado na sala do biotério, o qual mantinha a luz do biotério apagada das 6:00 às 18:00 horas (ciclo ativo do animal) e acesa das 18:00 às 6:00 horas (ciclo inativo do animal).

Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas, separados em grupos de 3 ou 4 animais por caixa, sendo que cada caixa só continha animais do mesmo grupo de estudo. Os animais receberam ração e água *ad libitum*.

Todos os procedimentos cirúrgicos e protocolos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1991). O projeto de pesquisa intitulado: “Efeitos do uso de esteróides anabolizantes associados ao treinamento físico de natação sobre o fluxo sanguíneo para o miocárdio de ratos normotensos” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo - EEFUSP (nº 2006/05).

5.2 Grupos e seqüência experimental

Os animais foram separados em 4 grupos conforme o protocolo experimental:

- ü Sedentário Controle (SC);
- ü Sedentário tratado com esteróide anabolizante (SA);
- ü Treinado controle (TC);
- ü Treinado tratado com esteróide anabolizante (TA).

Os animais de todos os grupos foram inicialmente identificados por número e pesados no início, ao longo e ao final do protocolo experimental. O controle ponderal foi realizado em balança semi-analítica de precisão (Gehaka) durante o período do estudo.

Nos animais submetidos ao tratamento de esteróide anabolizante (SA e TA) foi administrado o decanoato de nandrolona (Organon – 50mg) através de injeção subcutânea duas vezes por semana na dose de 5mg/kg em cada aplicação, totalizando 10mg/kg/semana, diluídas em veículo oleoso (óleo vegetal) e aplicadas sempre no período da tarde.

A dosagem administrada equivale a 700 mg/semana em um indivíduo de 70 kg, o que representa aproximadamente 100 vezes a dosagem terapêutica, sendo bem caracterizada como uma dose freqüentemente utilizada por usuários abusivos destas substâncias (POPE JUNIOR & KATZ, 1988).

Os grupos que não foram tratados com o esteróides anabolizante (SC e TC) receberam a administração de veículo (óleo vegetal).

5.3 Treinamento dos animais

Os grupos TC e TA foram submetidos ao protocolo de treinamento de natação adaptado de MEDEIROS et al. (2004), onde treinaram 5 vezes por semana durante 60 minutos em um sistema de natação (FIGURA 2) com a água aquecida aproximadamente a 30°C, durante 10 semanas e com aumento gradual da sobrecarga de trabalho até atingir 5% do peso corporal (TABELA 1) adaptado a cauda do animal. Este protocolo foi caracterizado como treinamento de baixa intensidade e longa duração, sendo efetivo na promoção de adaptações cardiovasculares e no aumento da capacidade oxidativa muscular (MEDEIROS et al., 2004).

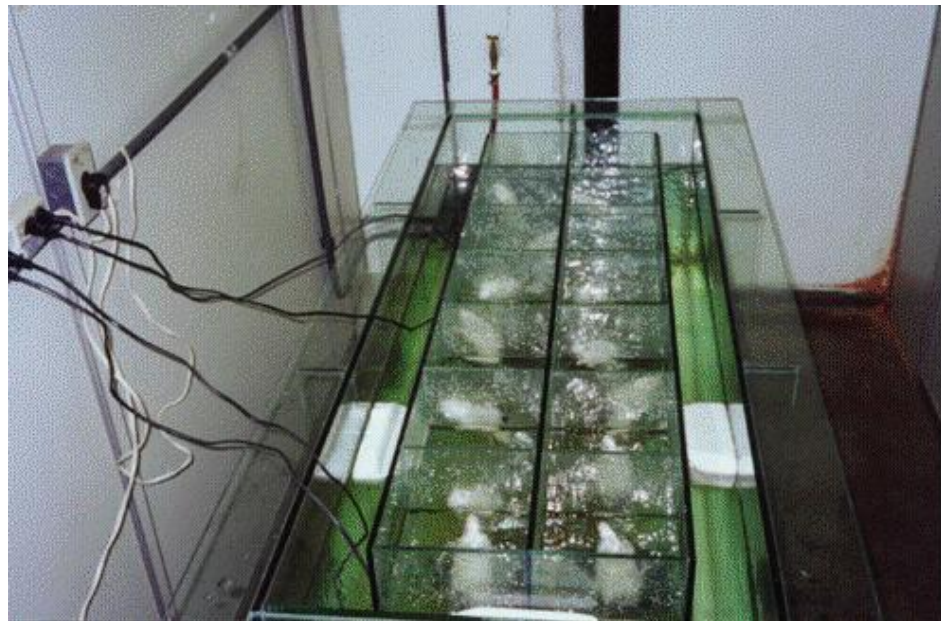


FIGURA 2 - Sistema aquecido de natação para ratos

TABELA 1 – Protocolo de treinamento físico

| Semanas | 2 ^a feira | 3 ^a feira | 4 ^a feira | 5 ^a feira | 6 ^a feira |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 ^a | 15 min. s/s | 20 min. s/s | 40 min. s/s | 60 min. s/s | 60 min. s/s |
| 2 ^a | 40 min. 3% pc | 50 min. 4% pc | 60 min. 5% pc | 60 min. 5% pc | 60 min. 5% pc |
| 3 ^a a 10 ^a | 40 min. 5% pc | 50 min. 5% pc | 60 min. 5% pc | 60 min. 5% pc | 60 min. 5% pc |

Tabela demonstrando o protocolo de natação, com o tempo de treinamento da 1^a a 10^a semana do protocolo, realizado de 2^a a 6^a feira. (s/s) = sem sobrecarga (pc) = peso corporal.

5.4 Medidas Hemodinâmicas

5.4.1 Medida direta da pressão arterial e da freqüência cardíaca

Ao final do protocolo foi realizada a medida direta da pressão arterial e freqüência cardíaca, sendo que os animais foram submetidos à cirurgia 24 horas após a última sessão de treinamento. Com os animais sob anestesia (ketamina

90mg/kg e xilasina 10mg/kg, intraperitoneal) foi inserida uma cânula (PE-50) na artéria carótida. As cânulas foram heparinizadas e preenchidas com soro fisiológico e a extremidade externa ocluída. Para facilitar o manuseio com o animal acordado, os catéteres foram dirigidos pelo tecido subcutâneo por meio de um trocáter, e exteriorizados no dorso do animal.

Para o registro da PA os animais foram mantidos em gaiolas individuais, nas quais permaneceram pelo menos por 24 horas após a cirurgia antes de iniciar o experimento. A cânula foi conectada a um tubo de polietileno (PE 100) e este a um transdutor eletromagnético (P23 Db; Gould-Statham) que, por sua vez, foi conectado a um amplificador (General Purpose Amplifier-Stemtech, Inc.). O sinal analógico da pressão arterial foi convertido para digital (Stemtech, Inc.), registrado em tempo real em microcomputador com Sistema CODAS analisado através do programa compatível com Windows, com uma frequência de amostragem de 1000 Hz por canal. A partir deste programa foram obtidos os valores de frequência cardíaca e pressão arterial média.

5.5 Análises morfológicas e morfométricas

5.5.1 Morfologia cardíaca

Ao final do protocolo experimental (24 horas após a última sessão de treinamento), os animais foram decapitados e o coração removido da cavidade torácica e dissecado para separarmos o VE (parede livre do ventrículo esquerdo e septo), VD (ventrículo direito) e átrios (átrio direito e esquerdo).

A hipertrofia cardíaca foi avaliada pela relação entre o peso úmido do ventrículo esquerdo e o peso corporal do rato (mg/g).

5.5.2 Morfometria cardíaca

5.5.2.1 Quantificação do número de capilares

O ventrículo esquerdo foi fixado em formaldeído 6% e após a inclusão em parafina foram realizados cortes histológicos de 5 μm de espessura, na posição da base do músculo papilar, que foram corados com *Periodic Acid Schiff (PAS)* para visualização dos vasos. Três cortes de VE para cada animal foram selecionados, aleatoriamente, para visualização em microscópio óptico utilizando objetiva de imersão com aumento de 400x. A escolha do local a ser analisado foi feita aleatoriamente: a lâmina foi observada inicialmente em aumentos menores, sendo escolhido um local em que não haja ranhuras ou bolhas e que contenham o maior número de fibras transversais. Escolhido o local, a imagem foi ampliada para realizar as medidas. Para análise do número de capilares, uma área foi igualmente delimitada, sendo utilizado o auxílio do cursor para mensurar o diâmetro de cada vaso. Segundo critérios estabelecidos, o diâmetro foi o principal parâmetro para identificação dos capilares, sendo considerado capilar vasos com diâmetro igual ou menor que 12 μm .

5.5.2.2 Histomorfometria do colágeno perivascular

Para avaliar o colágeno perivascular o coração foi cortado, fixado em formol e incluso em parafina. Cortes histológicos de 7 μm de espessura, montados em lâmina de vidro e coradas pela técnica de *Picrosirius red* (JUNQUEIRA, BIGNOLAS & BENTRANI, 1979) foram realizados. Os cortes foram avaliados no sistema computadorizado de imagens (Leica Q500 iw e Leica DMLS, Leica Imaging Systems, Ltda., Cambridge, UK), utilizando-se lentes de aumento microscópicas.

A fibrose perivascular, área corada positivamente para colágeno ao redor das artérias coronárias, foi quantificada sob luz polarizada e aumento de 20 vezes. O colágeno perivascular (CPV) foi calculado como a razão entre a fibrose perivascular e a área da luz do vaso. Foram selecionados para esta medida apenas artérias com

diâmetros entre 50 μ m e 200 μ m, e que apresentassem um corte histológico com aspecto circular (razão entre os diâmetros menor e maior > 0,50).

5.5.2.3 Hipertrofia vascular

Através das medidas realizadas nas lâminas preparadas para a detecção do colágeno perivascular, uma estimativa da hipertrofia vascular foi realizada calculando-se a razão entre a área da parede e a área da luz de vasos de resistência que apresentavam diâmetros entre 50 μ m e 150 μ m e nos quais os cortes histológicos se apresentassem com aspecto circular (razão entre os diâmetros menor e maior > 0,50).

5.6 Determinação do fluxo sanguíneo para o coração pela utilização da técnica das microesferas coloridas.

A técnica das microesferas fornece informações detalhadas sobre a perfusão regional (DE ANGELIS, GAMA, FARAH & IRIGOYEN, 2005), sendo as microesferas coloridas um método não radioativo e relativamente simples, o qual tem sido bem aplicado em algumas espécies de animais (DE ANGELIS, OGAWA, SANCHES, RIGATTO, KRIEGER & IRIGOYEN, 2006; HALE, ALKER & KLONER, 1988; SHIMADA, YOSHIDA, TADOKORO, UEDA, SHIOMI, KITSUKAWA, TAKAMI, KOMATSU, SUZUKI, TANADA & MASUDA, 2000). Esta técnica consiste da infusão de microesferas coloridas dentro do ventrículo esquerdo do animal e da retirada de amostras de referência para cálculo dos valores absolutos de fluxo.

5.6.1 Procedimentos cirúrgicos

Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (40 mg/kg, ip) e entubados (Gelco – 14G). Dois cateteres de polietileno (PE-10) preenchidos de salina foram utilizados para a canulação dos animais, sendo um para a artéria femoral direita e outro para a veia femoral direita.

Um terceiro cateter de polietileno (PE-50) foi utilizado para a canulação do ventrículo esquerdo pela artéria carótida direita. O cateter foi inserido até o ventrículo e sua posição foi determinada pela observação da característica onda de pressão ventricular e confirmada por necropsia.

5.6.2 Microesferas coloridas

Para determinação da distribuição do fluxo cardíaco foram utilizadas microesferas coloridas vermelhas e brancas (Dye-Trak microspheres, Triton Technology, San Diego, CA, USA) segundo o protocolo previamente descrito por HAKKINEN, MILLER, SMITH e KNIGHT (1995). As microesferas são compostas de polietileno (98%) e divinilbenzeno (2%) tendo diâmetro de $15,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$ e concentração comercial de 3000 esferas/mL.

A concentração média das esferas foi utilizada como base para o cálculo do número de esferas infundidas. Para a determinação da absorvância média das esferas, amostras das diluições utilizadas (15.000-25.000 esferas) foram colocadas em tubos de 15 mL. Adicionou-se 2 mL de etanol (100%) a 4°C, centrifugou-se e o sobrenadante foi aspirado. As amostras foram colocadas em estufa (56°C) *overnight* para secagem. No dia seguinte foi adicionado dimetilformamida, as amostras foram centrifugadas e a absorvância foi determinada em espectrofotômetro. A solução comercial foi sonicada (Vibra Cell, Sonics & Materials Inc., Danbury, CT, USA) durante 5 minutos imediatamente antes das diluições em salina contendo 0,01% de Tween 80 (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA). Todas as amostras de microesferas já diluídas foram ultrasonicadas durante 1 minuto imediatamente antes da infusão.

5.6.3 Infusão das microesferas no ventrículo esquerdo

Uma solução contendo 200.000 esferas vermelhas/180 μL foi infundida no ventrículo esquerdo para determinação da distribuição do fluxo no coração. Esta solução foi sonicada durante 1 minuto imediatamente antes da infusão. Um total de

180 μ L desta solução foram colocados em uma extensão de cateter P50 (75 cm) o qual foi conectado a uma seringa de 1 mL com salina pré-aquecida (40°C) contendo Tween 80 (0,01%). A outra cânula posicionada na artéria femoral foi conectada a uma outra seringa de 1 mL pré-heparinizada para retirada de sangue durante a infusão. A retirada de sangue foi iniciada dez segundos antes da infusão das esferas com uma bomba (Infusion and Withdrawl Pump, Harvard Apparatus, South Natick, Mass, USA) a um fluxo contínuo de 0,5 mL/min, continuando a retirada por mais 75 segundos após o início da infusão. Foram injetadas 200.000 esferas vermelhas no ventrículo esquerdo com um fluxo de 0,36 mL/min durante 50 segundos (Infusion Pump 22, Harvard Apparatus, South Natick, Mass, USA). Desta forma, os 180 μ L de solução contendo as microesferas foram injetados nos primeiros 30 segundos.

O volume de sangue retirado foi repostado através do volume injetado durante a infusão das esferas e por um pequeno volume de salina (0,1-0,2 mL) injetado *in bolus* logo após o término do procedimento.

Em uma segunda etapa o procedimento foi repetido com microesferas na cor branca, porém antecedida pela administração de um vasodilatador (acetilcolina) na dose de 30 μ g/kg, através da cânula localizada na veia femoral direita. Esta etapa foi realizada para que fosse possível mimetizar as respostas vasodilatadoras que ocorrem durante o exercício físico.

Após a infusão das microesferas no ventrículo esquerdo os animais foram sacrificados e o coração retirado para análise.

5.6.4 Digestão e processamento dos tecidos

5.6.4.1 Reagentes

Os reagentes utilizados no processamento dos tecidos com microesferas coloridas foram preparados segundo especificações do fabricante das microesferas (Triton Technology, San Diego, CA, USA).

ü Reagente de digestão I (Reagente 10% Triton X-100): 900 mL de água destilada foram aquecidas a 50°C, a seguir, 6,06g de Trizma Base e 0,1g de Azida Sódica foram adicionados e o pH foi ajustado para 8,5. Após o ajuste do pH, 100 mL de Triton X-100 foi acrescentado à solução, a qual foi armazenada em frasco plástico.

ü Reagente de digestão II (Reagente Ácido Deoxicólico Sódico): Em 1L de água destilada aquecida foram adicionados 6,06g de Trizma Base, 0,5 mL de Tween 80 e 0,1g de Azida Sódica durante agitação, em seguida o pH foi ajustado para 8,5 e 20,73g de ácido deoxicólico sódico foi acrescentado, sendo realizado um novo ajuste do pH. A solução foi armazenada em frasco plástico.

ü Reagente de hemólise: 20 ml de etanol absoluto foi adicionado a 100mL do reagente de digestão I. Esta solução foi armazenada em frasco plástico.

5.6.4.2 Sangue

A amostra de sangue retirada foi pesada e colocada em tubo de polipropilene de 15 mL propriamente identificado. Um total de 4 mL de reagente de hemólise foi adicionado e a amostra foi centrifugada durante 30 minutos a 2000g. O sobrenadante foi desprezado e 2 mL de hidróxido de sódio (2N) foi acrescentado ao tubo. As amostras foram incubadas em banho maria (BM) a uma temperatura de 70°C, seguindo a partir deste momento o mesmo procedimento dos demais tecidos.

5.6.4.3 Tecidos

Os tecidos foram processados segundo técnica adaptada de HAKKINEN et al. (1995). Após a retirada do tecido, o mesmo foi pesado (0,4 – 2,0 g) e inserido em um tubo de polipropilene de 15 ml, previamente identificado. Após a adição de 4 ml de hidróxido de sódio (2N) os tubos foram tampados e colocados em BM à 70°C por aproximadamente 2 horas. As amostras foram agitadas (Vortex Maxi Mix II, Thermolyne, Dubuque, Iowa, USA) a cada 15 minutos até a diluição dos tecidos no reagente. Quando observado esta amostra dissolvida, os tubos foram removidos do

banho e 8 mL de Reagente de Digestão I foi adicionado. A seguir as amostras foram misturadas por inversão manual (3-5 vezes) e centrifugadas por 30 minutos à 2000g. Após a centrifugação, o sobrenadante de cada amostra foi desprezado e 10 mL de Reagente de Digestão II foi adicionado. As amostras foram novamente colocadas em BM (70°C) por aproximadamente 3 horas. Os tubos foram novamente agitados a cada 20 minutos até o momento em que pudesse ser observada visualmente a total digestão das amostras. Neste momento, as amostras foram retiradas do banho e centrifugadas por 30 minutos a 2000g. O sobrenadante de cada amostra foi aspirado, permanecendo no tubo aproximadamente 100-200µL da amostra, a qual foi adicionada etanol absoluto (4°C). Os tubos foram agitados para lavagem das amostras e logo após, foram centrifugadas durante 15 minutos a 2000g (4°C). O etanol adicionado foi aspirado, permanecendo 100-200µL no fundo de cada tubo. Estes tubos contendo as amostras foram colocados em estufa (56°C) durante aproximadamente 12 horas para secagem.

5.6.5 Extração do corante e medidas de absorvância

Para extração do corante, 250 µL de dimetilformamida foi adicionado em cada tubo. As amostras foram agitadas vigorosamente por 30 segundos e centrifugadas durante 10 minutos à 2000g.

As leituras das absorvâncias no espectrofotômetro (DU-640 Spectrophotometer, Beckmann Instruments, Inc., Fullerton, CA, USA) foram realizadas em cubeta de quartzo de 0,7 mL (Sigma), onde foram colocados 200 µL do sobrenadante de cada amostra centrifugada. Os picos dos espectros de absorvância das microesferas brancas e vermelhas foram respectivamente, 370 e 530nm, utilizando-se uma largura de banda de luz <1,8nm. A absorvância mínima aceitável foi de 0,01 AU (absorvância da amostra) para ambas as esferas. Absorvâncias menores que estas foram excluídas da análise.

5.6.6 Determinação do número de microesferas e do fluxo sanguíneo

Para determinação do número de microesferas nos tecidos (brancas ou vermelhas), soluções com número conhecido de microesferas foram processadas. A média da absorbância destas amostras permite determinar uma constante de leitura do espectrofotômetro para as microesferas vermelhas e brancas. Desta forma, o número de microesferas nos tecidos foi calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{n}^\circ \text{ esferas na amostra} = \frac{\text{AU amostra} \times \text{n}^\circ \text{ esferas padrão}}{\text{AU padrão}}, \text{ onde:}$$

- ü AU amostra = absorbância da amostra de tecido
- ü n° esferas padrão = número de esferas na solução padrão
- ü AU padrão = média das absorbâncias das soluções padrões.

O tempo de retirada da amostra de sangue (min) foi calculado dividindo o volume de sangue retirado durante a infusão das microesferas vermelhas e brancas pela velocidade da bomba de retirada (0,5 mL/min).

A constante de retirada do sangue (Q sangue, mL/min) foi determinada pela divisão do volume de sangue (mL) pelo tempo de retirada da amostra (min).

5.7 Análises Bioquímicas

5.7.1 Testosterona Plasmática

A testosterona plasmática foi determinada por Radioimunoensaio (COAT-A-COUNT Total Testosterone da Diagnostic Products Corporation (humano)) em plasma coletado com EDTA. Os resultados foram expressos em ng/dL de testosterona.

5.7.2 Determinação das atividades enzimáticas

Para determinação de uma das vias de formação de adenosina, a atividade enzimática da ATP-difosfoidrolase e 5'-nucleotidase foram analisadas na fração do soro sangüíneo e na fração sarcolemal do coração. A preparação da fração do soro sangüíneo e da fração sarcolemal cardíaca foi realizada ao final do protocolo experimental (24 horas após a última sessão de treinamento).

Para obtenção da fração do soro sangüíneo, os animais foram sacrificados por decapitação e o sangue recolhido e centrifugado a 3000 rpm, durante 15 minutos a uma temperatura de 4° C. O sobrenadante obtido de cada amostra centrifugada representa a fração do soro sangüíneo. Esta fração foi armazenada em tubos *ependorf* (1,5 mL) previamente identificados e mantida em freezer com temperatura de -20° C até sua utilização.

Para obtenção da fração sarcolemal cardíaca, os animais foram sacrificados e o coração retirado. O material enzimático foi obtido essencialmente como descrito por VELEMA e ZAAGSMA (1981) e MENEZES DE OLIVEIRA et al. (1997). Cada coração foi cortado em pequenos pedaços e homogeneizado em 80 mL de um meio constituído de Tris-HCl 20 mM e EDTA 1 mM (pH=7,0), usando um homogeneizador por quatro períodos de 7s em velocidade máxima com intervalos de 15s de descanso. Após o tecido estar homogeneizado, o mesmo foi submetido a um processo de subfracionamento celular, obtido através de cetrifugação diferencial como observado na TABELA 2.

O homogeneizado foi centrifugado durante 20 minutos a 8.800g e o sobrenadante (S1) obtido foi recentrifugado a 12.500g durante 20 minutos. Este procedimento foi repetido com o sobrenadante S2 e o sobrenadante resultante S3 foi centrifugado a 44.000g durante 1 hora. O precipitado obtido foi ressuspenso em 15 ml de tampão estoque (Tris-oxalato 20 mM, KCl 0,6 M (para extrair miofibrilas), EDTA 1mM e pH=6,8) e recentrifugado a 44.000g durante mais 1 hora. O precipitado foi ressuspenso em um volume adequado de Tris-HCl 20 mM e pH=7,2, na proporção que resulta em concentração de proteína de cerca de 0,4 a 0,5 mg/ml. Esta preparação representa a fração enriquecida em sarcolema.

Todos os procedimentos para a obtenção da fração sarcolemal foram realizados à temperatura 0-4°C. A fração sarcolemal cardíaca foi armazenada em tubos *ependorf* (1,5 mL) previamente identificados e mantida em freezer a -20° C até sua utilização.

TABELA 2 - Esquema geral de subfracionamento celular obtido através de centrifugação diferencial

| Seqüência | Amostra | Velocidade (g) | Duração (min) | Temperatura (°C) | Desprezado |
|-----------|---------|----------------|---------------|------------------|------------|
| 1º passo | HT | 8.800 | 20 | 0-4 | P1 |
| 2º passo | S1 | 12.500 | 20 | 0-4 | P2 |
| 3º passo | S2 | 12.500 | 20 | 0-4 | P3 |
| 4º passo | S3 | 44.000 | 60 | 0-4 | S4 |
| 5º passo | P4 | 44.000 | 60 | 0-4 | S5 |

(HT) = homogeneizado total; (S) = sobrenadante; (P)= precipitado

5.7.2.1 Medida da atividade enzimática da ATP-difosfoidrolase

As atividades de hidrólise do ATP e do ADP foram determinadas em um meio de incubação que continha Tris-HCl 50,0mM e CaCl₂ 1,5mM (pH=7.4) para a fração sarcolemal e Tris-HCl 112,5mM (pH=8,0) para o soro como descrito por OSES, CARDOSO, GERMANO, KIRST, RUCKER, FURSTENAU, WINK, BONAN, BATTASTINI e SARKIS (2004), juntamente com a proteína em uma temperatura de 37°C por 10 minutos em um volume final de 200uL para ambos. A reação foi iniciada pela adição de nucleotídeo (ATP, ADP) em uma concentração final de 2mM para a fração sarcolemal e de ATP 3 mM e ADP 2mM para o soro. O tempo de incubação e a quantidade de proteína adicionada ao meio de reação foram escolhidos de modo a assegurar a linearidade da formação do produto. A reação enzimática foi interrompida pela adição de 200uL de TCA (concentração final de 10%).

Após a retirada das amostras do meio de incubação, somente as amostras da fração do soro sanguíneo foram centrifugadas durante 15 minutos por 5000 rpm. Ao final do processo, ambas as amostras foram mantidas em gelo, por pelo menos

10 minutos e posteriormente alíquotas foram retiradas para determinação do fosfato inorgânico pelo método de LANZETTA, ALVAREZ, REINACH & CANDIA (1979), sendo que as alíquotas da fração do soro sangüíneo foram diluídas 10 vezes (40 µL da amostra para 360 µL de água deionizada) e as alíquotas da fração de membrana sarcolemal não sofreram diluição.

Todas as amostras foram ensaiadas em duplicata ou triplicata, sendo que a hidrólise não enzimática foi corrigida através de controles onde o material enzimático foi adicionado ao tubo somente após a reação ter sido interrompida com TCA. A atividade específica foi expressa em nmol de fosfato liberado por minuto e por miligrama de proteína (nmol Pi/ min/ mg) nas condições de ensaio descritas. A proteína foi determinada pelo método de BRADFORD (1976), utilizando como padrão albumina bovina (BSA).

5.7.2.2 Medida da atividade enzimática da ecto-5'-nucleotidase

A atividade de hidrólise do AMP foi determinada de acordo com protocolo de HEYMANN, REDDINGTON e KREUTZBERG (1984), em um meio contendo Tris-HCl 100mM (pH 7,5) e MgCl₂ 15,0mM para a fração sarcolemal cardíaca e Tris-HCl 100mM (pH 8,9) para a fração do soro sangüíneo como descrito por OSES et al. (2004). A este meio foi adicionada a proteína que foi pré-incubada durante 10 minutos a 37° C. A reação foi iniciada pela adição de AMP 2mM para a fração sarcolemal cardíaca e para a fração do soro sangüíneo. O tempo de incubação e a quantidade de proteína adicionada ao meio de reação foram escolhidos de modo a assegurar a linearidade da formação do produto. A reação enzimática foi interrompida pela adição de 200uL de TCA (concentração final de 10%).

Após a retirada das amostras do meio de incubação, somente as amostras da fração do soro sangüíneo foram centrifugadas durante 15 minutos por 5000 rpm. Ao final do processo, ambas as amostras foram mantidas em gelo, por pelo menos 10 minutos e posteriormente alíquotas foram retiradas para determinação do fosfato inorgânico pelo método de LANZETTA et al. (1979), sendo que as alíquotas da fração do soro sangüíneo foram diluídas 8 vezes (50 µL da amostra para 350 µL de

água deionizada) e as alíquotas da fração de membrana sarcolemal não sofreram diluição.

Todas as amostras foram ensaiadas em duplicata ou triplicata, sendo que a hidrólise não enzimática foi corrigida através de controles onde o material enzimático foi adicionado ao tubo somente após a reação ter sido interrompida com TCA. A atividade específica está expressa em nmol de fosfato liberado por minuto e por miligrama de proteína (nmol Pi/ min/ mg) nas condições de ensaio descritas. A proteína foi determinada pelo método de BRADFORD (1976), utilizando como padrão albumina bovina (BSA).

5.8 Análise Estatística

Os dados obtidos neste estudo estão apresentados na forma de média \pm erro padrão. A análise estatística foi realizada através da análise de variância de dois fatores (ANOVA) e, somente para os dados de evolução do peso corporal e de resposta vasodilatadora à acetilcolina foi utilizada ANOVA de dois fatores para medidas repetidas, seguidas de *post-hoc* de Tukey para comparações entre as médias quando diferenças significativas foram observadas entre os grupos com ANOVA. Para todas as análises, foi adotado como nível de significância $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 Peso Corporal dos animais e níveis plasmáticos de testosterona

A evolução do peso corporal (PC) dos animais ao longo do protocolo experimental está demonstrada na FIGURA 3. Através destes resultados podemos observar que no início do protocolo experimental os animais de todos os grupos apresentavam pesos semelhantes, porém os animais dos grupos SA, TC e TA ganharam menos peso ao longo do protocolo experimental quando comparados ao grupo controle (SC), porém somente os animais do grupo treinado tratado com anabolizante (TA) apresentaram redução significativa no peso corporal quando comparados ao grupo SC, o qual foi verificado a partir da sexta semana do protocolo experimental prosseguindo desta maneira até o final do protocolo.

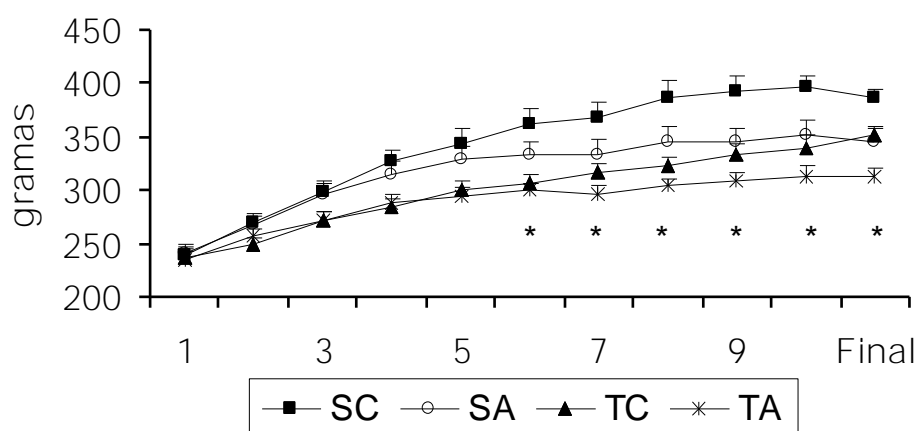


FIGURA 3 - Evolução do peso corporal (g). Sedentário controle (SC, n=7), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=7) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=7). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa em relação ao grupo SC, $p < 0,01$.

A TABELA 3 resume os resultados referentes ao peso corporal (PC) inicial e final dos animais (g), peso da gordura intraperitoneal (mg) e os níveis de testosterona plasmática (ng/dL) ao final do protocolo. Podemos observar através destes resultados que o peso corporal inicial estava semelhante entre os grupos, porém ao final do protocolo os animais do grupo treinado tratado com anabolizante (TA) apresentaram um peso reduzido em relação aos animais do grupo controle (SC). Além disso, houve redução da gordura intraperitoneal tanto no grupo TC (treinado controle), quanto nos grupos que receberam administração da droga (SA e TA) e os níveis plasmáticos de testosterona foram superiores nos grupos que receberam a droga, sedentário tratado com anabolizante (SA) e treinado tratado com anabolizante (TA), quando comparados aos grupos controles sedentário (SC) e treinado (TC).

TABELA 3 - Efeito do exercício físico, da administração de esteróide anabolizante e da associação de ambos sobre o peso corporal inicial e final, gordura intraperitoneal e níveis de testosterona plasmática.

| Grupos | PC (inicial) (g) | PC (final) (g) | Gordura Intraperitoneal (mg) | Testosterona Plasmática (ng/dL) |
|----------|---------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| SC (n=7) | 240 ± 10 | 387 ± 8 | 2,6 ± 0,3 | 20,1 ± 10 |
| SA (n=6) | 240 ± 6 | 346 ± 12 | 1,2 ± 0,2 * | 85,3 ± 16 ** |
| TC (n=7) | 238 ± 7 | 351 ± 8 | 1,2 ± 0,2 * | 24,1 ± 9 |
| TA (n=7) | 235 ± 8 | 313 ± 9 * | 0,7 ± 0,05 * | 102,6 ± 10 ** |

Os valores estão expressos em média ± erro padrão, $p < 0,05$. (n) representa o número de ratos que compõe a amostra. SC, sedentário controle; SA, sedentário tratado com anabolizante; TC, treinado controle; TA, treinado tratado com anabolizante. PC, peso corporal. (*) diferença significativa em relação ao grupo controle (SC); (**) diferença significativa em relação aos grupos sedentário controle (SC) e treinado controle (TC).

6.2 Medidas Hemodinâmicas

6.2.1 Frequência Cardíaca

Os dados de frequência cardíaca (FC) ao final do protocolo de treinamento estão demonstrados na FIGURA 4. Podemos observar que o treinamento físico promoveu redução da FC de repouso tanto no grupo treinado controle (TC), quanto no grupo treinado tratado com anabolizante (TA).

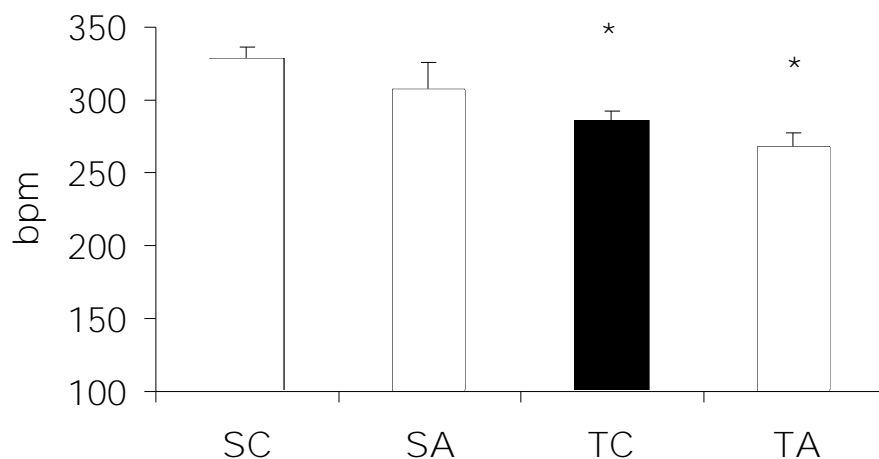


FIGURA 4 - Frequência cardíaca de repouso (bpm). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=5), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=5). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa entre os grupos que receberam treinamento comparados ao grupo sedentário controle, sendo $p < 0,05$ para TC x SC e $p < 0,01$ para TA x SC.

6.2.2 Pressão Arterial

A pressão arterial média (PAM) não sofreu alteração significativa entre os grupos conforme ilustrado na FIGURA 5.

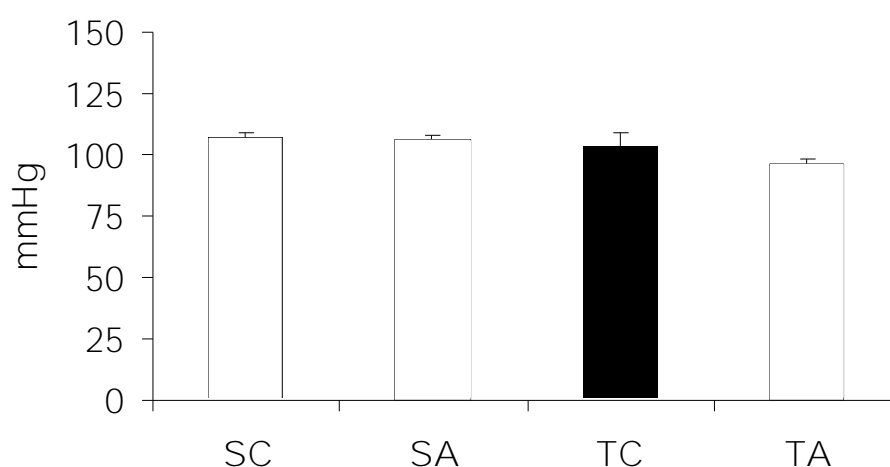


FIGURA 5 - Pressão arterial média (mmHg). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=5), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=5). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão.

6.3 Hipertrofia Cardíaca

Os resultados apresentados na FIGURA 6 demonstram o índice de hipertrofia cardíaca calculado através da relação entre o peso do ventrículo esquerdo+ventrículo direito (VE+VD) e o peso corporal dos animais e na FIGURA 7 podemos observar o percentual de hipertrofia cardíaca (%) de cada grupo. Estes resultados demonstram que o tratamento com anabolizante (SA) e o treinamento físico (TC) isoladamente, causaram hipertrofia cardíaca de 8% e 16%

respectivamente, quando comparados ao grupo controle (SC). A associação do tratamento com anabolizante e do treinamento físico (TA) promoveu um grau de hipertrofia cardíaca ainda maior (24%) quando comparado ao grupo controle, sendo também significativamente maior em relação aos grupos sedentário tratado com anabolizante (SA) e treinado controle (TC).

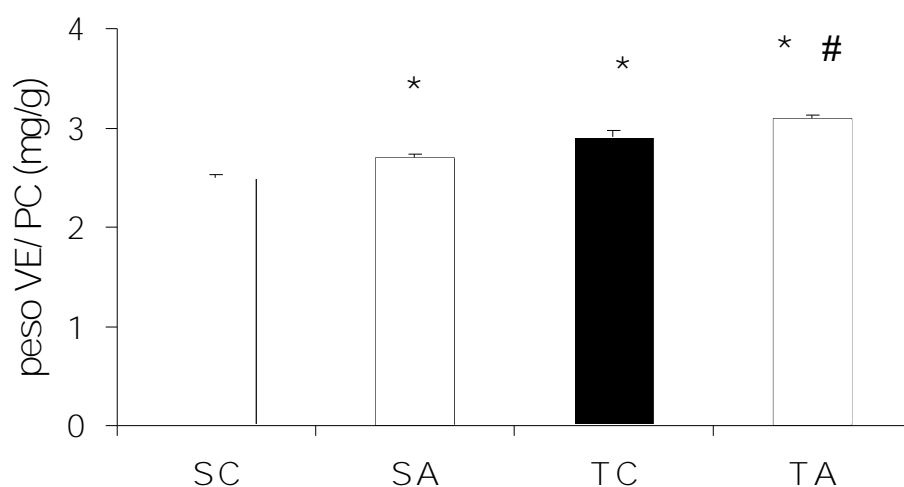


FIGURA 6 - Hipertrofia Cardíaca (mg/g). Sedentário controle (SC, n=6), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=7), treinado controle (TC, n=6) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=7). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão (*) Diferença significativa em relação ao grupo SC, $p < 0,05$; (#) diferença significativa em relação aos grupos SA e TC, $p < 0,05$.

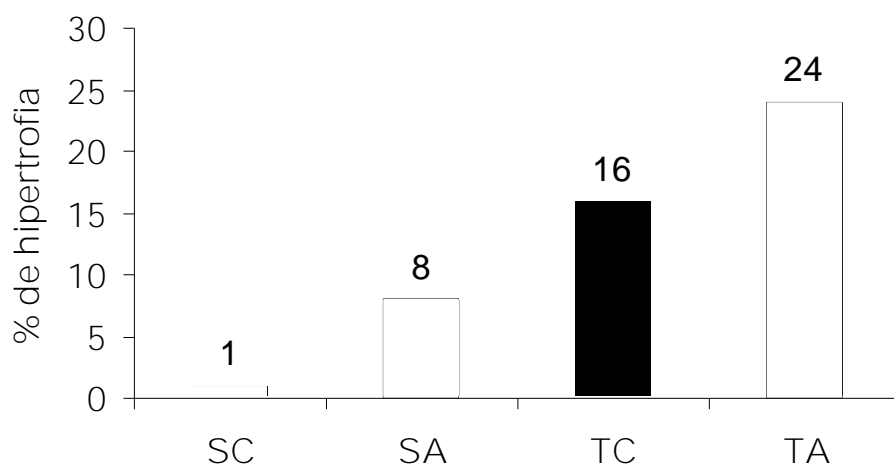


FIGURA 7 - Percentual de hipertrofia cardíaca entre os grupos (%). Sedentário controle (SC), sedentário tratado com anabolizante (SA), treinado controle (TC) e treinado tratado com anabolizante (TA).

6.4 Fluxo Sangüíneo Coronário

A técnica das microesferas coloridas foi utilizada para avaliar o fluxo sangüíneo coronário em repouso e após a infusão do vasodilatador acetilcolina, mimetizando desta maneira a vasodilatação que ocorre durante o exercício físico. Através da análise do número de microesferas encontradas no tecido podemos inferir o fluxo sangüíneo para este tecido. A FIGURA 8 demonstra em repouso (basal) a distribuição do fluxo sangüíneo para o miocárdio entre os grupos, calculado através da relação entre o nº de esferas encontradas no tecido e o peso do tecido e a FIGURA 9 demonstra o fluxo sangüíneo para o miocárdio calculado em mL/min.

Os resultados observados na FIGURA 8 demonstram que em repouso o fluxo sanguíneo coronário encontra-se aumentado no grupo treinado controle (TC) comparado aos grupos sedentário controle (SC) e tratados com esteróides anabolizantes (SA e TA).

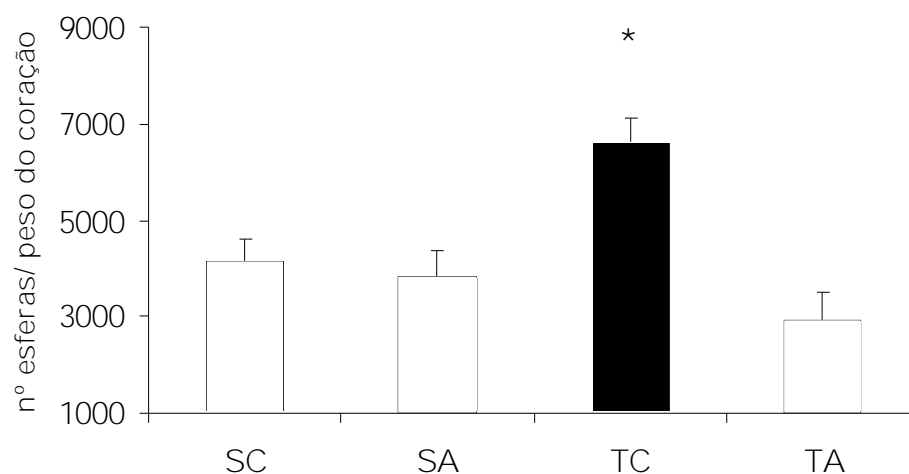


FIGURA 8 - Fluxo sanguíneo coronário basal (nº de esferas/ peso do tecido). Sedentário controle (SC, n=7), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=9), treinado controle (TC, n=6) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=6). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa do grupo treinado em relação aos outros grupos (SC, $p=0,01$; SA, $p<0,01$ e TA, $p<0,001$).

Quando analisados os resultados demonstrados na FIGURA 9 nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos, embora uma tendência a aumento no fluxo sanguíneo coronário do grupo treinado controle (TC) tenha sido notada quando comparado ao grupo treinado tratado com anabolizante (TA) ($p=0,07$).

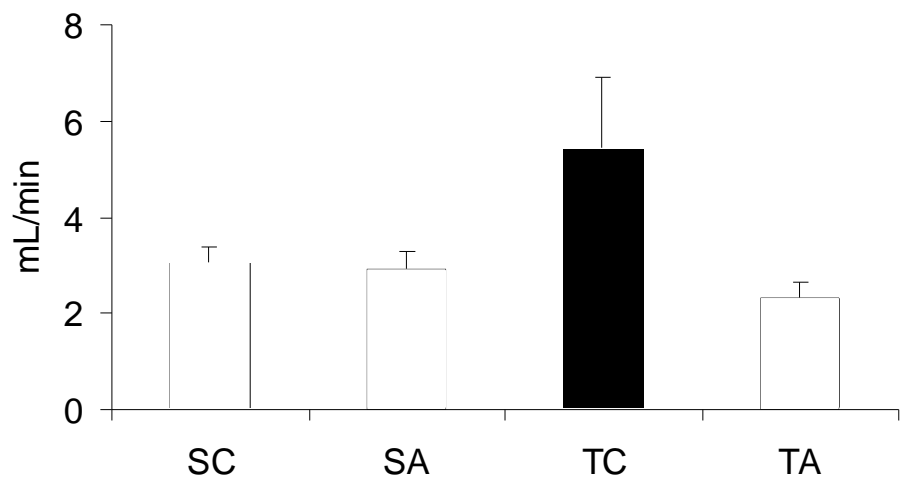


FIGURA 9 - Fluxo sanguíneo coronário basal (mL/ min). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=4). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão.

As FIGURAS 10 e 11 demonstram respectivamente o fluxo sanguíneo calculado através do nº de esferas no tecido e em mL/min após a infusão de acetilcolina. Conforme ilustrado na FIGURA 10, nos grupos tratados com esteróide anabolizante (SA e TA) não foi observada resposta vasodilatadora à acetilcolina, pois o fluxo sanguíneo coronário nestes grupos permaneceu diminuído quando comparado aos grupos sedentário e treinado controle (SC e TC).

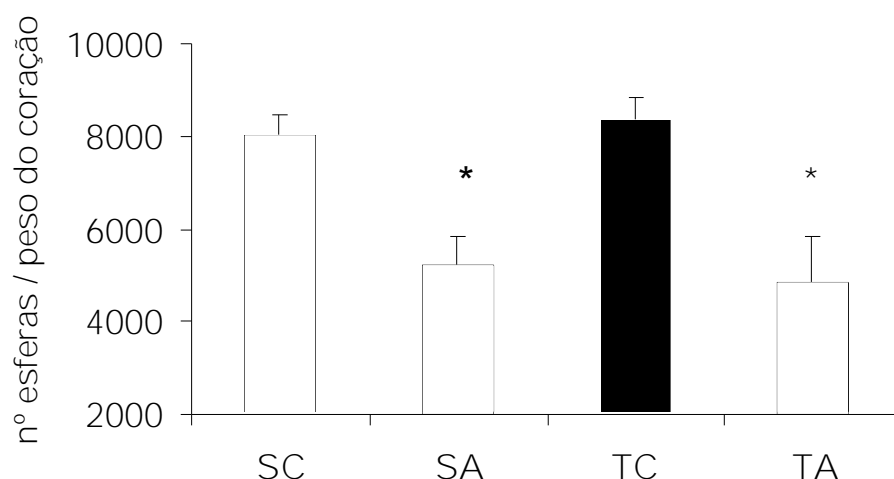


FIGURA 10 - Fluxo sanguíneo coronário após acetilcolina (nº de esferas/ peso do tecido). Sedentário controle (SC, n=7), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=8), treinado controle (TC, n=6) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=8). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa em relação aos grupos SC e TC, $p < 0,05$.

Ao observarmos o fluxo sanguíneo coronário determinado em mL/min na FIGURA 11, verificamos que no grupo treinado tratado com anabolizante (TA) o resultado é semelhante ao da FIGURA 10, onde não houve aumento de fluxo após a infusão de acetilcolina quando comparado aos grupos controles (SC e TC), porém este resultado não foi observado em relação ao grupo sedentário tratado com anabolizante (SA).

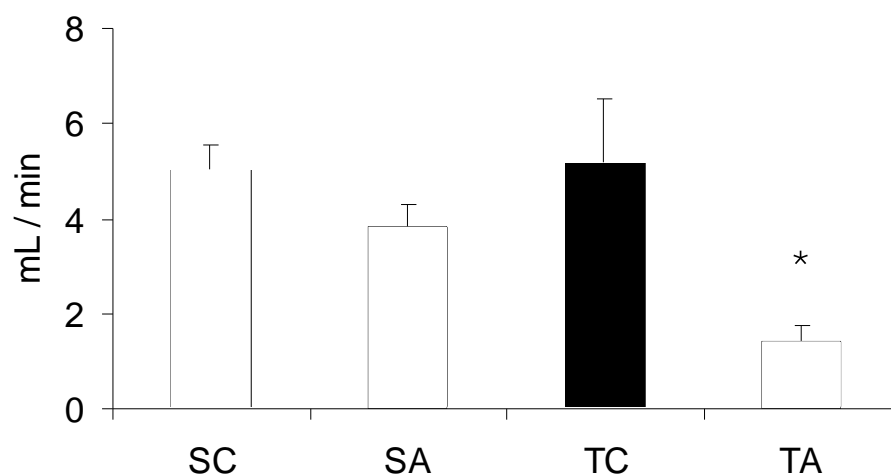


FIGURA 11 - Fluxo sanguíneo coronário após acetilcolina (mL/ min). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=4) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=3). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão (*) Diferença significativa em relação aos grupos SC e TC, $p < 0,05$.

As FIGURAS 12 e 13 demonstram respectivamente o débito cardíaco (DC) dos grupos experimentais em repouso e após a administração de acetilcolina. Podemos observar na FIGURA 12 que o DC basal do grupo treinado tratado com esteróide anabolizante (TA) apresentou uma tendência à redução ($p=0,05$) quando comparado ao grupo treinado controle (TC).

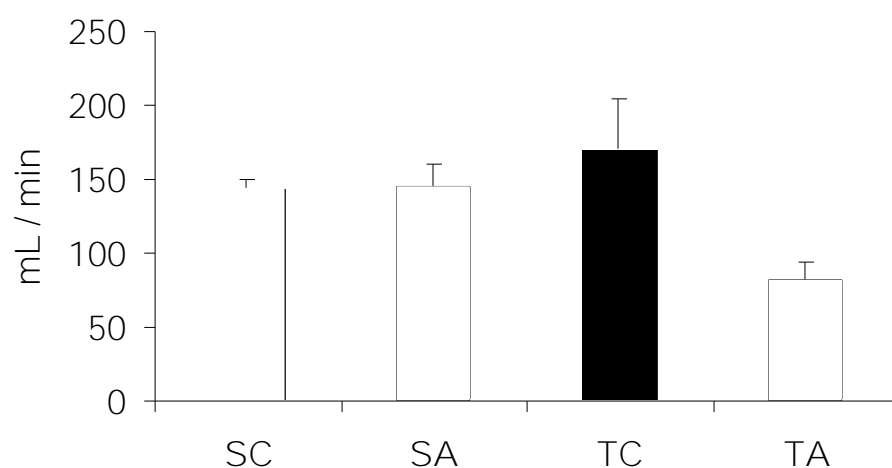


FIGURA 12 -Débito cardíaco basal (mL/min). Sedentário controle (SC, n=6), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=5), treinado controle (TC, n=4) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=4). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão.

Após a administração de acetilcolina, como demonstrado na FIGURA 13, o DC dos grupos tratados com anabolizante (SA e TA) permaneceu reduzido, sendo considerado significativamente diferente do grupo treinado controle (TC), porém o menor DC foi observado no grupo treinado tratado com anabolizante (TA), o qual também apresentou diferença significativa em relação ao grupo sedentário controle (SC).

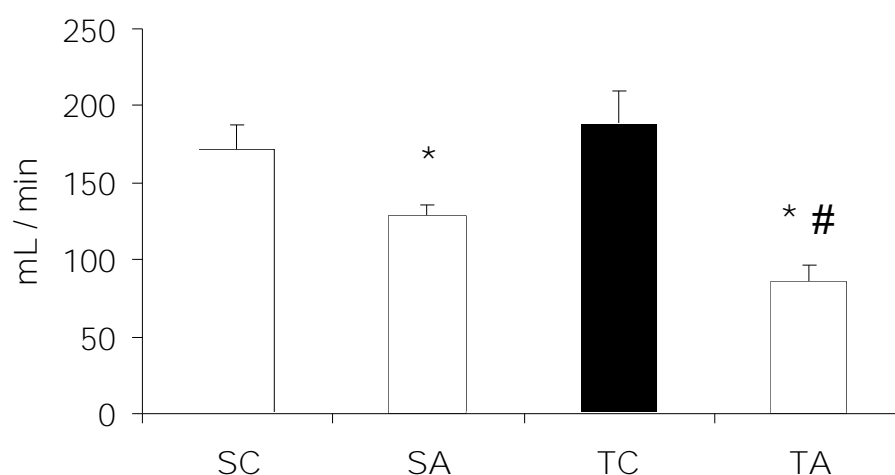


FIGURA 13 - Débito cardíaco após acetilcolina (mL/min). Sedentário controle (SC, n=4), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=4) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=4). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa em relação ao grupo treinado controle (SA x TC, $p < 0,05$; TA x TC, $p < 0,005$); (#) diferença significativa em relação ao grupo sedentário controle (TA x SC, $p < 0,005$).

Para confirmarmos que os resultados observados no fluxo sanguíneo e débito cardíaco se deram devido ao tratamento utilizado e não por diferentes respostas hemodinâmicas a dose de acetilcolina administrada, os valores de queda da pressão arterial e de aumento da freqüência cardíaca de cada grupo antes e após a administração de acetilcolina foram analisados e estes resultados estão demonstrados na FIGURA 14. Os resultados demonstram que tanto a queda de pressão arterial, quanto o aumento reflexo da freqüência cardíaca foram semelhantes entre os grupos.

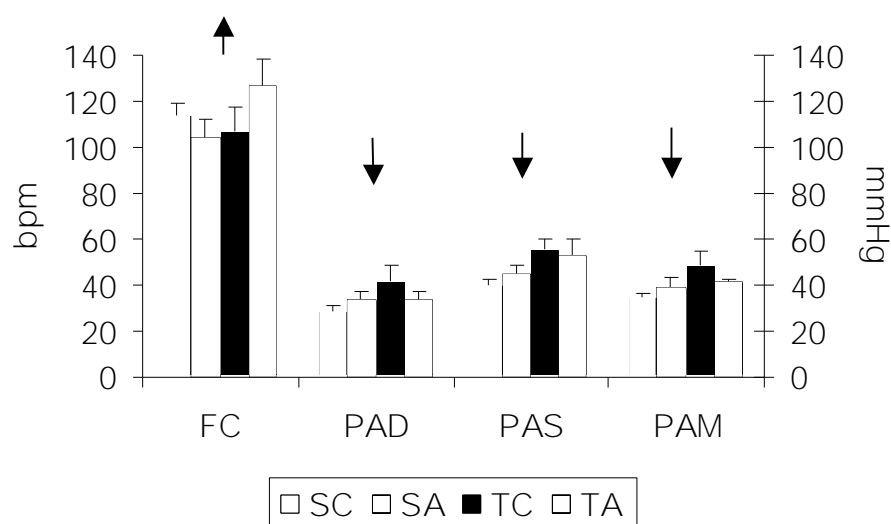


FIGURA 14 - Delta de pressão arterial e freqüência cardíaca entre período pré e pós administração de acetilcolina (mmHg e bpm). Sedentário controle (SC, n=4), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=4), treinado controle (TC, n=4) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=4). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão.

6.5 Morfometria Cardíaca

6.5.1 Densidade capilar

A densidade capilar no músculo cardíaco está demonstrada na FIGURA 15. Podemos notar que somente a administração do esteróide anabolizante (SA) e o treinamento físico (TC) não alteraram a densidade capilar cardíaca, enquanto que a associação do treinamento físico com o uso de esteróides anabolizantes (TA) reduziu o número de capilares por área no coração, quando comparado aos outros três grupos (SC, SA e TC).

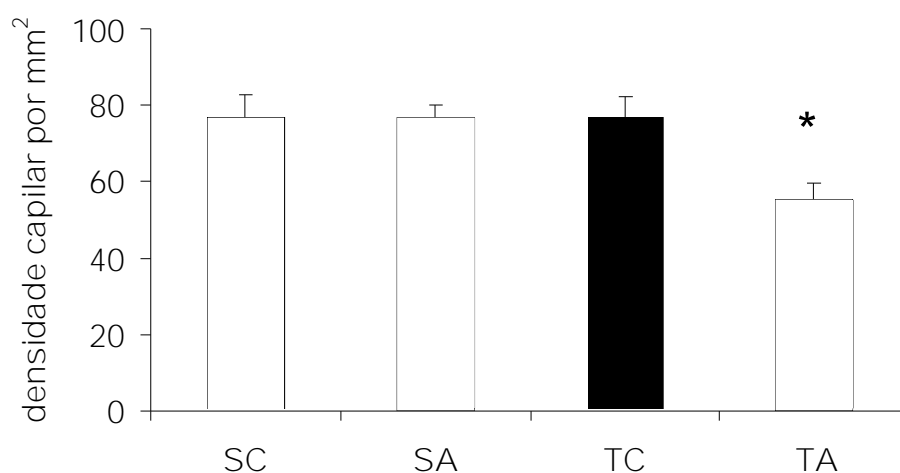


FIGURA 15 - Densidade capilar cardíaca. Sedentário controle (SC, n=6), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=6) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=5). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa em relação aos grupos SC, SA e TA, $p < 0,05$.

Na FIGURA 16 podemos observar fotos ilustrativas demonstrando a contagem de capilares no tecido cardíaco dos quatro grupos estudados (SC, SA, TC e TA).

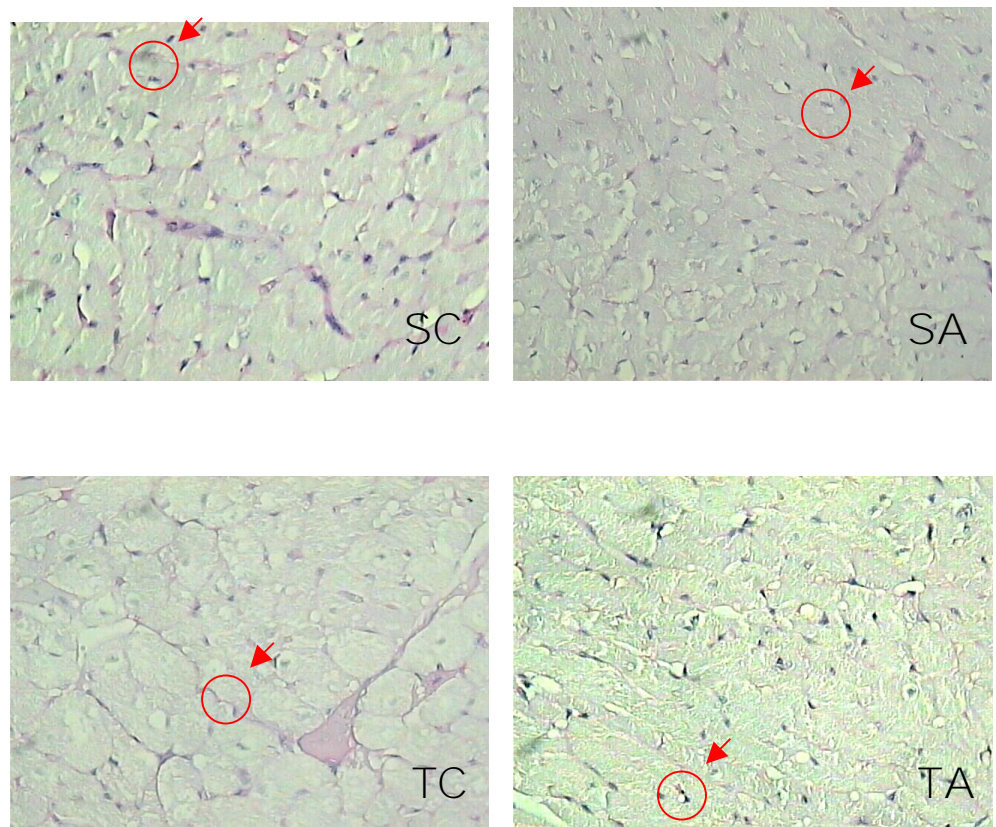


FIGURA 16 – Fotos ilustrativas da densidade capilar cardíaca nos quatro grupos estudados. Visualização em microscópio óptico utilizando objetiva de imersão com aumento de 400x. Sedentário Controle (SC), sedentário tratado com esteróide anabolizante (SA), treinado controle (TC) e treinado tratado com esteróide anabolizante (TA).

6.5.2 Colágeno perivascular

A FIGURA 17 ilustra os resultados referentes ao colágeno perivascular (CPV) calculado através da relação entre a área corada positivamente para colágeno ao redor das artérias coronárias e a área do vaso. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos.

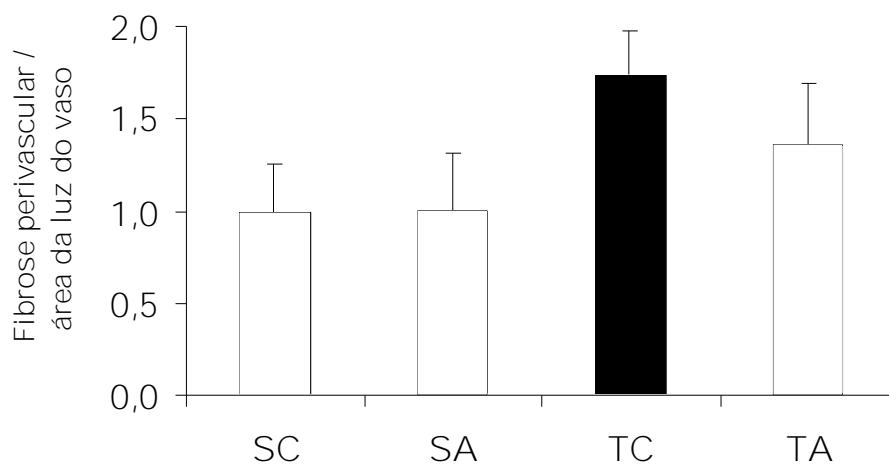


FIGURA 17 - Colágeno Perivascular. Sedentário controle (SC, n=6), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=6). Os resultados estão apresentados como média ± erro padrão.

Na FIGURA 18 podemos observar fotos ilustrativas do colágeno perivascular depositado ao redor de vasos de resistência no tecido cardíaco dos quatro grupos estudados (SC, SA, TC e TA).

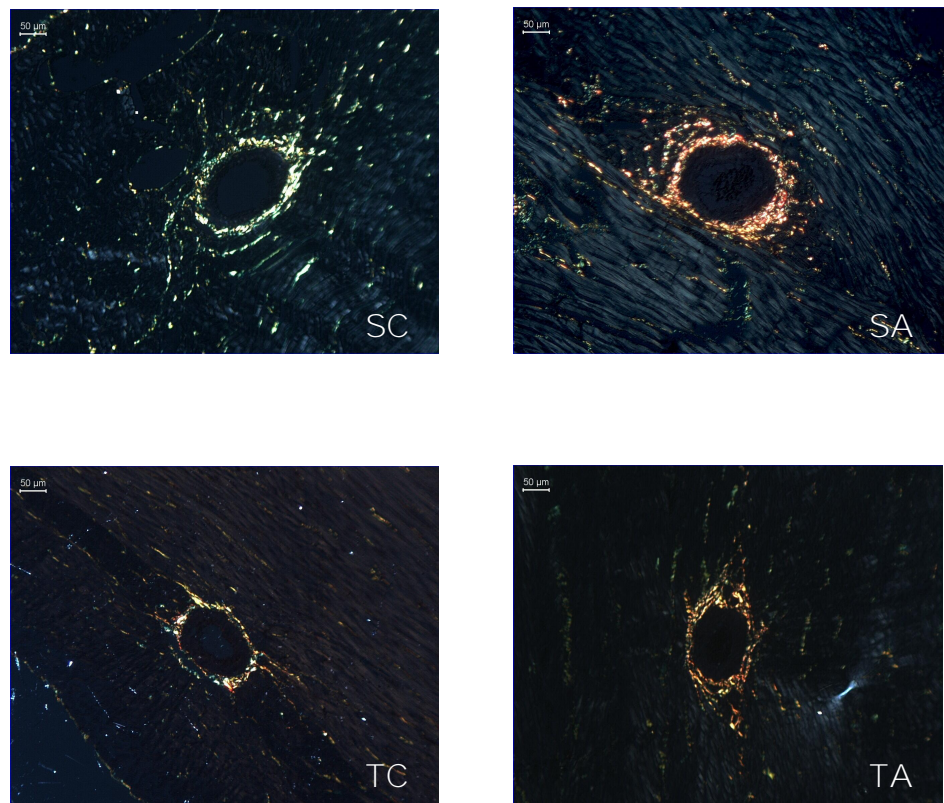


FIGURA 18 - Fotos ilustrativas do colágeno perivascular nos quatro grupos estudados. Colágeno quantificado sob luz polarizada, com a utilização de lentes de aumento de 20x. Sedentário Controle (SC), sedentário tratado com esteróide anabolizante (SA), treinado controle (TC) e treinado tratado com esteróide anabolizante (TA).

6.5.3 Hipertrofia vascular

Os resultados apresentados na FIGURA 19 fazem uma relação entre a área da parede do vaso e a área da luz do vaso, nos apresentando uma estimativa de hipertrofia vascular. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos.

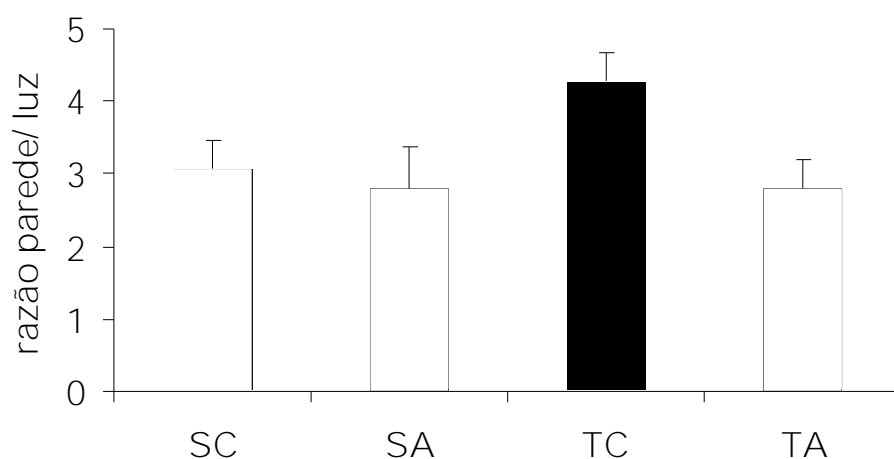


FIGURA 19 - Hipertrofia vascular (razão parede/ luz). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=6), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=5). Os resultados estão apresentados como média ± erro padrão.

6.6 Hidrólise de nucleotídeos

6.6.1 Fração do soro sanguíneo

A hidrólise dos nucleotídeos ATP e ADP através da ação da enzima ATP-difosfoidrolase estão demonstradas na FIGURA 20. Podemos observar que maior

hidrólise de ATP ocorreu nos grupos submetidos ao treinamento em comparação aos grupos sedentários, enquanto que a hidrólise de ADP permaneceu aumentada no grupo treinado controle, porém este mesmo resultado não foi observado no grupo treinado tratado com esteróide anabolizante.

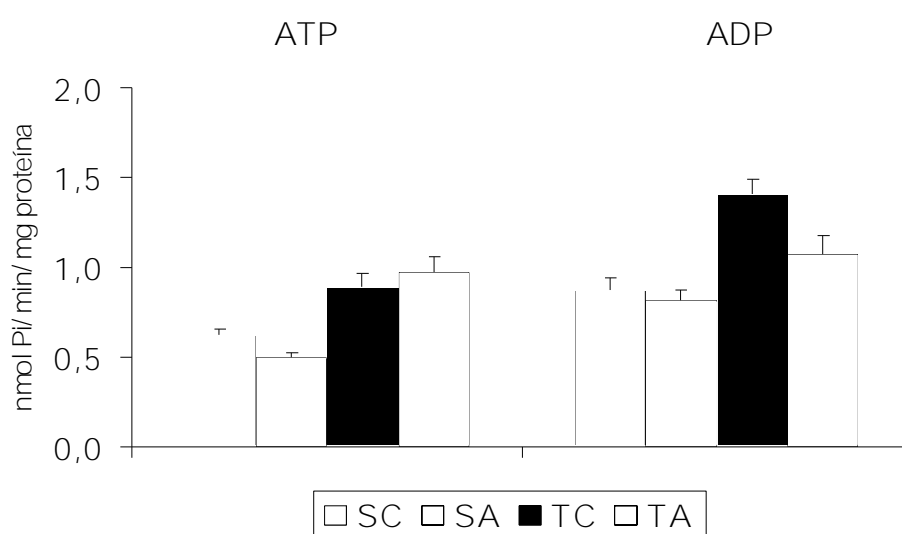


FIGURA 20 - Medida da atividade enzimática da ATP-difosfohidrolase na fração de soro sangüíneo através da hidrólise de ATP e ADP (nmol Pi/min/ mg proteína). Sedentário controle (SC, n=12), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=12), treinado controle (TC, n=10) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=11). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa para hidrólise de ATP em relação aos grupos sedentários (TC x SC, $p=0,01$; TC x SA, $p<0,001$ e TA x SC e SA, $p<0,001$). (#) Diferença significativa para hidrólise de ADP em relação aos outros grupos (TC x SC e SA, $p<0,001$ e TC x TA, $p<0,05$).

Ainda na fração de soro sangüíneo podemos observar a atividade da enzima 5'-nucleotidase representada através da hidrólise de AMP. A FIGURA 21 demonstra que a hidrólise de AMP está aumentada somente no grupo treinado controle.

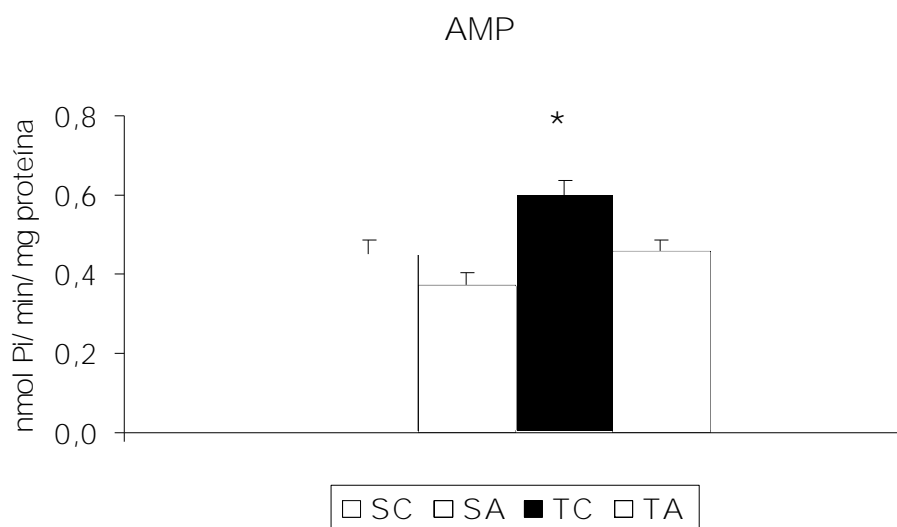


FIGURA 21 - Medida da atividade enzimática da ecto-5'-nucleotidase na fração de soro sangüíneo através da hidrólise de AMP (nmol Pi/ min/ mg proteína). Sedentário controle (SC, n=11), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=13), treinado controle (TC, n=10) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=12). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa para o grupo treinado em relação aos outros grupos (TC x SC, $p < 0,05$; TC x SA, $p < 0,001$ e TC x TA, $p < 0,05$).

6.6.2 Fração sarcolemal do coração

A hidrólise de nucleotídeos na fração sarcolemal do coração representa uma das vias locais de formação de adenosina. A atividade da enzima ATP-difosfohidrolase no coração está demonstrada na FIGURA 22 através da hidrólise de ATP e ADP. Podemos observar que no coração a hidrólise destes nucleotídeos está aumentada nos grupos que foram submetidos ao treinamento em relação ao grupo sedentário controle.

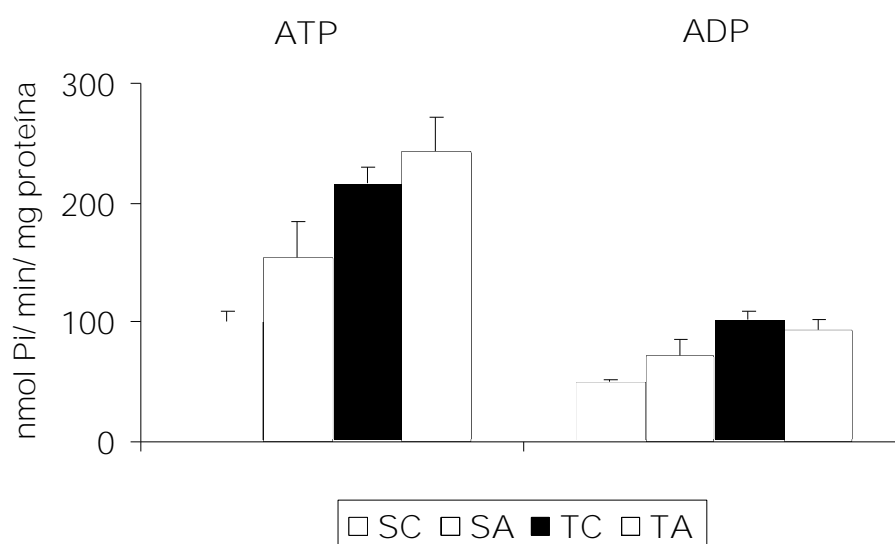


FIGURA 22 - Medida da atividade enzimática da ATP-difosfohidrolase na fração sarcolemal do coração através da hidrólise de ATP e ADP (nmol Pi/ min/ mg proteína). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=5), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=5). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa para hidrólise de ATP em relação ao grupo sedentário controle (TC x SC, $p < 0,05$; TA x SC, $p < 0,005$). (#) Diferença significativa para hidrólise de ADP em relação ao grupo sedentário controle (TC x SC, $p < 0,01$; TA x SC, $p < 0,05$).

Resposta semelhante também foi observada na hidrólise de AMP, ou seja, maior atividade da enzima ecto-5'-nucleotidase nos grupos treinados comparados aos grupos sedentários, a qual pode ser observada na FIGURA 23.

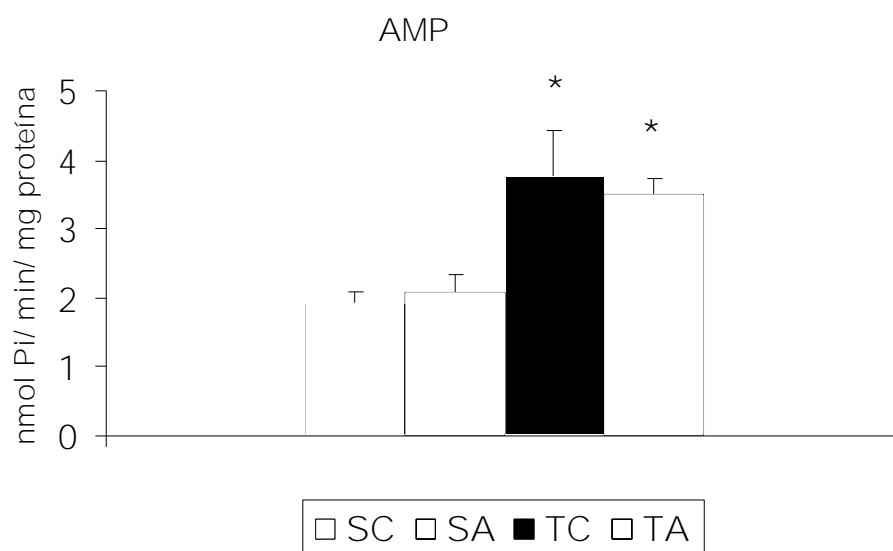


FIGURA 23 - Medida da atividade enzimática da ecto-5'-nucleotidase na fração sarcolemal do coração através da hidrólise de AMP (nmol Pi/ min/ mg proteína). Sedentário controle (SC, n=5), sedentário tratado com anabolizante (SA, n=5), treinado controle (TC, n=5) e treinado tratado com anabolizante (TA, n=5). Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão. (*) Diferença significativa para hidrólise de AMP em relação aos grupos sedentários (TC x SC e SA, $p < 0,05$; TA x SC e SA, $p < 0,05$).

7 DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo demonstram que o uso de dose suprafisiológica do esteróide anabolizante decanoato de nandrolona associado ao treinamento físico aeróbio de natação em ratos normotensos leva a atenuação dos benefícios cardiovasculares promovidos pelo treinamento. Enquanto que, isoladamente o treinamento físico promoveu hipertrofia cardíaca acompanhada de melhor perfusão sangüínea para o miocárdio, no grupo que foi submetido ao treinamento físico associado ao uso de decanoato de nandrolona a hipertrofia cardíaca foi acompanhada de prejuízo no fluxo sangüíneo coronariano, o qual pode estar relacionado a alterações metabólicas, tais como menor formação de adenosina, além de alterações morfológicas tais como menor densidade capilar cardíaca. Além disso, o prejuízo na resposta vasodilatadora à acetilcolina observado em ambos os grupos que foram submetidos ao tratamento com o decanoato de nandrolona sugere uma possível disfunção endotelial.

7.1 Testosterona plasmática e composição corporal

Em condições normais, andrógenos são produzidos pelos testículos e, em proporções menores, pelas adrenais, ovário e placenta. O principal hormônio produzido pelo testículo é a testosterona, a qual é produzida pelas células de Leydig devido a estímulo gonadotrófico. As células de Leydig possuem receptores para hormônios gonadotróficos como o LH (hormônio luteinizante) e a interação deste hormônio com estes receptores ativam a adenil-ciclase e a produção de AMPc. Portanto, a secreção de testosterona está sob o controle hipofisário através do hormônio luteinizante, que estimula as células de Leydig a produzir e lançar na circulação sistêmica a testosterona, a qual, além de atuar nos tecidos andrógeno-dependentes, vai agir sobre o sistema hipotálamo-hipofisário, inibindo a produção do hormônio trófico da hipófise anterior, o que nomeamos de retroalimentação negativa. Este sistema pode ser bem observado em animais castrados, onde a concentração

plasmática e hipofisária dos hormônios luteinizante e folículo-estimulante estão aumentadas e a administração de andrógenos nestes animais faz com que os níveis destas gonadotrofinas voltem aos valores normais (RODRIGUES & FAVARETTO, 1999).

No presente estudo os animais tratados com esteróide anabolizante apresentaram maiores concentrações de testosterona plasmática, comparados aos animais controles. Estes resultados estão de acordo com estudos realizados em animais experimentais, nos quais a administração tanto de propionato de testosterona, quanto de decanoato de nandrolona elevou significativamente os níveis de testosterona (BITRAN, HILVERS, FRYE & ERSKINE, 1996; TAKAHASHI, TATSUGI & KOHNO, 2004). Resultados opostos são observados em humanos, nos quais menores concentrações destas substâncias são registradas (HUIE, 1994). Estes resultados divergentes observados em humanos ocorrem devido ao sistema de retroalimentação negativa, pois como já discutido anteriormente, a secreção de testosterona está sob o controle hipofisário, o qual através do hormônio luteinizante, estimula as células de Leydig a produzir e lançar na circulação sistêmica a testosterona, que atuando nos tecidos andrógeno-dependentes, age sobre o sistema hipotálamo-hipofisário, inibindo a produção do hormônio trófico da hipófise anterior. Portanto, maior concentração de testosterona exógena inibe a produção de testosterona endógena. Além disso, diferenças na medida de testosterona plasmática, ou ainda, diferenças no metabolismo de andrógenos entre humanos e ratos podem ser responsáveis por estas discrepâncias.

A concentração de testosterona é inversamente correlacionada com a massa gorda (BHASIN & BUCKWALTER, 2001), sendo possível observar em homens com hipogonadismo maior massa gorda do que em homens eugonadais. Estudos demonstram que os níveis de testosterona plasmática são menores em homens de meia idade com obesidade visceral (BARRETT-CONNORS & KHAW, 1988; SEIDELL, BJORNTORP, SJOSTROM, KVIST, SANNERSTED, 1990). Além disso, a administração de altas doses de testosterona diminuiu a massa gorda corporal em homens jovens saudáveis (SINGH, HSIA, ALAUPOVIC, SINHA-HIKIM, WOODHOUSE, BUCHANAN, SHEN, BROSS, BERMAN & BHASIN, 2002).

Neste estudo o peso corporal dos animais foi acompanhado semanalmente e interessante os animais dos grupos sedentário tratado com anabolizante, treinado controle e treinado tratado com anabolizante apresentaram menor ganho de peso corporal ao longo das semanas de desenvolvimento do protocolo, porém somente no grupo treinado tratado com anabolizante se observou diferença estatística significativa em relação ao grupo sedentário controle a partir da 6ª semana do protocolo experimental. Este peso corporal reduzido pode ser atribuído a menor quantidade de gordura intraperitonal encontrada nestes grupos. Estes resultados corroboram com dados da literatura que demonstram que o excesso de andrógenos promove um maior metabolismo do tecido adiposo (SCHROEDER, ZHENG, ONG, MARTINEZ, FLORES, STEWART, AZEN & SATTLER, 2004). Outros estudos com animais experimentais também demonstraram redução no peso corporal de ratos tratados com esteróides anabolizantes (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS, 2005; CUNHA, TANNO, MOURA & MARCONDES, 2005; TAKAHASHI, TATSUGI & KOHNO, 2004), sendo que a redução no apetite de ratos tratados com estas substâncias também pode ser considerada uma das possíveis causas para determinar o peso corporal reduzido (YU-YAHIRO, MICHAEL, NASRALLAH & SCHOFIELD, 1989). No entanto, nem todos os estudos observam esta redução (DU TOIT et al., 2005; GEORGIEVA & BOYADJEV, 2004), portanto, estes resultados discrepantes podem ocorrer devido aos diferentes esteróides anabolizantes utilizados, além de diferentes doses e duração do tratamento.

7.2 Alterações hemodinâmicas

O treinamento físico aeróbio realizado de maneira regular, envolvendo o uso de grandes grupos musculares, com suficiente duração e intensidade é capaz de trazer benefícios ao sistema cardiorespiratório (EVANGELISTA, MARTUCHI, NEGRÃO & BRUM, 2005). Uma das principais adaptações do sistema cardiovascular a este tipo de treinamento é a bradicardia de repouso, a qual é considerada um marcador de treinamento físico aeróbio, ocorrendo tanto em humanos (KATONA et

al., 1982), quanto em animais (GEENEN, BUTTRICK & SCHEUER, 1988; MEDEIROS et al., 2004; NEGRÃO et al., 1992; NEGRÃO & RONDON, 2001). Neste estudo o protocolo de treinamento realizado foi eficaz em promover redução da frequência cardíaca de repouso, demonstrando a sua eficiência em promover adaptações aeróbias sobre o sistema cardiovascular, entretanto o tratamento com esteróides anabolizantes não provocou alterações neste parâmetro. De fato, KARKUNEN, RAMO e KETTUNEN (1988) já haviam registrado que a redução da frequência cardíaca de repouso em ratos tratados com esteróide anabolizante era mediada pelo treinamento físico empregado e não pelo uso de anabolizantes.

A falta de adaptação na resposta da pressão arterial sistólica ao treinamento físico em animais normotensos é bastante documentada na literatura (KRIEGER, BRUM & NEGRÃO, 1998; NEGRÃO, IRIGOYEN, MOREIRA, BRUM, FREIRE & KRIEGER, 1993), o que vêm ao encontro dos nossos resultados, onde nenhuma diferença foi observada na pressão arterial de ratos treinados. De fato, o treinamento físico é bem recomendado como um tratamento não-farmacológico para indivíduos hipertensos, porém seu efeito em animais e humanos normotensos parece ser mínimo (MEDEIROS et al., 2004). Em contraste com os resultados observados com o treinamento físico aeróbio, o uso de esteróides anabolizantes tem sido associado com hipertensão arterial em ratos (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS, 2004) e em atletas (URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN, 2004), entretanto no presente estudo o mesmo comportamento de elevação da pressão arterial não foi observado em resposta à administração de esteróides anabolizantes. Divergências são muito comuns na literatura quando se trata de esteróides anabolizantes e resposta pressórica, e estas diferenças podem ser explicadas pelo uso de diversos tipos de esteróides e/ou diferentes regimes de tratamento utilizados. A hipertensão arterial verificada em alguns estudos pode, em parte, ser conseqüência de danos renais observados em ratos que receberam esteróides anabolizantes (TAKAHASHI, TATSUGI & KOHNO, 2004), já que a presença de receptores de andrógenos já foi constatada nos rins (WILSON & MCPHAUL, 1996; XIE, NARASIMHAN, ZHENG, DEWEY & FELDER, 1996).

7.3 Hipertrofia cardíaca

Estímulos mecânicos e neuro-humorais atuam diretamente no coração e provocam alterações estruturais cardíacas (KATZ, 2003). O termo hipertrofia cardíaca refere-se ao aumento da massa muscular e constitui um dos principais mecanismos de adaptação do músculo estriado diante de uma sobrecarga de trabalho. A hipertrofia cardíaca pode ser classificada de acordo com o fator que está contribuindo para o seu crescimento: 1. hipertrofia de desenvolvimento, que está associada com o crescimento normal do coração após o nascimento até o indivíduo se tornar adulto; 2. hipertrofia fisiológica, que é decorrente de estímulos como o exercício ou a gravidez; e 3. hipertrofia patológica, que está associada a estímulos induzidos por doenças, podendo levar a disfunção ventricular (HEINEKE & MOLKENTIN, 2006).

O potencial papel dos hormônios esteróides nas respostas de crescimento do ventrículo esquerdo não é completamente compreendida e diversos estudos focando este assunto vêm sendo desenvolvidos. Os hormônios sintéticos derivados da testosterona podem influenciar na resposta hipertrófica através de ações nos receptores de andrógenos encontrados em miócitos cardíacos (LIU, DEATH & HANDELSMAN, 2003). Diversos resultados demonstrados na literatura (NOTTIN et al., 2006) observaram alteração nos parâmetros morfológicos cardíacos em fisiculturistas usuários de esteróides anabolizantes, tais como maior massa, diâmetro diastólico final e volume do ventrículo esquerdo, os quais não foram encontrados em fisiculturistas não usuários destas substâncias. Anteriormente, outro estudo também já havia demonstrado desproporcional aumento na massa muscular do ventrículo esquerdo em levantadores de peso usuários de esteróides anabolizantes, porém de grande interesse neste estudo foi a observação de que a hipertrofia ventricular esquerda ainda permanecia mesmo após um ano da descontinuidade no uso destas substâncias (URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN, 2004).

Neste trabalho o peso absoluto do coração não foi modificado pelo treinamento físico ou pelo uso de altas doses do esteróide anabolizante decanoato

de nandrolona, estando de acordo com outros estudos encontrados na literatura (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS, 2005; TAKAHASHI, TATSUGI & KOHNO, 2004). Em contraste, WOODIWISS et al., (2000) demonstraram aumento no peso do coração de ratos treinados em esteira quando comparado ao grupo controle e redução no peso do coração de ratos sedentários tratados com anabolizante comparado aos grupos controle, treinado e treinado tratado com a droga, sendo que no grupo que recebeu ambos os tratamentos o peso do coração somente foi maior em relação ao grupo sedentário tratado com esteróide, demonstrando que a somatória dos tratamentos não influenciou este resultado.

A razão entre o peso do coração e o peso corporal é um índice muito utilizado para calcular a hipertrofia cardíaca. Os resultados demonstrados neste estudo apontam para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca como resposta ao exercício físico e ao uso de esteróides anabolizantes e embora o peso absoluto do coração não tenha sido diferente entre os grupos, esta razão foi maior nos três grupos submetidos aos tratamentos, obtendo, portanto uma hipertrofia de 8% no grupo sedentário tratado com anabolizante, 16% no grupo treinado e 24% no grupo treinado tratado com anabolizante quando comparados ao grupo sedentário controle, sendo assim, a resposta hipertrófica no coração dos animais treinados tratados com a droga foi potencializada pela somatória dos tratamentos. Estudos realizados em animais experimentais corroboram os resultados obtidos neste trabalho (BEUTEL, BERGAMASCHI & CAMPOS, 2005; DU TOIT et al., 2005; TAKAHASHI, TATSUGI & KOHNO, 2004), demonstrando que o índice de hipertrofia cardíaca é maior em animais tratados com esteróide anabolizante e também em animais treinados comparados ao grupo controle. Entretanto, embora a razão entre o peso do coração e o peso corporal seja um índice muito utilizado, neste modelo experimental onde os animais são submetidos a treinamento e tratamento com esteróides anabolizantes este talvez não seja o melhor método para demonstrar a hipertrofia cardíaca, pois a mesma poderia ser, pelo menos em parte, superestimada pelo menor peso corporal encontrado principalmente no grupo treinado tratado com anabolizante.

A hipertrofia cardíaca neste modelo experimental poderia ser mais bem avaliada através de medida direta do diâmetro dos miócitos. Aumento no diâmetro

dos miócitos pode ser observado como resposta ao treinamento físico aeróbio de natação, onde a hipertrofia cardíaca é induzida por estímulo fisiológico, decorrente de uma sobrecarga de volume, ou seja, com aumento da pré-carga (IEMITSU, TAKASHI, MAEDA, SAKAI, KOBAYASHI, FUJII, MIYAZAKI, MATSUDA & YAMAGUCHI, 2001) ou ainda, através da associação do treinamento físico com o uso de esteróides anabolizantes (TAGARAKIS, BLOCH, HARTMANN, HOLLMANN & ADDICKS, 2000a,b). Dados do nosso laboratório confirmam estes resultados, onde foi observado aumento semelhante no diâmetro dos cardiomiócitos no grupo de animais treinados por natação e no grupo treinado e tratado com esteróides anabolizantes, entretanto esta diferença não foi observada no grupo que foi submetido somente ao tratamento com anabolizante, demonstrando desta forma que os esteróides anabolizantes não exercem influência sobre este parâmetro (ROCHA, 2005). Estes dados sugerem que neste estudo os animais desenvolveram hipertrofia cardíaca, a qual foi induzida pelo treinamento físico aeróbio de natação. Portanto, como se sabe que o grau de hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico ocorre proporcionalmente em paralelo ao aumento do fluxo sanguíneo coronário (SCHAIBLE & SCHEURER, 1979), o próximo passo deste estudo foi avaliar o fluxo sanguíneo coronário destes animais.

7.4 Fluxo Sanguíneo Coronário

O suprimento sanguíneo do coração ocorre pelas artérias coronárias. A circulação coronária fornece oxigênio, transporta substratos e remove metabólitos, para assegurar condições de trabalho ideais para a célula miocárdica. O fluxo coronário apesar de representar apenas cerca de 4% do débito cardíaco total em repouso é fundamental para a manutenção da vitalidade do coração, pois o metabolismo das células cardíacas é essencialmente aeróbico, ou seja, depende, quase exclusivamente, da oxidação de substratos para a geração de energia (FRANCHINI & BRUM, 1999).

A relação entre o aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio e o aumento proporcional do fluxo coronário para suprir a demanda metabólica já é bastante elucidada na literatura e diversas são as vias estudadas que podem contribuir para maior vasodilatação neste território, dentre elas podemos citar fatores metabólicos como a adenosina (DUNCKER, STUBENITSKY & VERDOUW, 1998), fatores endoteliais como o óxido nítrico (BERDEAUX, GHALEH, DUBOIS-RANDÉ, VIGUÉ, LA ROCHELLE, HITTINGER & GIUDICELLI, 1994) e principalmente fatores neurais como os receptores α -adrenérgicos (GORMAN, TUNE, RICHMOND & FEIGL, 2000). Em casos onde o suprimento sangüíneo é menor do que o requerido pela demanda funcional de um órgão/ tecido, o metabolismo ficará comprometido pela falta de oxigênio e acúmulo de metabólitos, levando a disfunção celular.

Neste trabalho, o fluxo sangüíneo coronário foi avaliado através da técnica de microesferas coloridas e estudado em dois momentos: 1- com os animais em repouso, sendo este considerado o fluxo coronário basal e 2 - com os animais sob o efeito de um vasodilatador (acetilcolina), para que a hiperemia induzida pelo exercício pudesse ser mimetizada. O fluxo sangüíneo coronário foi determinado através do número de esferas fixadas no tecido e em mL/min e embora ambos os métodos estejam avaliando o fluxo sangüíneo coronário e demonstrem resultados semelhantes, as diferenças estatísticas não foram igualmente observadas. Isto provavelmente se deve ao menor número de animais que compõem a amostra de cada grupo quando o fluxo sangüíneo é determinado em mL/min, sendo que esta menor amostra é resultado de limitações que ocorreram durante o desenvolvimento do experimento.

Interessantemente, foi observado no grupo de animais treinados, durante o período basal, um maior fluxo sangüíneo coronário, demonstrado através do número de esferas encontradas no tecido. Este maior fluxo sangüíneo pode ser resultado de um maior enchimento ventricular que ocorre durante a diástole cardíaca em resposta ao treinamento físico de endurance (LEVY, CERQUEIRA, ABRASS, SCHWARTZ & STRATTON, 1993). O maior enchimento ventricular nesta situação ocorre devido a redução da freqüência cardíaca, a qual permite um maior tempo de enchimento ventricular. Desta forma, a bradicardia de repouso observada como resposta ao

treinamento físico neste estudo é possivelmente a explicação para o aumento do fluxo sanguíneo coronário observado no grupo treinado. É de grande importância salientar que em um estudo realizado em nosso laboratório (ROCHA, 2005), o mesmo protocolo de treinamento físico promoveu melhora do estado inotrópico cardíaco observado pelo aumento na derivada temporal positiva (dP/dt positiva) e melhora da função diastólica através da redução da pressão diastólica inicial do ventrículo esquerdo de ratos. Portanto, podemos concluir que o treinamento físico promoveu hipertrofia cardíaca, e proporcional aumento no fluxo sanguíneo coronário, associado a melhor função cardíaca.

Ao avaliarmos a resposta vasodilatadora à acetilcolina, o grupo sedentário controle respondeu com aumento no fluxo sanguíneo coronário, o qual foi alcançado devido a um incremento de 18% no débito cardíaco em relação ao repouso. Entretanto, um resultado não esperado foi observado no grupo treinado controle, onde um pequeno aumento no fluxo sanguíneo coronário ocorreu em resposta a um incremento de apenas 11% no débito cardíaco em relação ao repouso, não sendo, portanto semelhante à resposta observada no grupo controle. De fato, estudos demonstram que na circulação coronária o treinamento físico é capaz de aumentar a sensibilidade a agentes vasodilatadores em animais saudáveis (DICARLO, BLAIR, BISHOP & STONE, 1989; LAUGHLIN, OVERHOLSER & BHATTE, 1989; MULLER, MYERS & LAUGHLIN, 1994; OLTMAN, PARKER, ADAMS & LAUGHLIN, 1992), portanto nossos resultados divergem dos encontrados na literatura. Talvez, uma maior dose de acetilcolina fosse necessária, para o grupo treinado, para que uma maior vasodilatação fosse alcançada, já que esse grupo também parte de valores mais altos de fluxo sanguíneo coronário e débito cardíaco basal. No entanto, curvas dose-resposta à acetilcolina não foram realizadas, sendo esta, portanto uma limitação do trabalho.

Ao analisarmos os grupos tratados com esteróides anabolizantes podemos observar que somente o tratamento com esta droga não modificou o comportamento do fluxo sanguíneo coronário em relação ao grupo controle, estando de acordo com os resultados encontrados na literatura, onde queda da função cardíaca não foi verificada em ratos sedentários que apenas receberam esteróide anabolizante

(LIANG, PAULSON, KOPP, GLONEK, MENEZES, GIERKE & SCHWARTZ, 1993). Entretanto, o aumento no fluxo sangüíneo coronário observado no grupo treinado foi atenuado pelo uso de esteróides anabolizantes. Outro dado importante em relação ao grupo treinado tratado com anabolizante foi observado no débito cardíaco, o qual se apresentou reduzido em relação ao grupo treinado controle e embora não seja estatisticamente diferente, apresenta uma grande tendência ($p=0,05$) e desta maneira pode contribuir para a redução de 29% no fluxo sangüíneo observada neste grupo em relação ao grupo sedentário controle. Estes dados vêm ao encontro dos resultados obtidos no estudo de ROCHA (2005), onde foi observada perda dos efeitos benéficos promovidos pelo treinamento físico aeróbio sobre alguns índices de função ventricular no grupo treinado e tratado com anabolizante, tais como queda da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, queda do inotropismo e do relaxamento cardíaco quando comparados ao grupo somente treinado, caracterizando um estado patológico. Estudos realizados em humanos também demonstram prejuízos na função cardíaca. As propriedades de relaxamento do ventrículo esquerdo foram prejudicadas em fisiculturistas usuários de esteróides anabolizantes (NOTTIN, et al., 2006), além de uma menor distensibilidade aórtica observada nestes atletas (KASIKCIOGLU et al., 2007).

A resposta vasodilatadora à acetilcolina foi prejudicada nos dois grupos tratados com esteróides anabolizantes. Podemos melhor observar estes resultados ao analisarmos o fluxo sangüíneo coronário e o débito cardíaco destes grupos. Nos grupos tratados com anabolizante o fluxo sangüíneo coronário analisado através do número de esferas no tecido encontra-se diminuído em relação aos grupos controles (sedentário e treinado) e ao observarmos o mesmo fato analisado através do fluxo sangüíneo dado em ml/ min, podemos verificar que o grupo treinado e tratado com anabolizante ainda mantém-se reduzido em relação ao grupo treinado controle como já observado anteriormente, e embora no grupo somente tratado esta redução também ocorra, ela não chega a ser significativa como àquela demonstrada através do número de esferas no tecido. O menor fluxo sangüíneo coronário observado nos grupos tratados se deve em parte ao menor débito cardíaco também demonstrado nestes grupos, sendo que o maior prejuízo do débito ocorreu justamente no grupo

treinado e tratado com esteróides anabolizantes. Prejuízos na vasodilatação dependente de endotélio já foram relatados na literatura tanto em humanos (EBENBICHLER et al., 2001), quanto em animais (AMMAR, SAID & HASSAN, 2004), o que vêm de acordo com nossos dados, já que a acetilcolina é um vasodilatador dependente de endotélio.

O sistema circulatório é dimensionado para cobrir a demanda de oxigênio e quando ocorrem modificações que levam a redução na função cardíaca, o suprimento sangüíneo se torna ineficiente para suprir a demanda, portanto reduções no débito cardíaco podem significar reduções no suprimento cardíaco. O desempenho cardíaco normal é resultado da interação entre função sistólica e função diastólica, sendo que no coração normal o débito cardíaco é fortemente determinado pelo retorno venoso. Como observado por ROCHA (2005) o grupo treinado tratado com anabolizante apresentou redução na função contrátil e de relaxamento do coração, prejudicando o desempenho cardíaco. Além disso, um possível aumento na resistência periférica também poderia influenciar para um menor retorno venoso e desta forma promover um menor volume sistólico, o qual seria ejetado pela bomba cardíaca, e que quando associado a menor freqüência cardíaca também observada neste grupo, significaria redução de débito cardíaco e, portanto prejuízo no suprimento sangüíneo para os diversos tecidos, incluindo o próprio coração, o qual é um órgão extremamente dependente deste fluxo para suprir a sua demanda metabólica, tendo em vista que a extração de oxigênio neste tecido já é muito alta.

Todos estes dados confirmam que o uso de altas doses do esteróide anabolizante decanoato de nadrolona associado ao treinamento físico de natação prejudicam o fluxo sangüíneo coronário e o desempenho cardíaco. Desta maneira, o próximo passo deste estudo foi avaliar algumas possíveis alterações estruturais que poderiam contribuir para o menor fluxo sangüíneo observado neste grupo.

7.5 Alterações estruturais

Alterações estruturais no leito vascular coronário são responsáveis por mudanças funcionais que ocorrem no sistema coronário com o exercício físico. A capacidade da circulação coronária de ofertar o sangue para o miocárdio e de fazer o transporte de nutrientes e metabólitos dos miócitos cardíacos é aumentada pelo treinamento físico (BLOOR, 2005).

Uma rede capilar adequada é de vital importância para um aporte sanguíneo cardíaco ideal em condições normais, bem como no coração hipertrofiado, especialmente durante a atividade física. Na literatura, ainda existem controvérsias com relação à angiogênese e treinamento físico. Na maioria dos estudos onde animais jovens, como ratos e cobaias, são submetidos ao treinamento físico de natação ou em esteira é possível observar aumento na densidade capilar cardíaca ou na razão capilar/ fibra, entretanto estes resultados não são registrados em ratos, cães ou porcos adultos submetidos ao mesmo tipo de treinamento (BROWN, 2003). Um estudo bem delineado realizado por WHITE, BLOOR, McKIRNAN e CARROL (1998) examinou em detalhes as adaptações na microvasculatura coronária de porcos adultos induzida pelo treinamento em esteira, sendo que os animais foram estudados com 1, 3, 8 e 16 semanas de treinamento. Interessantemente, a densidade capilar foi aumentada somente na terceira semana de treinamento, sendo que na semana 1, 8 e 16 estes resultados não foram observados. O breve período de tempo em que foi observado aumento na densidade capilar pode ser atribuído a uma rápida transformação dos capilares em arteríolas, como observado no músculo esquelético por SKALAK, PRICE e ZELLER (1998), de maneira que os novos vasos capilares passam por um processo de arterialização e são transformados em vasos com músculo liso vascular. Este pode ser um possível motivo pelos quais resultados divergentes são encontrados ao final dos diferentes protocolos de treinamento nas diversas espécies estudadas.

Neste estudo, a densidade capilar cardíaca não foi modificada pelo treinamento físico. Uma maior densidade capilar em ratos jovens geralmente é

observada como efeito do treinamento físico (BROWN, 2003), entretanto nossos resultados não correspondem a estes dados. A divergência de resultados pode estar relacionada à idade e a espécie dos animais, ou ainda ao tipo e tempo de duração do protocolo de treinamento, podendo estas variáveis alterar as respostas observadas. Neste estudo os ratos iniciaram o protocolo experimental com aproximadamente 12 semanas de idade, sendo estes considerados animais adultos jovens, e alguns estudos não demonstram alteração na densidade capilar de ratos adultos (TOMANEK, 1970), sendo este, portanto um possível fator que corrobore para este resultado. Outro fato que poderia colaborar com os resultados observados é o processo de transformação de novos vasos em pequenas artérias ocorrendo, portanto uma angiogênese transitória, a qual não poderia ser observada ao final do protocolo de treinamento como já relatado anteriormente. Como no presente estudo a densidade capilar foi avaliada somente ao final do protocolo experimental e pequenas artérias não foram estudadas esta seria uma outra possível explicação para este achado.

A inibição da neovascularização é uma característica geral dos hormônios esteróides. Neste estudo o grupo de animais que foi submetido ao tratamento com esteróides anabolizantes individualmente não apresentou diferença na densidade capilar cardíaca em relação ao grupo controle, entretanto, o grupo que foi submetido ao treinamento físico e ao tratamento com anabolizante apresentou diminuída densidade capilar. Resultados semelhantes são encontrados na literatura, onde nenhuma alteração na capilarização do miocárdio foi observada como efeito somente do tratamento com esteróides anabolizantes em ratos (EGGINTON, 1987; TAGARAKIS et al., 2000a,b), porém foi observado um prejuízo na capilarização cardíaca induzida pelo exercício em ratos tratados com esteróides anabolizantes e submetidos ao treinamento físico (TAGARAKIS et al., 2000a,b) e embora neste estudo o aumento na densidade capilar não tenha sido observado como efeito do treinamento físico, um prejuízo microvascular foi observado no grupo que associou o treinamento e o tratamento em relação aos outros grupos. Portanto, não somente a perda de um possível efeito benéfico do treinamento, mas também um importante prejuízo microvascular pode levar a um inadequado suprimento cardíaco, o que se

torna mais agravante quando observado em um coração hipertrofiado como é o caso do grupo em discussão. Estudos associam alguns tipos de hipertrofia cardíaca patológica a menor densidade capilar, particularmente em regiões do subendocardio. Esta região se torna menos perfundida e menor reserva vascular coronária também é observada na presença de hipertrofia patológica. Assim, a falta de crescimento capilar e prejuízo na reserva vasodilatadora produzem hipóxia, principalmente em regiões do subendocardio, e podem eventualmente levar a diminuição na síntese protéica e insuficiência cardíaca (BROWN, 2003).

Vasos de resistência estão presentes tanto em nível pré-capilar como pós-capilar. Os elementos de resistência pré-capilar são representados pelas pequenas artérias, arteríolas e esfíncteres pré-capilares, sendo as pequenas artérias e as arteríolas os principais responsáveis por variações na resistência e, por conseguinte, na extensão do fluxo tecidual. Os vasos de resistência pós-capilar incluem as vênulas musculares e pequenas veias, as quais influenciam substancialmente a pressão capilar (SANTOS, DOS SANTOS & ANDRADE). Neste trabalho, uma estimativa da hipertrofia vascular foi utilizada para analisar se o treinamento físico, o uso de esteróide anabolizante e a associação de ambos poderiam atuar sobre o remodelamento de pequenos vasos de resistência (50-150 μ m) no coração, acarretando desta maneira em alterações no fluxo sanguíneo para este tecido, entretanto, nenhuma modificação ocorreu em resposta a estes tratamentos. De fato, o treinamento físico parece não causar alterações na razão parede/ luz de arteríolas de ratos normotensos, diferente do que pode ser observado em animais hipertensos, onde o treinamento físico é capaz de normalizar a maior razão parede/ luz encontrada tanto em músculos ativos, quanto em músculos não ativos durante o treinamento, provavelmente sendo este um dos mecanismos responsáveis pela redução da pressão arterial observada nestes animais (MELO, MARTINHO & MICHELINI, 2003). Embora alguns estudos demonstrem que o uso de esteróides anabolizantes pode levar ao aumento da pressão arterial, pouco se sabe sobre os possíveis mecanismos de atuação destas substâncias, principalmente sobre a estrutura vascular.

A estrutura dos vasos sanguíneos varia dramaticamente, refletindo suas diferentes funções. As fibras de colágeno e de elastina são componentes da parede da maioria dos segmentos vasculares, não estando presente somente nos capilares. As artérias que têm paredes muito distensíveis possuem uma túnica média particularmente rica em elastina, permitindo assim às grandes artérias, como a pulmonar, a aorta e seus ramos maiores, se expandirem e receberem o volume de ejeção durante a sístole ventricular, e retornarem ao seu estado original pelo recolhimento elástico durante a diástole. O colágeno é uma proteína que forma uma rede de fibrilas na camada média dos vasos e é 100 vezes mais rígido do que a elastina, sendo o seu papel o de prevenir a superdistensão dos vasos, portanto, alterações significativas na quantidade de colágeno perivascular podem prejudicar a distensão dos vasos, ou ainda, permitir a superdistensão dos mesmos. Neste estudo a quantidade de colágeno depositada em volta de vasos de resistência foi analisada em animais treinados e nenhuma diferença foi observada neste grupo. Alterações no metabolismo de colágeno geralmente são observadas em condições patológicas (ISOYAMA et al., 1992) ou ainda devido ao processo de envelhecimento. Já está bem claro na literatura que o treinamento físico aeróbio é capaz de minimizar os efeitos da idade na maior produção de colágeno (EGHBALI et al., 1989), no entanto em indivíduos jovens saudáveis nenhum efeito do exercício é observado (THOMAS et al., 1992; THOMAS et al., 2000; THOMAS et al., 2001), o que está de acordo com os resultados observados neste estudo.

O uso de esteróides anabolizantes pode causar alterações na fibrose intersticial do miocárdio como já observado em estudo realizado por nosso laboratório (ROCHA, 2005), sendo que esta tem uma característica reparativa, a qual é formada em situações de morte celular em áreas de microinfartos. Entretanto, nenhum outro trabalho havia estudado a fibrose perivascular em animais tratados com esteróides anabolizantes. Maior deposição de colágeno perivascular foi observada em modelo experimental de insuficiência cardíaca por sobrecarga de volume (WEBER, PICK, SILVER, MOE, JANICKI, ZUCKER & ARMSTRONG, 1990) e em humanos (TANAKA, FUJIWARA, ONODERA, WU, MATSUDA, HAMASHIMA & KAWAI, 1987) sem hipertensão arterial coronária. Neste estudo, nenhuma alteração

foi observada nos grupo de animais que foram tratados com esteróides anabolizantes, entretanto o fato de terem sido estudados vasos com grandes diferenças nos seus diâmetros (50-200 μ m), sem separá-los em pequenos grupos pode ter sido um fator limitante para a observação de alterações na estrutura vascular.

Podemos concluir, portanto, que a hipertrofia cardíaca foi acompanhada por diminuída densidade capilar cardíaca nos animais que realizaram treinamento associado ao uso de altas doses de decanoato de nandrolona, submetendo desta maneira estes animais a um possível prejuízo no suprimento sangüíneo para o miocárdio. Entretanto, nenhuma alteração foi observada em relação ao colágeno perivascular e a hipertrofia vascular, demonstrando que outros fatores, que não somente os estruturais poderiam estar contribuindo para o menor fluxo sangüíneo coronário observado devido ao uso de anabolizante. Desta forma, este estudo avaliou o papel da adenosina como um dos possíveis reguladores do fluxo sangüíneo coronário, devido a este ser um importante metabólito na regulação local deste fluxo.

7.6 Adenosina

Adenosina é liberada pelo coração durante qualquer evento no qual o suprimento de oxigênio é inadequado as necessidades de oxigênio (ex: isquemia, hipóxia e aumento no consumo de oxigênio). Desta maneira, a adenosina tem um papel crucial na regulação local do fluxo sangüíneo (HORI & KITAKASE, 1991).

Neste estudo, a adenosina foi avaliada através da atividade de enzimas envolvidas na cascata de hidrólise dos nucleotídeos extracelulares de adenina, os quais têm como produto final a formação de adenosina. Portanto, a atividade das enzimas ATP-difosfohidrolase, que hidrolisa ATP e ADP até AMP, e 5'-nucleotidase, que hidrolisa AMP até adenosina foram medidas na fração do soro sangüíneo, que representa a formação de adenosina sistêmica, e na fração sarcolemal do coração, que está envolvida na formação local de adenosina.

Maior atividade das enzimas ATP-difosfohidrolase e 5'-nucleotidase foi observada no grupo submetido ao treinamento físico, levando desta maneira a uma maior produção de adenosina tanto circulante, quanto local, já que este aumento foi observado na fração solúvel do soro e na fração sarcolemal. Dados da literatura corroboram com estes resultados, demonstrando que a atividade da enzima 5'-nucleotidase encontra-se aumentada no miocárdio de ratos que foram submetidos ao treinamento físico (LANGFORT et al., 1996; PIERCE et al., 1989). No entanto, este trabalho demonstra pela primeira vez que toda a cascata de hidrólise dos nucleotídeos de adenina está ativada como efeito do treinamento físico, tanto sistêmico, quanto localmente no coração. Esta maior formação de adenosina pode ser uma das vias que está atuando para manter a maior perfusão sanguínea observada no coração dos ratos treinados.

A formação de adenosina pela via de degradação dos nucleotídeos de adenina nunca havia sido estudada em animais submetidos ao tratamento com esteróides anabolizantes. Portanto, este trabalho demonstra pela primeira vez que pode ocorrer um desequilíbrio nos níveis extracelulares de adenosina devido ao uso de altas doses do esteróide anabolizante decanoato de nandrolona associados ao treinamento físico. Semelhante desequilíbrio nos níveis extracelulares de adenosina já foi demonstrado em células do músculo liso vascular de artérias de condução (aorta) e de microvasos de resistência (arteríola renal) de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) (DUBEY et al., 2001).

Ao analisarmos a atividade das enzimas na fração do soro sanguíneo, podemos observar que a hidrólise de nucleotídeos não sofreu alteração devido ao uso do esteróide anabolizante quando comparado ao grupo controle, no entanto mudanças ocorreram quando observamos o grupo treinado e tratado com anabolizante. A hidrólise de ATP no grupo que foi submetido ao treinamento e ao tratamento estava aumentada igualmente a do grupo submetido somente ao treinamento, entretanto diferente do observado no grupo treinado, a hidrólise de ADP foi diminuída pelo uso do esteróide anabolizante, tornando-se semelhante à observada nos grupos sedentários. Além disso, também foi observada redução na hidrólise de AMP, o qual é degradado para adenosina através da enzima 5'-

nucleotidase. Dessa maneira, maior formação de ADP ocorreu no grupo treinado e tratado com anabolizante, o qual provavelmente foi acumulado devido à redução na hidrólise deste nucleotídeo, levando, portanto a menor formação de AMP e por consequência de adenosina. Através destes resultados observados podemos sugerir que: 1- a menor formação de adenosina extracelular circulante pode ser também um mecanismo que influencia no menor fluxo sanguíneo coronário observado no grupo treinado tratado com esteróide anabolizante; 2- o acúmulo de ADP observado neste grupo pode estar causando aumento da agregação plaquetária, através da ligação deste nucleotídeo a receptores purinérgicos específicos (P₂), (BURNSTOCK, 2006), sendo que já foi demonstrado que o uso prolongado de esteróides anabolizantes pode estimular a agregação plaquetária, desta forma facilitando a formação de trombos e o processo de aterosclerose (FERENCHICK , 1991).

A hidrólise extracelular dos nucleotídeos de adenina na fração sarcolemal do coração, em parte, representa a produção local de adenosina extracelular. Conforme já mencionado anteriormente o grupo treinado promoveu um aumento na atividade das enzimas envolvidas na via de degradação dos nucleotídeos de adenina, que também foi observado no grupo treinado e tratado com esteróides anabolizantes. Nenhuma alteração foi observada no grupo que foi submetido somente ao tratamento com anabolizante. Portanto, podemos concluir que o uso de alta dose do esteróide anabolizante decanoato de nandrolona, não alterou a formação de adenosina extracelular no coração e diferente do observado na fração do soro, não prejudicou o aumento na produção de adenosina em resposta ao treinamento físico, podendo este ser um possível mecanismo de defesa local do coração para este grupo, no qual foi demonstrado redução de fluxo sanguíneo coronário. Desta forma, a aumentada produção de adenosina observada neste grupo pode ser um mecanismo compensatório, o qual esteja ocorrendo na tentativa de manter o fluxo sanguíneo para o miocárdio, pois estudos demonstram o aumento na liberação desta substância em situações de disfunção endotelial (MINAMINO, KITAKASE, MATSUMURA, NISHIDA, KATO, HASIMURA, MATSU-URA, FUNAYA, SATO, KUZUYA e HORI, 1998), hipóxia e isquemia cardíaca (HORI & KITAKASE, 1991).

8 CONCLUSÃO

Em conclusão, podemos afirmar que dose suprafisiológica do esteróide anabolizante decanoato de nandrolona associada ao treinamento físico aeróbio de natação em ratos normotensos atenua as adaptações benéficas promovidas pelo treinamento físico ao sistema cardiovascular. Além disso, um processo patológico pode ser caracterizado devido à presença de hipertrofia cardíaca e menor densidade capilar cardíaca, à diminuída formação de adenosina circulante, à redução no fluxo sanguíneo coronário e no débito cardíaco, e ainda a um prejuízo na resposta vasodilatadora à acetilcolina. Todos estes fatores sugerem que o suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco não está ocorrendo de maneira adequada, levando a um menor fornecimento de oxigênio para este músculo, o qual é extremamente dependente deste fluxo sanguíneo para o seu bom funcionamento.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARANTA, A.; ALARANTA, H.; HOLMILA, J.; PALMU, P.; PIETILA, K.; HELENIUS, I. Self-reported attitudes of elite athletes towards doping: differences between type of sport. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.27, n.10, p.842-6, 2006.

AMMAR, E.M.; SAID, S.A.; HASSAN, M. S. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. Pharmacological Research, London, v.50, n.3, p. 253-9, 2004.

BALDO-ENZI, G.; GIADA, F.; ZULIANI, G.; BARONI, L.; VITALE, E.; ENZI, G.; MAGNANINI, P.; FELLIN, R. Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self administration of anabolic steroids. Metabolism, New York, v.39, n.2, p.203-8, 1990.

BARRETT-CONNOR, E.; KHAW, K-T. Endogenous sex-hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. Circulation, Dallas, v.78, n.3, p.539-45, 1988.

BARTSCH, W.; KRIEG, M.; VOIGT, K.D. Quantification of endogenous testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone and 5 alpha-androstane-3 alpha, 17 beta diol in subcellular fractions of the prostate , bulbocavernosus/ levator ani muscle, skeletal muscle and heart muscle of the rat. Journal of Steroid Biochemistry, Oxford, v.13, n.3, p.259-64, 1980.

BATTISTA, V.; COMBS, J.; WARNE, W.J. Asynchronous bilateral Achilles tendon ruptures and androstenediol use. The American Journal of Sports Medicine, Sage, v.31, n.6, p.1007-9, 2003.

BAUMSTARK, M.W.; FREY, I.; BERG, A. Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins II. Concentrations and comparasion of low-density lipoprotein subfractions and very low-density lipoproteins. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, Berlin, v.66, n.6, p.526-30, 1993.

BERDEAUX, A.; GHALEH, B.; DUBOIS-RANDÉ, J.L.; VIGUÉ, B.; LA ROCHELLE, C.D.; HITTINGER, L.; GIUDICELLI, J.F. Role of vascular endothelium in exercise-induced dilatation of large epicardial coronary arteries in conscious dogs. Circulation, Dallas, v. 89, n.6, p.2799-808, 1994.

BERGER, J.R.; PALL, L.; HALL, C.D.; SIMPSON, D.M.; BERRY, P.S.; DUDLEY, R. Oxandrolone in AIDS-wasting myopathy. AIDS, London, v.10, n.14, p.1657-62, 1996.

BERNE, R.M. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. Circulation Research, Baltimore, v.47, n.6, p.807-13, 1980.

BEUTEL, A.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Pergamon, v.93, n.1, p.43-8, 2005.

BHASIN, S. Regulation of body composition by androgens. Journal of Endocrinological Investigation, Milano v.26, n.9, p.814-22, 2003.

BHASIN, S.; BUCKWALTER, J.G. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. Journal of Andrology, Philadelphia, v.22, n.5, p.718-31, 2001.

BIANCO, A.C.; RABELO, R. Introdução à fisiologia endócrina. In: AIRES, M.M. Fisiologia, 2ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999, cáp.65, p.741-65.

BITRAN, D.; HILVERS, R.J.; FRYE, C.A.; ERSKINE, M.S. Chronic anabolic-androgenic steroid treatment affects brain GABA(A) receptor-gated chloride ion transport. Life Science, Chicago, v.58, n.7, p.573-83, 1996.

BLOMQUIST, C.G.; SALTIN, B. Cardiovascular adaptations to physical training. Annual Review Physiology, Califórnia, v.45, p.169-89, 1983.

BLOOR, C.M. Angiogenesis during exercise and training. Angiogenesis, London, v.8, n.3, p.263-71, 2005.

BRADFORD, MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical Biochemistry, New York, v.72, p.248-54, 1976.

BROW, M.D. Exercise and coronary vascular remodeling in the healthy heart. Experimental Physiology, Cambridge, v.88, n.5, p.645-58, 2003.

BRUM, P.C.; RONDON, M.U.P.B; SILVA, G.J.J.; KRIEGER, E.M. Hipertensão arterial e exercício físico aeróbio. In: NEGRÃO, C.E.; BARRETO, A.C.P. Cardiologia do Exercício: do atleta ao cardiopata, 1ª edição, São Paulo, Manole, 2005, cap.8, p.167-78.

BURGESS, M.L.; BUGGY, J.; PRICE, R.L.; ABEL, F.L.; TERRACIO, L.; SAMAREL, A.M.; BORG, T.K. Exercise-and hypertension- induced collagen changes are related

to left ventricular function in rat hearts. American Journal Physiology, Bethesda, v.270, n.39, p.H151-9, 1996.

BURNSTOCK, G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling. Pharmacological Reviews, Baltimore, v.58, n.1, p.58-86, 2006.

CALFEE, R.; FADALE, P. Popular ergogenic drugs and supplements in Young Athletes. Pediatrics, Springfield, v.117, n.3, p.577-89, 2006.

CELOTTI, F.; CESI, P.N. Anabolic Steroids: A review of their effects on the muscle, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Oxford, v.43, n.5, p.469-77, 1992.

CHAVES, E.A.; PEREIRA-JUNIOR, P.P.; FORTUNATO, R.S.; MASUDA, M.O.; DE CARVALHO, A.C.; DE CARVALHO, D.P.; OLIVEIRA, M.F.; NASCIMENTO, J.H. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: role of antioxidant enzymes. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Oxford, v.99, n.4-5, p.223-30, 2006.

CLAESSENS, C.; CLAESSENS, P.; BLOEMEN, H.; CLAESSENS, M; VERBANCK, M.; FAGARD, R.; CLAESSENS, J. Structural heart adaptations in triathletes. Acta Cardiologica, Bruxelles, v.54, n.6, 317-25, 1999.

COB (Comitê Olímpico Brasileiro) DE ROSE, E.H.; FEDER, M.G.; BENTO, R.M.A.; NETO, F.R.A. Informações sobre o uso de medicamentos no esporte, Departamento médico, Rio de Janeiro, 5ª edição, 2006. Disponível na internet <http://www.cob.org.br/site/downloads/downloads/modificações_do_livreto_Antidoping.pdf> Acesso em novembro de 2006.

COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal) Princípios éticos na experimentação animal, 1991. Disponível na internet <<http://www.cobea.org.br/etica.htm#3>> Acesso em setembro de 2006.

COHEN, J.C.; HICKMAN, R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Springfield, v.64, n.5, p.960-3, 1987.

CREUTZBERG, E.C.; WOUTERS, E.F.; MOSTERT, R.; PLUYMERS, R.J.; SCHOLS, A.M. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Chest, Chicago, v.124, n.5, p.1733-42, 2003.

CRONSTEIN, B.N. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent. Journal of Applied Physiology, Washington, v.76, n.1, p.5-13, 1994.

CRONSTEIN, B.N.; LEVIN, R.I.; BELANOFF, J.; WEISSMANN, G.; HIRSCHHORN, R. Adenosine: an endogenous inhibitor of neutrophil-mediated injury to endothelial cells. The Journal of Clinical Investigation, New Haven, v.78, n.3, p.760-70, 1986.

CUNHA, R.A.; SEBASTIÃO, A.M. Adenosine and adenine nucleotides are independently released from both nerve terminals and muscle fibers upon electrical stimulation of the innervated skeletal muscle of the frog. Pflugers Archiv: European Journal of physiology, Berlin, v.424, n.5-6, p. 503-10, 1993.

CUNHA, T.S.; MOURA, M.J.; BERNARDES, C.F.; TANNO, A.P.; MARCONDES, F.K. Vascular sensitivity to phenylephrine in rats submitted to anaerobic training and nandrolone treatment. Hypertension, Dallas, v.46, n.4, p.1010-5, 2005.

CUNHA, T.S.; TANNO, A.P.; COSTA SAMPAIO MOURA, M.J.; MARCONDES, F.K. Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. Life Sciences, Chicago, v.77, n.9, p.1030-43, 2005.

DAL PIZZOL, T.S.; BRANCO, M.M.N.; CARVALHO, R.M.A.; PASQUALOTTI, A.; MACIEL, E.M.; MIGOTT, A.M.B. Uso não-médico de medicamentos psicoativos entre escolares do ensino fundamental e médio no Sul do Brasil. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.22, n.1, p.109-15, 2006.

DE ANGELIS, K.; GAMA, V.M.; FARAH, V.A.M.; IRIGOYEN, M.C. Blood flow measurements in rats using four color microspheres during blockade of different vasopressor systems. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, São Paulo, v.38, n.1, p. 119-25, 2005.

DE ANGELIS, K.; OGAWA, T.; SANCHES, I.C.; RIGATTO, K.V.; KRIEGER, E.M.; IRIGOYEN, M.C. Impairment on cardiac output and blood flow adjustments to exercise in L-NAME-induced hypertensive rats. Journal of Cardiovascular Pharmacology, New York, v.47, n.3, p.371-6, 2006.

DE PICCOLI, B.; GIODA, F.; BENETTIN, A.; SARTORI, F.; PICCOLO, F. Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.12, n.4, p.408-15, 1991.

DEUSSEN, A.; MOSER, G.; SCHRADER, J. Contribution of coronary endothelial cells to cardiac adenosine production. Pflugers Archiv: European Journal of physiology, Berlin, v.406, n.6, p.608-14, 1986.

DICARLO, S.E.; BLAIR, R.W.; BISHOP, V.S.; STONE, H.L. Daily exercise enhances coronary resistance vessel sensitivity to pharmacological activation. Journal of Applied Physiology, Washington, v.66, n.1, p.421-8, 1989.

DICKERMAN, R.D.; SCHALLER, F.; MCCONATHY, W.J. Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroids use. Cardiology, Basel, v.90, n.2, p.145-8, 1998.

DOUGLAS, P.; O'TOOLE, M.L.; KATZ, S.E.; GINSBURG, G.S.; HILLER, W.D.; LAIRD, R.H. Left ventricular hypertrophy in athletes. American Journal Cardiology, New York, v.80, n.10, p.1384-8, 1997.

DOURAKIS, S.P.; TOLIS, G. Sex hormonal preparations and the liver. The European Journal of Contraception & Reproductive health care, Carnforth, v.3, n.1, p.7-16, 1998.

DU TOIT, E.F.; ROSSOUW, E.; VAN ROOYEN, J.; LOCHNER, A. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/ reperfusion injury. Cardiovascular Journal of Southern Africa, Durbanville, v.16, n.1, p.21-8, 2005.

DUBEY, R.; MI, Z.; GILLESPIE, D.G.; JACKSON, E.K. Dysregulation of extracellular adenosine levels by vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Dallas, v.21, n.2, p. 249-54, 2001.

DUBEY, R.K.; GILLESPIE, D.G.; MI, Z.; JACKSON, E.K. Exogenous and endogenous adenosine inhibits fetal calf serum-induced growth of rat cardiac fibroblasts: role of A_{2B} receptors. Circulation, Dallas, v.96, n.8, p.2956-66, 1997.

DUBEY, R.K.; MI, Z.; GILLESPIE, D.G.; JACKSON, E.K. Cyclic AMP-adenosine pathway inhibits vascular smooth muscle cell growth. Hypertension, Dallas, v.28, n.5, p.765-71, 1996.

DUNCKER, D.J.; STUBENITSKY, R.; VERDOUW, P.D. Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow in swine at rest and during treadmill exercise. American Journal Physiology. Heart and circulatory physiology, Washington, v.275, n.5, Pt2, p.H1633-72, 1998.

EBENBICHLER, C.F.; STURM, W.; GANZER, H.; BODNER, J.; MANGWETH, B.; RITSCH, A.; SANDHOFER, A.; LECHLEITNER, M.; FOGER, B.; PATSCH, J.R. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. Atherosclerosis, Amsterdam, v.158, n.2, p.483-90, 2001.

EGGINTON, S. Effects of an anabolic hormone on aerobic capacity of rat striated muscle. Pflugers Archiv: European Journal of physiology, Berlin, v.410, n.4-5, p.356-61, 1987.

EGHBALI, M.; ROBINSON, T.F.; SEITER, S.; BLUMENFELD, O.O. Collagen accumulation in heart ventricles as a function of growth and aging. Cardiovascular Research, London, v.23, n.8, p.723-9, 1989.

ELLIOT, D.L.; GOLDBERG, L. Women and anabolic steroids. In: YESALIS, C.E. Anabolic steroids in sport and exercise, 2ª edição, Human Kinetics, 2000, p.225-46.

EVANGELISTA, F.S.; MARTUCHI, S.E.; NEGRÃO, C.E.; BRUM, P.C. Loss of resting bradycardia with detraining is associated with intrinsic heart rate changes. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, São Paulo v.38, n.7, p.1141-46, 2005.

EVANS, N.A. Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users. British Journal of Sports Medicine, Loughborough, v.31, n.1, p.54-8, 1997.

FAGARD, R.H. Athlete's heart: A meta-analysis of the echocardiographic experience. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.17, S3, p.S140-4, 1996.

FERENCHICK, G.S. Anabolic/androgenic steroid abuse and thrombosis: is there a connection? Medical Hypotheses, New York, v.35, p.27-31, 1991.

FERGUSON, M.A.; ALDERSON, N.L.; TROST, S.G.; ESSIG, D.A.; BURKE, J.R.; DURSTINE, J.L. Effects of four different single exercise sessions lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. Journal of Applied Physiology, Washington, v.85, n.3, p.1169-74, 1998.

FERRER, M.; ENCABO, A.; MARIN, J.; BALFAGON, G. Chronic treatment with the anabolic steroid, nandrolone, inhibits vasodilator responses in rabbit aorta. European Journal of Pharmacology, Amsterdam, v.252, n.2, p.233-41, 1994.

FINESCHI, V.; BAROLDI, G.; MONCIOTTI, F.; REATTELLI, L.; TURILLAZZI, E. Anabolic Steroid Abuse and cardiac sudden death. A pathologic study. Archives of Pathology and Laboratory of Medicine, Chicago, v.125, n.2, p.253-5, 2001.

FINESCHI, V.V.; RIEZZO, I.; CENTINI, F.; SILINGARDI, E.; LICATA, M.; BEDUSCHI, G.; KARCH, S.B. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. International Journal of Legal Medicine, Heidelberg, v.121, n.1, p.48-53, 2007.

FRANCHINI, K.J.; BRUM, P.C.; Circulações regionais. In: AIRES, M.M. Fisiologia, 2ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999, cap.40, p.448-72.

FRANCO SILVA, L.S.M.; MORAES MOREAU, R.L. Uso de esteróides anabólicos androgênicos por praticantes de musculação de grandes academias da cidade de São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.39, n.3, p.327-33, 2003.

FRANCO, F.G.M.; MATOS, L.D.N.J. Exercício físico e perfusão miocárdica. In: NEGRÃO, C.E.; BARRETO, A.C.P. Cardiologia do exercício: do atleta ao patológico. 1ª edição, São Paulo, Manole, 2005, cáp.2, p.45-52.

FRANKLE, M.A.; EICHBERG, R.; ZACHARIAH, S.B. Anabolic-androgenic steroids and a stroke in an athlete: case report. Archives of Physical Medicine Rehabilitation, Chicago, v.69, n.8, p.632-3, 1988.

FREDHOLM, B.B.; DUNWIDDIE, T.V. How does adenosine inhibit transmitter release? Trends in Pharmacological Sciences, Amsterdam, v.9, n.4, p.130-4, 1988.

FUKAI, T.; SIEGFRIED, M.R.; USHIO-FUKAI, M.; CHENG, Y.; KOJDA, G.; HARRISON, D.G. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. Journal of Clinical Investigation, New Haven, v.105, n.11, p.1631-9, 2000.

GEENEN, D.; BUTTRICK, P.; SCHEUER, J. Cardiovascular and hormonal response to swimming and running in the rat. Journal of Applied Physiology, Washington, v.65, n.1, p.116-23, 1988.

GEORGIEVA, K.; BOYADJEV, N.P. Effects of nandrolone decanoate on VO₂max running economy, and endurance in rats. Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison, v.36, n.8, p. 1336-41, 2004.

GLAZER, G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. Archives of Internal Medicine, Chicago, v.151, n.10, p.1925-33, 1991.

GORDON, J.L. Extracellular ATP: effects, sources and fate. The Biochemical Journal, London, v.233, n.2, p.309-19, 1986.

GORMAN, M.W.; TUNE, J.D.; RICHMOND, K.N.; FEIGL, E.O. Feedforward sympathetic coronary vasodilatation in exercising dogs. Journal of Applied Physiology, Washington, v.89, n.5, p.1892- 902, 2000.

GRIGGS, R.C.; KINGSTON, W.; JOZEFOWICZ, R.F.; HERR, B.E.; FORBES, G.; HALLIDAY, D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. Journal of Applied Physiology, Washington, v.66, n.1, p.498-503, 1989.

GRIVETTI, L.E.; APPLGATE, E.A. From Olympia to Atlanta: a cultural historical perspective on diet and athletic training. The Journal of Nutrition, Philadelphia, v.127, p.S860-8, 1997.

GROLLMAN, A.; HARRISON, T.R.; WILLIAMS JUNIOR, J.R. The effects of various sterol derivatives on the blood pressure of the rat. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Baltimore, v.69, p.149-55, 1940.

GUNNING, M.G.; WALKER, J.; EASTICK, S.; BOMANJI, J.B.; ELL, P.J.; WALKER, J.M. Exercise training following myocardial infarction improves myocardial perfusion assessed by thallium-201 scintigraphy. International Journal of Cardiology, Amsterdam, v.84, n.2-3, p.233-9, 2002.

HAGBERG, J.M.; PARK, J.J.; BROWN, M.D. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. Sports Medicine, Auckland, v.30, n.3, p.193-206, 2000.

HAKKILA, J. Studies on the myocardial capillary concentration in cardiac hypertrophy due to training. Annales Medicinæ Experimentalis et Biologiae Fenniae, Helsinki, v.33, S10, p.1-82, 1955.

HAKKINEN, J.P.; MILLER, M.W.; SMITH, A.H.; KNIGHT, D.R. Measurement of organ blood flow with colored microspheres in the rat. Cardiovascular Research, London, v.29, n.1, p.74-9, 1995.

HALE, S.L.; ALKER, K.J.; KLONER, R.A. Evaluations of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. Circulation, Dallas, v.78, n.2, p.428-34, 1988.

HARTGENS, F.; RIETJENS, G.; KEIZER, H.A.; KUIPERS, H.; WOLFFENBUTTEL, B.H. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). British Journal of Sports Medicine, Loughborough, v.38, n.3, p.253-9, 2004.

HASKELL, W.L. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. Exercise and Sport Sciences Reviews, New York, v.12, p.205-44, 1984.

HEBERT, A.; HAUPT, M.D.; GEORGE, D.; ROVERE, M. Anabolic steroids: a review of the literature. The American Journal of Sports Medicine, Baltimore, v.12, p.469-84, 1984.

HEINEKE, J.; MOLKENTIN, J.D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, London, v.7, n.8, p.589-600, 2006.

HELLSTEN, Y. The effect of muscle contraction on the regulation of adenosine formation in rat skeletal muscle cells. The Journal of Physiology, London, v.518, Pt3, p.761-8, 1999.

HELLSTEN, Y.; FRANSEN, U. Adenosine formation in contracting primary rat skeletal muscle cells and endothelial cells in culture. The Journal of Physiology, London, v.504, Pt4, p.695-704, 1997.

HELLSTEN, Y.; MACLEAN, D.; RADEGRAN, G.; SALTIN, B.; BANGSBO, J. Adenosine concentrations in the interstitium of resting and contraction human skeletal muscle. Circulation, Dallas, v.98, n.1, p.6-8, 1998.

HEYMANN, D.; REDDINGTON, M.; KREUTZBERG, G.W. Subcellular localization of 5'-nucleotidase in rat brain. Journal of Neurochemistry, London, v.43, n.4, p.971-8, 1984.

HICKSON, R.C.; CZERWINSKI, S.M.; FALDUTO, M.T.; YOUNG, A.P. Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison, v.22, n.3, p.331-40, 1990.

HORI, M.; KITAKASE, M. Adenosine, the heart, and coronary circulation. Hypertension, Dallas, v.18, n.5, p.565-74, 1991.

HOUMARD, J.A.; BRUNO, N.J.; BRUNER, R.K.; McCAMMON, M.R.; ISRAEL, R.G.; BARAKAT, H.A. Effects of exercise training on the chemical composition of plasma LDL. Arteriosclerosis and Thrombosis : a journal of vascular biology, Dallas, v.14, n.3, p.325-30, 1994.

HUDLICKA, O.; BROWN, M.; EGGINTON, S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. Physiological Reviews, Washington, v.72, n.2, p.369-417, 1992.

HUIE, M.J. An acute myocardial infarction occurring in an anabolic steroid user. Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison, v.26, n.4, p.408-13, 1994.

IEMITSU, M.; TAKASHI, M.; MAEDA, S.; SAKAI, S.; KOBAYASHI, T.; FUJII, N.; MIYAZAKI, H.; MATSUDA, M.; YAMAGUCHI, I. Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. American Journal Physiology Integrative Compensatory Physiology, Bethesda, v.281, n.6, p.R2029-36, 2001.

IIMOTO, D.S.; COVELL, J.W.; HARPER, E. Increase in Cross-linking of type I and type III collagens associated with volume-overload hypertrophy. Circulation Research, Baltimore, v.63, n.2, p.399-408, 1988.

IRIART, J.A.B.; ANDRADE, T.M. Musculação, uso de esteróides anabolizantes e percepção de risco entre jovens fisiculturistas de um bairro popular de Salvador, Bahia, Brasil. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.18, n.5, p.1379-87, 2002.

ISOYAMA, S.; ITO, N.; SATOH, K.; TAKISHIMA, T. Collagen deposition and the reversal of coronary reverse in cardiac hypertrophy. Hypertension, Dallas, v.20, n.4, p.491-500, 1992.

JACKSON, E.K. Adenosine: a physiological brake on renin release. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, Palo Alto, v.31, n.1, p.1-35, 1991.

JACKSON, E.K.; KOHLER, M.; MI, Z.; DUBEY, R.K.; TOFOVIC, S.P.; CARCILLO, J.A.; JONES, G.S. Possible role of adenosine deaminase in vaso-occlusive diseases. Journal of Hypertension, v.14, n.1, p.19-29, 1996.

JACOBS, A.E.; OOSTERHOF, A.; VEERKAMP, J.H. Purine and pyrimidine metabolism in human muscle and cultured muscle cells. Biochimica et Biophysica Acta, Amsterdam, v.970, n.2, p.130-6, 1988.

JANSSEN, P.J.; BRINKMANN, A.O.; BOERSMA, W.J.; VAN DER KWAST, T.H. Immunohistochemical detection of the androgen receptor with monoclonal antibody F39.4 in routinely processed, paraffin-embedded human tissues after microwave pre-treatment. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, Baltimore, v.42, n.8, p.1169-75, 1994.

JOUBERT, Y.; TOBIN, C. Satellite cell proliferation and increase in the number of myonuclei induced by testosterone in the levator ani muscle of the adult female rat. Developmental Biology, New York, v.131, n.2, p.550-57, 1989.

JUNQUEIRA, L.C.; BIGNOLAS, G.; BENTRANI, R.R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. The Histochemical Journal, London, v.11, n.4, p.447-55, 1979.

KADI, F.; ERIKSSON, A.; HOLMNER, S.; THORNELL, L.E. Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes. Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison, v.31, n.11, p.1528-34, 1999.

KAM, P.C.; YARROW, M. Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations. Anaesthesia, London, v.60, n.7, p.685-92, 2005.

KARKUNEN, M.K.; RAMO, M.P.; KETTUNEN, R. Anabolic steroid alter the haemodynamic effects of endurance training and deconditioning in rats. Acta Physiologica Scandinavica, Stockholm, v.133, n.3, p.297-306, 1988.

KASIKCIOGLU, E.; OFLAZ, H.; ARSLAN, A.; TOPCU, B.; KASIKCIOGLU, H.A.; UMMAN, B.; BUGRA, Z.; KAYSERILIOGLU, A. Aortic elastic properties in athletes using anabolic-androgenic steroids. International Journal of Cardiology, Amsterdam, v.114, n.1, p.132-4, 2007.

KATONA, P. G.; MCLEAN, M; DIGHTON, D.H.; GUZ, A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. Journal of Applied Physiology, Washington, v. 52, n.6, p.1652-7, 1982.

KATZ, A. M. Heart failure: a hemodynamic disorder complicated by maladaptive proliferative responses. Journal of Cellular and Molecular Medicine, Bucharest, v.7, n.1, p.1-10, 2003.

KITAKAZE, M.; HORI, M.; SATO, H.; TAKASHIMA, S.; INOUE, M.; KITABATAKE, A.; KAMADA, T. Endogenous adenosine inhibits platelet aggregation during myocardial ischemia in dogs. Circulation Research, Baltimore, v.69, n.5, p.1402-8, 1991.

KOCHAKIAN, C.D.; YESALIS, C.E. Anabolic-androgenic steroids: A historical perspective and definition. In: YESALIS, C.E. Anabolic steroids in sports and exercise, 2ª edição, Champaign, Kinetic Humans, 2000, cáp.1, p.17-50.

KOKKINOS, P.F.; HOLLAND, J.C.; NARAYAN, P.; COLLERAN, J.A.; DOTSON, C.O.; PAPADEMETRIOU, V. Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. Archives of Internal Medicine, Chicago, v.155, n.4, p.415-20, 1995.

KRIEGER, E.M.; BRUM, P.C.; NEGRÃO, C.E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. Biological Research, Santiago, v.31, n.3, p.273-9, 1998.

KUHN, C.M. Anabolic Steroids. Recent Progress in Hormone Research, New York, v.57, p.411-34, 2002.

KUIPERS, H.; WIJNEN, J.A.; HARTGENS, F.; WILLEMS, S.M. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.12, n.4, p.413-8, 1991.

KURLING, S.; KANKAANPÄÄ, A.; ELLERMAA, S.; KARILA, T.; SEPPÄLÄ, T. The effect of sub-chronic nandrolone decanoate treatment on dopaminergic and serotonergic neuronal system in the brains of rats. Brain Research, Amsterdam, v.1044, n.1, p.67-75, 2005.

LANE, H.A.; GRACE, F.; SMITH, J.C.; MORRIS, K.; COCKCROFT, J.; SCANLON, M.F.; DAVIES, J.F. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. European Journal of Clinical Investigation, Berlin, v.36, n.7, 483-8, 2006.

LANGFORT, J.; CZARNOWSKI, D.; PILIS, W.; WOJCIK, B.; GÓRSKI, J. Effect of various types of exercise training on 5'nucleotidase and adenosine deaminase activities in rat heart: Influence of a single bout of endurance exercise. Biochemical and Molecular Medicine, Orlando, v.59, n.1, p.28-32, 1996.

LANZETTA, P.A.; ALVAREZ, L.J.; REINACH, P.S.; CANDIA, O.A. An improved assay for nanomole amounts of inorganic phosphate. Analytical Biochemistry, New York, v.100, n.1, p.95-7, 1979.

LAUGHLIN, M.; OVERHOLSER, K.; BHATTE, M. Exercise training increases coronary transport reserve in miniature swine. Journal of Applied Physiology, Washington, v.67, n.3, p.1140-9, 1989.

LEVY, W.C.; CERQUEIRA, M.D.; ABRASS, I.B.; SCHWARTZ, R.S.; STRATTON, J.R. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older man. Circulation, Dallas, v.88, n.1, p.116-26, 1993.

LIANG, M.T.; PAULSON, D.J.; KOPP, S.J.; GLONEK, T.; MENEZES, P.; GIERKE, L.W.; SCHWARTZ, F.N. Effects of anabolic steroids and endurance exercise on cardiac performance. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.14, n.6, p.324-9, 1993.

LIU, M.L.; BERGHOLM, R.; MAKIMATTILA, S.; LAHDENPERA, S.; VALKONEN, M.; HILDEN, H.; YKI-JARVINEN, H.; TASKINEN, M.R. A marathon run increases the

susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. The American Journal Physiology, Washington, v.276, n.6, Pt1, p.E1083-91, 1999.

LIU, P.Y.; DEATH, A.K.; HANDELSMAN, D.J. Androgens and cardiovascular disease. Endocrine Reviews, Prague, v.24, n.3, p. 313-40, 2003.

LLOYD, H.G.; DEUSSEN, A.; WUPPERMANN, H.; SCHRADER, J. The transmethylation pathway as a source of adenosine in the isolated guinea-pig heart. The Biochemical Journal, London, v. 252, n.2, p.489-94, 1988.

LOBO, A.P.T.; NAPPO, A.S.; SANCHEZ, Z.M.; CARLINI, E.A. O uso indevido de anabolizantes na cidade de São Paulo: um estudo qualitativo. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, Rio de Janeiro, v.52, n.1, p.25-34, 2003.

LOUGHTON, S.J.; RUHLING, R.O. Human strength and endurance responses to anabolic steroids and training. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, Torino, v.17, n.3, p.285-96, 1977.

MACDOUGALL, J.D.; TUXEN, D.; SALE, D.G.; MOROZ, J.R.; SUTTON, J.R. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. Journal of Applied Physiology, Washington, v.58, n.3, 785-90, 1985.

MAGGIRWAR, S.B.; DHANRAJ, D.N.; SOMANI, S.M.; RAMKUMAR, V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. Biochemical and Biophysical Research Communications, New York, v.201, n.2, p.508-15, 1994.

MARAVELIAS, C.; DONA, A.; STEFANIDOU, M.; SPILIOPOULOS, C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. Toxicology Letters, Amsterdam, v.158, n.3, p.167-75, 2005.

MARTINI, L. The 5α -reduction of testosterone in the neuroendocrine structures. Biochemical and physiological implications. Endocrine Reviews, Baltimore, v.3, n.1, p.1-25, 1982.

MASUMURA, S.; FURUI, H.; HARA, T.; TAKAHASHI, S.; AGAWA, S.; WATANABE, Y. Collagen content in the hearts of exercised rats. Int Res Commun. Syst. Med. Sci, v.11, p.995-6, 1983.

MATSUMINE, H.; HIRATO, K.; TAMADA, T.; YOSHIDA, M. Aromatization by skeletal muscle. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Springfield, v.63, n.3, p.717-20, 1986.

MAYER, M.; ROSEN, F. Interaction of anabolic steroids with glucocorticoid receptor sites in rat muscle cytosol. The American Journal of Physiology, Washington, v.229, n.5, p.1381-6, 1975.

MCDEVITT, E.R. Ergogenic drugs in sports. In: DELEE, J.; DREZ, D. Orthopaedic Sports Medicine: Principle and Practice, 2^a edição, Philadelphia, Saunders, 2003, p.471-83.

MEDEIROS, A.; OLIVEIRA, E.M.; GIANOLLA, R.; CASARINI, D.E.; NEGRÃO, C.E.; BRUM P.C. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, São Paulo, v.37, n.12, p.1909-17, 2004.

MEDUGORAC, I.; JACOB, R. Characterization of left ventricular collagen in the rat. Cardiovascular Research, London, v.17, n.1, p.15-21, 1983.

MEGHJI, P.; HOLMQUIST, C.A.; NEWBY, A.C. Adenosine formation and release from neonatal-rat heart cells in culture. The Biochemical Journal, London, v.229, n.3, p.799-805, 1985.

MELO, R.M.; MARTINHO JUNIOR, E.; MICHELINI, L.C. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR. Wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. Hypertension, Dallas, v.42, n.4, p.851-7, 2003.

MENEZES DE OLIVEIRA, E.; OLIVEIRA BATTASTINI, A.M.; MEIRELLES, M.N.; MENEZES MOREIRA, C.; DUTRA DIAS, R.; FREITAS SARKIS J.J. Characterization and localization of an ATP diphosphohydrolase activity (EC 3.6.1.5) in sarcolemmal membrane from rat heart. Molecular and Cellular Biochemistry, The Hague, v.170, n.1-2, 115-23, 1997.

MICHNA, H. Tendon injuries induced by exercise and anabolic steroids in experimental mice. International Orthopaedics, Berlin, v.11, n.2, p.157-62, 1987.

MIDDLEMAN, A.B.; DURANT, R.H. Anabolic steroid use and associated health risk behaviours. Sports Medicine, Auckland, v.21, n.4, p.251-5, 1996.

MILLIKEN, M.C.; STRAY-GUNDERSON J.; PESCHOCK, R.M. Left ventricular mass as determined by magnetic resonance imaging in male endurance athletes. The American Journal of Cardiology, New York, v.62, n.4, p.301-5, 1988.

MINAMINO, T.; KITAKASE, M.; MATSUMURA, Y.; NISHIDA, K.; KATO, Y.; HASIMURA, K.; MATSU-URA, Y.; FUNAYA, H.; SATO, H.; KUZUYA, T.; HORI, M. Impacto of coronary risk factors on contribution of nitric oxide and adenosine to metabolic coronary vasodilatation in humans. Journal of the American College of Cardiology, New York, v.31, p.1274-9, 1998.

MOLINARI, P.F.; NERI, L.L. Effect of a single oral dose of oxymetholone on the metabolism of human erythrocytes. Experimental Hematology, Copenhagen, v.6, n.8, p.648-54, 1978.

MOORE, R. Cellular adaptations of the heart muscle to exercise training. Annals of Medicine, Helsinki, v.30, S1, p.46-53, 1998.

MULLANE, K.; BULLOUGH, D. Harnessing and endogenous cardioprotective mechanism: cellular sources and sites of action of adenosine. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, London, v.27, n.4, p.1041-54, 1995.

MULLER, J.M.; MYERS, P.R.; LAUGHLIN, M.H. Vasodilator responses of coronary resistance arteries of exercise-trained pigs. Circulation, Dallas, v.89, n.5, p.2308-14, 1994.

NAITO, Y.; LOWENSTEIN, J.M. 5'-nucleotidase from rat heart membranes. Inhibition by adenine nucleotides and related compounds. Biochemical Journal, London, v.226, n.3, p.645-51, 1985.

NEGRÃO, C. E.; MOREIRA, E.D.; BRUM, P.C.; DENADAI, M.L.D.R.; KRIEGER, E.M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and

exercise-trained rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, São Paulo, v.25, n.10, p.1045-52, 1992.

NEGRÃO, C.E.; IRIGOYEN, M.C.; MOREIRA, E.D.; BRUM, P.C.; FREIRE, P.M.; KRIEGER, E.M. Effect of exercise training on RSNA, baroreflex control, and blood pressure responsiveness. The American Journal of Physiology, Washington, v.265, n.2, Pt2, p.R365-70, 1993.

NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.U.P.B. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. Revista Brasileira de Hipertensão, Rio de Janeiro, v.8, p.89-95, 2001.

NETO, W.M.G. Esteróides anabólicos e outros ergogênicos. In: NETO, W.M.G. Musculação: Anabolismo total, 6ª edição, Editora Phorte, 2002, cap.IV, p.99-101.

NIEMINEN, M.S.; RAMO, M.P.; VIITASALO, M.; HEIKKILA, P.; KARJALAINEN, J.; MANTYSAARI, M.; HEIKKILA, J. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. European Heart Journal, London, v.17, n.10, p.1576-83, 1996.

NISHIYASU, T.; NAGASHIMA, K.; NADEL, E.R.; MACK, G.W. Human cardiovascular and humoral responses to moderate muscle activation during dynamic exercise. Journal of Applied Physiology, Washington, v.88, n.1, p.300-7, 2000.

NOTO, A.R.; BAPTISTA, M.C.; FARIA, S.T.; NAPPO, S.A.; GALURÓZ, J.C.; CARLINI, E.A. Drugs and health in the Brazilian press: an analysis of articles published in newspapers and magazines. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.19, n.1, p.69-79, 2003.

NOTTIN, S.; NGUYEN, L.D.; TERBAH, M.; OBERT, P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue doppler imaging. The American Journal of Cardiology, New York, v.97, n.6, p.912-5, 2006.

NUNES, A.P.O.B.; VINAGRE, C.G.C.M.; MARANHÃO, R.C. Exercício físico e metabolismo de lípides plasmáticos. In: NEGRÃO, C.E.; PEREIRA BARRETO, A.C. Cardiologia do exercício. Do atleta ao cardiopata, 1ª edição, São Paulo, Manole, 2005, cáp.11, p.213-36.

OLIVEIRA, E. M.; KRIEGER, J. E. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico. Aspectos moleculares. Hipertensão, Rio de Janeiro, v.5, n.2, p.73-8, 2002.

OLIVEIRA, E.M.; ALVES, G.B.; BRUM, P.C.; KRIEGER, J.E. Aspectos moleculares da hipertrofia dos músculos cardíaco e esquelético após o treinamento físico. In: NEGRÃO, C.E.; BARRETO, A.C.P. Cardiologia do Exercício: do atleta ao cardiopata, 1ª edição, São Paulo, Manole, 2005, cap.3, p.53-75.

OLTMAN, C.L.; PARKER, J.; ADAMS, H.R.; LAUGHLIN, M.H. Effects of exercise training on vasomotor reactivity of porcine coronary arteries. The American Journal of Physiology, Washington, v.263, n.2, Pt2, p.H372-82, 1992.

OPIE L.H. Cardiac Metabolism - emergence, decline and resurgence. Cardiovascular Research, London, v.26, n.8-9, p.721-830, 1992.

OSÉS, J.P.; CARDOSO, C.M.; GERMANO, R.A.; KIRST, J.B.; RUCKER, B.; FURSTENAU, C.R.; WINK, M.R.; BONAN, C.D.; BATTASTINI, A.M.; SARKIS, J.J. Soluble NTPDase: an additional system of nucleotide hydrolysis in rat blood serum. Life Sciences, Oxford, v.74, n.26, p.3275-84, 2004.

PARSSINEN, M.; SEPPALA, T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. Sports Medicine, Auckland, v.32, n.2, 83-94, 2002.

PEREIRA-JUNIOR, P.P.; CHAVES, E.A.; COSTA E SOUSA, R.H.; MASUDA, M.O.; DE CARVALHO, A.C.; NASCIMENTO, J.H. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. European Journal of Applied Physiology, Berlin, v.96, n.5, p.487-94, 2006.

PIERCE, G.N.; SEKHON, P.S.; MENG, H.P.; MADDAFORD, T.G. Effects of chronic swimming training on cardiac sarcolemmal function and composition. Journal of Applied Physiology, Washington, v.66, n.4, p.1715-21, 1989.

PLUIM, B.M.; ZWINDERMAN, A.H.; VAN DER LAARSE, A; VAN DER WALL, E.E. The athlete's heart: A meta-analysis of cardiac structure and function. Circulation, Dallas, v.101, n.3, p.336-44, 2000.

POPE JUNIOR, H.G.; KATZ, D.L. Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. The American Journal of Psychiatry, Hanover, v.145, n.4, p. 487-90, 1988.

RADEGRAN, G.; HELLSTEN, Y.; Adenosine and nitric oxide in exercise-induced human skeletal muscle vasodilatation. Acta Physiologica Scandinavica, Stockholm, v.168, n.4, p.575-91, 2000.

RICH, J.D.; DICKINSON, B.P.; FELLER, A.; PUGATCH, D.; MYLONAKIS, E. The infectious complications of anabolic-androgenic steroid injection. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.20, n.8, p.563 -6, 1999.

ROCHA, F.L. Efeitos dos esteróides anabolizantes sobre o sistema renina angiotensina (SRA) e remodelagem cardíaca em ratos treinados com natação, 2005, 71f., Dissertação de mestrado (Biodinâmica do movimento humano)- Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, São Paulo.

RODRIGUES, J.A.; FAVARETTO, A.L.V. Sistema reprodutor. In: AIRES, M.M. Fisiologia, 2ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999, cap.73, p.877-917.

ROZENEK, R.; RAHE, C.H.; KOHL, H.H.; MARPLE, D.N.; WILSON, G.D.; STONE, M.H. Physiological responses to resistance-exercise in athletes self-administering anabolic steroids. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, Torino, v.30, n.4, p.354-60, 1990.

RUSSELL, B.; MOTLAGH, D.; ASHLEY, W.W. Form follows function: how muscle shape is regulated by work. Journal of Applied Physiology, Washington, v.88, n.3, p.1127-32, 2000.

SADER, M.A.; GRIFFITHS, K.A.; MCCREDIE, R.J.; HANDELSMAN, D.J.; CELERMAJER, D.S. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. Journal of the American College of Cardiology, New York, v.37, n.1, 224-30, 2001.

SANTOS, R.A.S.; DOS SANTOS, M.J.C.; ANDRADE, S.P. Microcirculação e trocas. In: AIRES, M.M. Fisiologia, 2ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999, cap.38, p.427-40.

SCHAIBLE, T. F.; SCHEURER, J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rats hearts. Journal of Applied Physiology, Washington, v.46, n.4, p.854-60, 1979.

SCHOLS, A.M.; SOETERS, P.B.; MOSTERT, R.; PLUYMERS, R.J.; WOUTERS, E.F. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo controlled randomized trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, New York, v.152, n.4, Pt1, p.1268-74, 1995.

SCHRADER, J. Adenosina. A homeostatic metabolite in cardiac energy metabolism. Circulation, Dallas, v.81, n.1, p.389-91, 1990.

SCHRADER, J. Formation and metabolism of adenosine and adenine nucleotides in cardiac tissue. In: PHILLIS, J.W., Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function, Boca Raton, 1991, p.55-69.

SCHROEDER, E.T.; ZHENG, L.; ONG, M.D.; MARTINEZ, C.; FLORES, C.; STEWART, Y.; AZEN, C.; SATTLER, F.R. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Springfield, v.89, n.10, p.4863-72, 2004.

SEIDELL, J.; BJORNTORP, P.; SJOSTROM, L.; KVIST, H.; SANNERSTED, R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism: clinical and experimental, New York, v.39, n.9, p.897-901, 1990.

SHAHIDI, N.T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. Clinical Therapeutics, Princeton, v.23, n.9, p.1355-90, 2001.

SHAHIDI, N.T. Androgens and erythropoiesis. The New England Journal of Medicine, Boston, v.289, n.2, p.72-80, 1973.

SHEPHARD, R.J.; BALADY, G.J. Exercise as cardiovascular therapy. Circulation, Dallas, v.99, n.7, p.963-72, 1999.

SHIMADA, K.; YOSHIDA, K.; TADOKORO, H.; UEDA, M.; SHIOMI, M.; KITSUKAWA, S.; TAKAMI, A.; KOMATSU, R.; SUZUKI, K.; TANADA, S.; MASUDA, Y. Adenosine-induced coronary flow reserve in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Japanese Circulation Journal, Kyoto, v.64, n.12, p.971-6, 2000.

SILVA, G.J.; BRUM, P.C.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, E.M. Acute and chronic effects of exercise on baroreflex in spontaneously hypertensive rats. Hypertension, Dallas, v.30, n.3, Pt2, p.714-9, 1997.

SILVA, L.S.M.F.; MORAES MOREAU, R.L. Uso de esteróides androgênicos por praticantes de musculação de grandes academias da cidade de São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v.39, n.3, p.327-33, 2003.

SINGH, A.B.; HSIA, S.; ALAUPOVIC, P; SINHA-HIKIM, I.; WOODHOUSE, L.; BUCHANAN, T.A; SHEN, R.; BROSS, R.;BERMAN, N.; BHASIN, S. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Springfield, v.87, n.1, p.136-43, 2002.

SINHA-HIKIM, I.; ARTAZA, J.; WOODHOUSE, L.; GONZALEZ-CADAVID, N.; SINGH, A.B.; LEE, M.I.; STORER, T.W.; CASABURI, R.; SHEN, R.; BHASIN, S. Testosterone-induced increased in muscle size is associated with muscle fiber hypertrophy. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism, Bethesda, v.283, n.1, p.E154-64, 2002.

SKALAK, T.C.; PRICE, R.J.; ZELLER, P.J. Where do new arterioles come from? Mechanical and microvessel adaptation. Microcirculation, New York, v.5, n.2-3, p.91-100, 1998.

SMITH, K.; KRIEG, M.; SCHWIEN, S. In vitro metabolism of 5 alpha-dihydrotestosterone to 5 alpha androstene 3 alpha, 17 beta diol in rat heart, diaphragm, skeletal muscle and bulbocavernous/levator ani: enzyme characterization and quantification. Journal of Steroid Biochemistry, Oxford, v.13, n.8, p.917-24, 1980.

SULLIVAN, M.L.; MARTINEZ, C.M.; GENNIS, P.; GALLAGHER, E.J. The cardiac toxicity of anabolic steroids. Progress in Cardiovascular Disease, Philadelphia, v.41, n.1, p.1-15, 1998.

TAGARAKIS, C.V.; BLOCH, W.; HARTMANN, G.; HOLLMANN, W.; ADDICKS, K. Testosterone propionate impairs the response of the cardiac capillary bed to exercise. Medicine and Science in Sports and Exercise, Madison, v.32, n.5, p.946-53, 2000a.

_____ Anabolic steroids impair the exercise induced growth of the cardiac capillary bed. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.21, n.6, p.412-8, 2000b.

TAKAHASHI, M.; TATSUGI, Y.; KOHNO, T. Endocrinological and pathological effects of anabolic-androgenic steroid in male rats. Endocrine Journal, Tokio, v.51, n.4, p.425-34, 2004.

TANAKA, M.; FUJIWARA, H.; ONODERA, T.; WU, D.J.; MATSUDA, M.; HAMASHIMA, Y.; KAWAI, C. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, Dallas, v.75, n.6, p.1130-9, 1987.

TANNER, S.M.; MILLER, D.W.; ALONGI, C. Anabolic steroid use by adolescents: prevalence, motives, and knowledge of risk. Clinical Journal of Sports Medicine, New York, v.5, n.2, p.108-15, 1995.

THIBLIN, I.; LINDQUIST, O.; RAJS, J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. Journal of Forensic Sciences, Chicago, v.45, n.1, p.16-23, 2000.

THOMAS, D.; ZIMMERMAN, S.; HANSEN, T.; MARTIN, D.; MCCORMICK, R. Collagen gene expression in rat left ventricle: Interactive effect of age and exercise training. Journal of Applied Physiology, Washington, v.89, n.4, p.1462-8, 2000.

THOMAS, D.P.; COTTER, T.A.; LI, X.; MCCORMICK, R.J.; GOSSELIN, L.E. Exercise training attenuates aging-associated increases in collagen and collagen crosslinking of the left but not the right ventricle in the rat. European Journal of Applied Physiology, Berlin, v.85, n.1-2, p.164-9, 2001.

THOMAS, D.P.; MCCORMICK, R.J.; ZIMMERMAN, S.D.; VLADAMUDI, R.K.; GOSSELIN, L.E. Aging-and training-induced alterations in collagen characteristics of

rat left ventricle and papillary muscle. The American Journal of Physiology, Washington, v.263, n.3, Pt2, p.H778-83, 1992.

THOMPSON, P.D.; SADANIANTZ, A.; CULLINANE, E.M.; BODZIONY, K.S.; CATLIN, D.H.; TOREK-BOTH, G.; DOUGLAS, P.S. Left ventricular function is not impaired in weight lifters who use anabolic steroids. Journal of the American College of Cardiology, New York, v.19, n.2, p.278-82, 1992.

TOMANEK, R.J. Effects of age on the extent of the myocardial capillary bed. The Anatomical Record, New York, v.167, n.1, p.55-62, 1970.

TOMANEK, R.J.; TAUNTON, C.A.; LISKOP, K.S. Relation-ship between age, chronic exercise, and connective tissue of the heart. Journal of Gerontology, St. Louis, v.27, n.1, p.33-8, 1972.

TOMODA, H. Effect of oxymetholone on left ventricular dimensions in heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to mitral or aortic regurgitation. The American Journal of Cardiology, New York, v.83, n.1, p.123-5, 1999.

TRIFUNOVIC, B.; NORTON, G.R.; DUFFIELD, M.J.; AVRAAM, P.; WOODIWISS, A.J. An androgenic steroid decreases left ventricular compliance in rats. The American Journal of Physiology, Washington, v.268, n.3, Pt2, p.H1096-1105, 1995.

TUNE, J.D.; RICHMOND, K.N.; GORMAN, M.W.; FEIGL, E.O. Control of coronary blood flow during exercise. Experimental Biology and Medicine, Basel, v.227, n.4, p.238-50, 2002.

UNGE, G.; CARLSSON, S.; LJUNGQVIST, A.; TORNLING, G.; ADOLFSSON, J. The proliferative activity of myocardial capillary wall cells in variously aged swimming exercised rats. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica. Section A, Pathology, Copenhagen, v.87, n.1, p.15-7, 1979.

URHAUSEN, A.; ALBERS, T.; KINDERMANN, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? Heart, London, v.90, n.5, p.496-501, 2004.

URHAUSEN, A.; HOLPES, R.; KINDERMANN, W. One- and two- dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids. European Journal of Applied Physiology, Berlin, v.58, n.6, p.633-40, 1989.

VELEMA, J.; ZAAGSMA, J. Purification and characterization of cardiac sarcolemma and sarcoplasmic reticulum from rat ventricle muscle. Archives of Biochemistry and Biophysics, New York, v.212, n.2, p.678-88, 1981.

VERAS-SILVA, A.S.; MATTOS, K.C.; GAVA, N.S.; BRUM, P.C.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, E.M. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. The American Journal of Physiology, Washington, v.273, n.6, Pt2, p.H2627-31, 1997.

VIALS, A.; BURNSTOCK, G. A₂-purinoreceptor-mediated relaxation in the guinea-pig coronary vasculature: a role for nitric oxide. British Journal of Pharmacology, London, v.109, n.2, p.424-9, 1993.

WADA (World Anti-Doping Agency) World Anti-doping code, Montreal, 2003. Disponível na internet <<http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/codev3.pdf>> Acesso em novembro de 2006.

WAGNER, J.C. Enhancement of athletic performance with drugs. An Overview. Sports Medicine, Auckland, v.12, n.4, p.250-65, 1991.

WEBER, K.T.; BRILLA, C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin - angiotensin - aldosterone system. Circulation, Dallas, v.83, n.6, p.1849-65, 1991.

WEBER, K.T.; PICK, R.; SILVER, M.A.; MOE, G.W.; JANICKI, J.S.; ZUCKER, I.H.; ARMSTRONG, P.W. Fibrillar collagen and remodeling of dilated canine left ventricle. Circulation, Dallas, v.82, n.4, p.1387-401, 1990.

WEICKER, H.; HAGELOCH, W.; LUO, J.; MULLER, D.; WERLE, E.; SEHLING, K.M. Purine nucleotides and AMP deamination during maximal and endurance swimming exercise in heart and skeletal muscle of rats. International Journal of Sports Medicine, Stuttgart, v.11, S2, p.S68-77, 1990.

WEINECK, J. Fatores que influenciam a capacidade de desempenho esportivo. In: WEINECK, J. Biologia do Esporte, 7ª edição, Editora Manole, 2005, parte IX, p.417-544.

WHITE, F.C.; BLOOR, C.M.; McKIRNAN, M.D.; CARROL, S.M. Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. Journal of Applied Physiology, Washington, v.85, n.3, p.1160-68, 1998.

WILSON, C.M.; MCPHAUL, M.J. A and B forms of the androgen receptor are expressed in variety of human tissues. Molecular and Cellular Endocrinology, Amsterdam, v.120, n.1, p.51-7, 1996;

WILSON, J.D. Androgen abuse by athletes. Endocrine Reviews, Baltimore, v.9, n.2, p.181-99, 1988.

WOOD, R.I. Anabolic steroids: A fatal attraction? Journal of Neuroendocrinology, Eynsham, v.18, n.3, p.227-8, 2006.

WOODIWISS, A. J.; TRIFUNOVIC, B.; PHILIPPIDES, M.; NORTON, G.R. Effects of androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. Journal of Applied Physiology, Washington, v.88, n.2, p.409-15, 2000.

WU, F.C. Endocrine aspects of anabolic steroids. Clinical Chemistry, Baltimore, v.43, n.7, p.1289-92, 1997.

XIE, D.; NARASIMHAN, P.; ZHENG, Y.W.; DEWEY, M.J.; FELDER, M.R. Ten kilobases of 5'-flanking region confers proper regulation of the mouse alcohol dehydrogenase-1 (Adh-1) gene in kidney and adrenal of transgenic mice. Gene, Amsterdam, v.181, n.1-2, p.173-8, 1996.

YESALIS, C.E.; STREIT, A.L.; VICARY, J.R.; FRIEDL, K.E.; BRANNON, D.; BUCKLEY, W.E. Anabolic steroid use: indications of habituation among adolescents. Journal of Drug Education, Farmingdale, v.19, n.2, p.103-16, 1989.

YU-YAHIRO, J.A.; MICHAEL, R.H.; NASRALLAH, D.V.; SCHOFIELD, B. Morphological and histologic abnormalities in female and male rats treated with

anabolic steroid. The American Journal of Sports Medicine, Baltimore, v.17, n.5, p.686-9, 1989.

ZAUGG, M.; JAMALI, N.Z.; LUCCHINETTI, E.; XU, W.; ALAM, M.; SHAFIG, S.A.; SIDDIQUI, M.A.Q. Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. Journal of Cellular Physiology, Philadelphia, v.187, n.1, p.90-5, 2001.

ZHAO, J.; BAUMAN, W.A.; HUANG, R.; CAPLAN, A.J.; CARDOZO, C. Oxandrolone blocks glucocorticoids signaling in an androgen receptor-dependent manner. Steroids, New York, v.69, n.5, p.357-66, 2004.

ZIMMERMANN, H. Extracellular metabolism of ATP and other nucleotides. Archiv der Pharmazie, Berlin, v.362, n.4-5, p.299-309, 2000.