

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA**

Gustavo Barbosa dos Santos

**EFEITO DO ESTERÓIDE ANABÓLICO ESTANOZOLOL
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E PARÂMETROS
ELETROCARDIOGRÁFICOS EM RATOS
SEDENTÁRIOS E EXERCITADOS COM NATAÇÃO**

Campinas
2006



Gustavo Barbosa dos Santos

**EFEITO DO ESTERÓIDE ANABÓLICO ESTANOZOLOL
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E PARÂMETROS
ELETROCARDIOGRÁFICOS EM RATOS
SEDENTÁRIOS E EXERCITADOS COM NATAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
(Graduação) apresentado à Faculdade
de Educação Física da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do
título de Bacharel em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Arcanjo Áreas

Campinas
2006

CONFERIDO	
BR/FEF	14/12/06
<i>[Handwritten Signature]</i>	

UNIDADE	FEF/1206
N.º CHAMADA:	TCC/UNICAMP
	Sa59e
V.	Ex.
TOMBO BC/	3269
PROC	
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 4,00
DATA	15/02/2007
N.º CPD	438984

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA
PELA BIBLIOTECA FEF – UNICAMP**

Santos, Gustavo Barbosa dos.
Sa59e Efeito do esteróide anabólico estanozolol sobre a pressão arterial e parâmetros eletrocardiográficos em ratos sedentários e exercitados com natação / Gustavo Barbosa dos Santos. – Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Miguel Arcanjo Áreas.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual de Campinas.

1. Esteróides. 2. Pressão arterial. 3. Eletrocardiograma. 4. Morte súbita. I. Áreas, Miguel Arcanjo. II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física. III. Título.

asm/fef

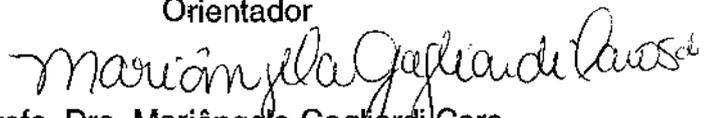
Gustavo Barbosa dos Santos

**EFEITO DO ESTERÓIDE ANABÓLICO ESTANOZOLOL
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E PARÂMETROS
ELETROCARDIOGRÁFICOS EM RATOS SEDENTÁRIOS
E EXERCITADOS COM NATAÇÃO**

Este exemplar corresponde à redação final do Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) defendido por Gustavo Barbosa dos Santos e aprovado pela Comissão julgadora em: 27/11/2006.

Prof. Dr. Miguel Arcanjo Áreas

Orientador



Profa. Dra. Mariângela Gagliardi Caro

Salve

Prof. Dndo. Fernando Oliveira Catanho da
Silva

Campinas
2006

Agradecimentos

Aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando em todas minhas decisões, fossem elas quais fossem. Vocês são os principais responsáveis pela realização deste trabalho e pela pessoa que sou. Amo vocês, muito obrigado.

À toda minha família, em especial ao meu irmão Rafael, pessoa fundamental em minha vida. Com você aprendi o verdadeiro sentido da palavra "irmandade". É meu irmão, companheiro e melhor amigo. Conte comigo sempre.

À Mari, minha namorada, a pessoa que nos últimos 3 anos tem feito de mim uma pessoa melhor. Obrigado pela paciência, pelo seu carinho e por seu amor. Você é especial, te amo.

Aos meus grandes amigos Fernando Oliveira Catanho da Silva e Renato Buscariolli de Oliveira. Pessoas que contribuem muito em minha vida acadêmica e principalmente pessoal. Espero que nossa amizade perdure para sempre, assim como nossas "boleiragens". Fernandão, obrigado pela honra de tê-lo em minha banca examinadora.

Aos amigos Valter César Adolfo e Paulo André Cren Benini, por fazerem parte da minha vida há tanto tempo e serem exemplos de amizade e companheirismo.

À outros dois amigos que fiz durante o período de graduação, Giba e Léo Campassi, obrigado pela amizade de vocês.

Aos amigos da AABB, Burns, Juv, Rafa-Vô, Rica, Tel, Vitor Nagarage e Dé Cabeça parceiros de longa data.

Ao Prof. Dr. Miguel Arcanjo Áreas, pela orientação neste trabalho, mas acima de tudo pela amizade e carinho com que me acolheu desde início. Quero dizer que antes de meu orientador, você é um grande amigo e uma pessoa que respeito e admiro muito. Obrigado por tudo.

Aos Profs. Drs. Antonio Ari Gonçalves e Maria Cristina C. G. Marcondes pela gentileza de nos cederem seus laboratórios para realização de parte dos procedimentos experimentais.

E por último, porém mais importante, à Deus que me deu o dom da vida e guia meus passos.

SANTOS, Gustavo Barbosa. **Efeito do Esteróide Anabólico Estanozolol sobre a Pressão Arterial e Parâmetros Eletrocardiográficos em Ratos Sedentários e Exercitados com Natação.** 2006. 50f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)-Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

RESUMO

Foi avaliado o efeito do esteróide anabólico Estanozolol sobre o ganho de peso corpóreo, peso de tecidos e órgãos e parâmetros cardiovasculares em ratos Wistar machos adultos sedentários e submetidos ao treinamento físico de natação. A dosagem avaliada neste estudo (5,0 mg/Kg peso corpóreo), aplicada intraperitonealmente, durante seis semanas, procurou mimetizar as concentrações utilizadas por indivíduos que fazem uso ilegal de esteróides com fins anabolizantes. Utilizamos 32 ratos, separados em quatro grupos: Grupo S (Sedentário), Grupo SE (Sedentário + Estanozolol), Grupo E (Exercitado) e Grupo EE (Exercitado + Estanozolol). Ao final do período experimental observou-se que o grupo exercitado sem Estanozolol apresentou menor ganho de peso corpóreo, menor teor de gordura epididimária e redução da pressão arterial, em relação aos animais sedentários. Por outro lado, a administração de Estanozolol provocou esteatose hepática e cardíaca, hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca ventricular esquerda e alterações eletrocardiográficas caracterizadas, principalmente, pelo aumento na voltagem do complexo QRS, inversão da onda T e aumento da duração dos intervalos QT e QTc. Esses resultados indicaram que o exercício de natação proporcionou aumento as taxa metabólica acarretando, portanto, em menor retenção de gordura e, conseqüentemente, menor ganho de peso corpóreo. Além disso, o esteróide anabólico Estanozolol, nas nossas condições experimentais, exerceu efeito tóxico nos hepatócitos e cardiomiócitos e induziu alterações cardiovasculares compatíveis com isquemia ventricular e risco de morte súbita.

Palavras-Chave: Esteróides anabolizantes; Estanozolol; Pressão arterial; Eletrocardiograma; Morte súbita.

SANTOS, Gustavo Barbosa. **Effects of Stanozolol on Blood Pressure and Electrocardiographic Parameters in Sedentary and Trained Rats**. 2006. 50f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)-Faculdade de Educação Física. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

ABSTRACT

The effects of Anabolic Steroid (AS) Stanozolol were investigated on body weight, organs weight and cardiovascular parameters on sedentary and trained Wistar adult male rats. The dosage used (5.0 mg/kg body weight) during six weeks, tried to simulate the same dosage used by people with anabolic and esthetical purposes. We separated 32 rats into four groups: Group ES (Exercise + Stanozolol) was trained medicated with Stanozolol; Group SS (Sedentary + Stanozolol) was medicated with Stanozolol and remained in rest; Group E (Exercise) was submitted to the same training of Group ES (60 minutes swimming sessions 5 days/week for 6 weeks); Group S (sedentary) was given only oiled vehicle. The trained group, without Stanozolol (Group E) showed less body weight gain, less epididymal fat and a reduction on blood pressure. Stanozolol caused cardiac and hepatic steatosis, hypertension, left ventricular hypertrophy and electrocardiography alterations showed by an increase on QRS complex voltage, T wave inversion and an important increase on QT and QTc intervals duration. These results suggest that swimming training has the potential to increase metabolic rate resulting on less fat retention and hence, less body weight gain. Furthermore, the anabolic steroid Stanozolol, in our experimental conditions, had a toxic effect on hepatic and cardiac cells and induced to cardiovascular changes consonant with ventricular ischemia and sudden death risk.

Keywords: Anabolic steroids; Stanozolol; Blood pressure; Electrocardiogram; Sudden death.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fotomicrografia (40X) de cortes transversais de músculo gastrocnêmio.....	23
Figura 2 -	Fotomicrografia (40X) de cortes longitudinais de músculo gastrocnêmio.....	24
Figura 3 -	Fotomicrografia (20X) de cortes do fígado.....	26
Figura 4 -	Pressão Arterial Sistólica.....	30
Figura 5 -	Pressão Arterial Diastólica	30
Figura 6 -	Pressão Arterial Média	30
Figura 7 -	Registros Eletrocardiográficos.....	33
Figura 8 -	Fotomicrografia (100 X) de cortes transversais do coração.....	37
Figura 9 -	Fotomicrografia (100 X) de cortes longitudinais do coração.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Ganho de peso corpóreo.....	22
Tabela 2 -	Parâmetros eletrocardiográficos.....	34

SUMÁRIO

1 Introdução	10
1.1 Esteróides Anabolizantes (EA)	10
1.2 Estanazolol	13
1.3 Morte Súbita	14
1.4 Eletrocardiograma (ECG)	15
1.4.1 Complexo Ventricular	15
1.4.1.1 Despolarização	15
1.4.1.2 Repolarização	16
2 Objetivos	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos Específicos	17
3 Materiais e Métodos	18
3.1 Animais e Dieta	18
3.2 Grupos Experimentais	18
3.3 Treinamento de Natação	18
3.4 Peso Corpóreo	18
3.5 Pesos e Dimensões de Tecidos e Órgãos	19
3.6 Administração de Estanazolol	19
3.7 Determinação da Pressão Sistólica, Diastólica e Média e Frequência Cardíaca	19
3.8 Cortes Histológicos do Músculo Gastrocnêmio, Fígado e Coração	19
3.9 Eletrocardiograma	19
3.10 Análise Estatística	20
4 Resultados e Discussão	21
4.1 Peso Corpóreo; teor de gordura corpórea, peso do músculo gastrocnêmio	21
4.2 Fígado	25
4.3 Pesos relativos do coração e do ventrículo esquerdo	27
4.4 Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM)	29
4.5 Eletrocardiograma	32
5 Conclusão	41
Referências Bibliográficas	42

1 Introdução

1.1 Esteróides Anabolizantes (EA)

Esteróides anabólicos são substâncias derivadas da testosterona que estimulam o crescimento muscular e a função do sistema reprodutor masculino pelas suas propriedades farmacocinéticas, biodisponibilidade e balanço entre suas atividades androgênicas e metabólicas (BATES et al., 1987). Dentre os esteróides anabólicos encontram-se:

- 1) andrógenos produzidos endogenamente ou seus precursores, incluindo a testosterona e androstenediona;
- 2) derivados sintéticos da testosterona capazes de induzir alterações metabólicas;
- 3) diversas substâncias de origem animal ou vegetal.

As ações da testosterona são resultados de combinações de diversos mecanismos. Primeiramente, ela liga-se ao seu receptor para exercer sua atividade androgênica. Segundo, ela é reduzida de 5α -testosterona para dehidrotestosterona (DHT), a qual atua, também, em receptores androgênicos presentes em determinados tecidos-alvos, incluindo o trato urogenital masculino, pele, fígado e glândulas sebáceas. Finalmente, a testosterona pode ser aromatizada a estradiol e, assim, exercer atividades estrogênicas (AMORY AND BREMNER, 2000). Essas duas últimas ações são altamente indesejáveis para usuários de substâncias anabólicas, uma vez que sua 5α redução diminui sua taxa anabólica/androgênica, enquanto sua aromatização provoca feminilização.

Com relação às propriedades farmacocinéticas e estruturais da testosterona (LAMB et al., 2001), destacam-se as seguintes características:

1. Testosterona. Apresentada sob forma injetável, implante transdérmico, creme dermatológico e preparações orais micronizadas;
2. 17β ester de testosterona (cipionato de testosterona, propionato, enantato, nandrolana e decanoato). A esterificação neste sítio da molécula de testosterona aumenta a sua solubilidade lipídica prejudicando, entretanto, sua

absorção para a circulação. Assim, estas substâncias apresentam-se sob a forma injetável;

3. 17- α testosterona (metiltestosterona, metandrostenolona, noretandrolona, fluoximesterona, danazol, oxandrolona, estanozolol). Tais substâncias são resistentes à ação metabólica do fígado podendo, então, ser ingeridas oralmente. Esta propriedade, portanto, implica em significativa toxicidade hepática;
4. Modificações nos anéis A, B ou C da molécula de testosterona (mesterolona, nortestosterona, metenolona, fluoximesterona, metandrostenolona, nortandrolona, danazol, nandrolona, estanozolol). Tais modificações acarretam em diversas propriedades: a) lenta metabolização; b) aumento da afinidade para receptores androgênicos (19-nortestosterona); c) resistência à aromatização para estradiol (fluoximesterona e 19-nortestosterona); d) diminuição da ligação no receptor androgênico (7 α -19-nortestosterona).

Os esteróides endógenos são produzidos, predominantemente, nos testículos do homem e nas glândulas adrenais da mulher. Tais esteróides são responsáveis pela masculinização (ação androgênica) e crescimento tecidual (anabolismo) normalmente observado durante a adolescência. Dentre os esteróides endógenos encontram-se a testosterona, androstenediona, androstenediol, dehidroepiandrosterona (DHEA) e dihidrotestosterona (DHT). Por outro lado, esteróides podem ser produzidos sinteticamente constituindo-se em significativa fonte exógena, muitas vezes, de fácil comercialização clandestina. São esteróides exógenos: Cipionato de Testosterona, Enantoato de Testosterona, Propionato de Testosterona, Dianabol, Oxandrolona e Estanozolol (KHUN, 2002).

Enquanto os esteróides endógenos são essenciais para funções homeostáticas normais do organismo, os esteróides exógenos podem ser usados para aumentar a massa muscular através de processos de hipertrofia e hiperplasia celular, reduzir gordura corpórea, aumentar a retenção de nitrogênio, normalizar a função sexual, aliviar sintomas de depressão, e produzir diversos outros efeitos colaterais, especialmente aqueles decorrentes de hipogonadismo, condição patológica em que a produção de testosterona encontra-se reduzida (FRIEDL, 2000).

Portanto, os esteróides exógenos exercem importantes efeitos terapêuticos, quando devidamente indicados pela medicina. Entretanto, pessoas saudáveis, atletas ou não,

fazem uso de forma indiscriminada e ilegal dessas substâncias, objetivando melhorar o desempenho em competições ou simplesmente com propósitos estéticos.

Dessa forma, atletas que praticam esportes predominantemente anaeróbios - fisiculturistas, por exemplo, fazem uso dos esteróides para aumentar a massa muscular e reduzir a gordura corpórea. Similarmente, competidores de levantamento de peso utilizam os esteróides para aumentar a massa muscular e ativar o sistema nervoso, permitindo, assim, não só o levantamento de pesos maiores como o desenvolvimento de maior potência de arranque (*explosão*) muscular (ELASHOFF et al., 1991).

Receptores androgênicos encontram-se distribuídos em todo o corpo. Assim, o uso de doses suprafarmacológicas de esteróides anabolizantes afeta não só a atividade muscular esquelética como também diversos sistemas e órgãos.

Devido à presença dos esteróides em altas concentrações no organismo, verifica-se: 1) feedback negativo para os hormônios gonadotróficos hipotalâmicos e conseqüente redução da produção de testosterona e espermatozóide (devido à atrofia gonadal); 2) acne, devido à estimulação das glândulas sebáceas da pele; 3) distribuição de pêlos segundo padrão masculino; 4) comportamento agressivo, devido à excitação do sistema nervoso central; 5) alteração de outras funções endócrinas (LAMB et al., 2001). Além disso, um estudo feito por ZAUG, M. e colaboradores (2001) mostraram que o uso de anabolizantes poderia levar à apoptose¹ de cardiomiócitos.

Assim, nas mulheres, os esteróides anabolizantes provocam alterações significativas, tais como hipertrofia do clitóris, irregularidade menstrual, redução da gordura corporal, além do aumento da profundidade da voz, dos pêlos faciais, da libido, da agressividade e do apetite.

Alguns desses sinais são irreversíveis, tais como hipertrofia clitoriana e voz grave, enquanto que alterações menstruais, acne e lipídeos plasmáticos são reversíveis (GRUBER e POPE, 2000).

Além disso, o excesso de esteróides anabolizantes exerce múltiplos efeitos sobre o sistema cardiovascular, incluindo aumento da pressão arterial, alteração nas taxas de lipídeos plasmáticos (redução na taxa HDL:LDL), aumento da coagulação do sangue, aumento da

¹ Morte celular programada.

produção de eritrócitos, hipertrofia ventricular esquerda e subsequente redução da função ventricular esquerda cardíaca (SULLIVAN et al., 1998).

De fato, em adição aos seus efeitos sobre os níveis de lipídeos plasmáticos, os esteróides anabolizantes exercem, provavelmente, efeito direto sobre a parede vascular aumentando a morbidade² e mortalidade³ cardiovascular durante a sua auto-administração.

Assim, a administração crônica de testosterona aumenta a resposta máxima vascular ao KCl e às prostaglandinas, enquanto que a nandrolona promove inibição da resposta vasodilatadora endotélio-dependente devido à inibição ou *down-regulation* da guanilil-ciclase.

Por outro lado, a testosterona promove relaxamento de anéis aorta pré-contraídos com fenilefrina e atenua a resposta contrátil subsequente à fenilefrina (DOUMIT et al., 1996).

Os mecanismos celulares decorrentes dos efeitos androgênicos sobre a parede vascular necessitam de maiores esclarecimentos. Diversos estudos sustentam a idéia de que andrógenos podem influenciar a função celular cardiovascular através de mecanismos de ação genômicos e não-genômicos (DARIMONT et al., 1998).

Assim, os esteróides parecem estar envolvidos na regulação fina da responsividade vascular à diferentes substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, evidenciando o relevante efeito deletério potencial de esteróides anabolizantes, mineralo e glicocorticóides sobre a função cardiovascular, em oposição aos efeitos benéficos da terapia hormonal substitutiva pós-menopausa.

1.2 Estanozolol

Trata-se de um éster da testosterona (17-alfa-hidróxi-17-beta-metil androstano(3,2-c) pirazol) que, sob a forma injetável ou oral, promove uma maior estimulação da síntese protéica e rápido ganho de força e volume muscular. O efeito do medicamento se manifesta com um aumento do apetite e do peso corpóreo, com significativa melhora do metabolismo protéico. É pouco androgênico e com acentuada ação anabólica, aumentando, assim, a massa muscular, mas podendo promover atrofia testicular. Além disso, por promover retenção hídrica, pode causar elevação na pressão arterial.

² Quantidade de indivíduos acometidos por uma doença em uma dada população durante um determinado tempo.

³ Quantidade de indivíduos que morrem em certa época, idade ou de determinada doença.

A administração de esteróides exógenos diminui a secreção de esteróides endógenos por um mecanismo de retroalimentação negativa (MARQUES, et al., 2003 apud HAYNES Jr., 1987). Estudos comprovam que a metandienona (um anabolizante sintético) leva à diminuição na excreção de esteróides endógenos (MARQUES, et al., 2003 apud MARECK, et al., 1998).

Assim, em poucas semanas, o Estanozolol pode afetar drasticamente a produção endógena de testosterona promovendo, então, atrofia testicular.

Além disso, este esteróide possui alto grau de hepatotoxicidade (TAKAHASHI, M., et al., 2004) sendo muito utilizado por apresentar pouca aromatização (conversão de um hormônio andrógeno em um estrógeno causando, entre outros, a ginecomastia) e pode causar perdas acentuadas da força e volume muscular imediatamente após a interrupção do seu uso.

Estudos mostram que, ao contrário da grande maioria dos Esteróides Anabólicos Androgênicos (EAA), que causam aumento do comportamento agressivo, o Estanozolol parece diminuir o nível de agressividade de seus usuários (MARILYN et al., 2001; MARILYN et al., 2002). Esses efeitos podem ser muito prejudiciais quando ocorridos, principalmente em adolescentes, tanto física quanto psicologicamente.

A consistência desses efeitos argumenta fortemente a favor da necessidade de rígidos critérios para a utilização clínica dos esteróides anabolizantes e da total contra-indicação como recurso meramente anabólico ou estético.

1.3. Morte Súbita

MARON (2004) verificou que a causa mais comum entre as causas de morte súbita em atletas ou indivíduos assintomáticos com vida ativa era a Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) que ocorre em 35% desses óbitos. A CMH está associada a outros aspectos de doenças cardíacas e, dentre eles, a hipertrofia ventricular septal esquerda. Tal hipertrofia presente em alguns atletas é coerente com a expressão morfológica relativamente moderada de CMH e pode ser difícil de distinguí-la da forma fisiológica de hipertrofia ventricular esquerda, uma adaptação ao treinamento esportivo, o chamado “coração de atleta” (MARON, 2004 apud MARON et al., 1995). Além disso, outras doenças cardíacas estão associadas com a morte súbita como a

displasia ventricular direita arritmogênica, caracterizada pela morte de cardiomiócitos do ventrículo direito com formação de tecido adiposo e/ou fibroso, quase sempre associada à miocardite e apoptose (MARON, 2004; TOIT, E. F., et al., 2005).

1.4. Eletrocardiograma (ECG)

Os registros eletrocardiográficos realizados em ratos variam de acordo com o tipo de técnica de gravação utilizada, a qual está sujeita à variáveis como: presença ou ausência de anestesia, tipo de agente anestésico, posição do animal durante o registro, características do amplificador e velocidade e amplitude do registro. A idade, peso, sexo e forma de contenção do animal são fatores que também precisam ser considerados para o registro e análise do eletrocardiograma de rato. O rato apresenta eletrocardiograma de difícil interpretação em face de sua peculiar morfologia e alta frequência cardíaca, quando analisado isoladamente, de forma não seriada inclusive, ao longo de qualquer processo patológico que possa acometer o coração.

1.4.1 Complexo Ventricular

1.4.1.1 Despolarização

A onda Q pode apresentar-se de forma rudimentar ou ausente. Ocasionalmente, uma discreta onda Q é observada em aVL. A onda S, por outro lado, é registrada em quase todas as derivações. A onda R é sempre registrada invertida na derivação aVR. A orientação espacial do vetor correspondente ao complexo QRS no plano frontal varia de 0° a $+105^\circ$.

A orientação anatômica do coração do rato é semelhante à do homem, ou seja, os ventrículos direito e esquerdo encontram-se respectivamente na posição anterior e posterior do coração. Conseqüentemente, as forças iniciais de ativação (despolarizantes) do músculo cardíaco deslocam-se da esquerda para a direita do coração; entretanto, são de baixa amplitude e, dependendo da posição do coração, são responsáveis pela forma aguda da onda Q. Por outro lado, o vetor de ativação do ápice ventricular apresenta sentido da direita para a esquerda e de cima para baixo, evidenciado pela maior amplitude da onda R em todas as derivações, apresentando-se negativa em aVR. A última região do coração do rato a ser ativada é a base do ventrículo

esquerdo representada pela presença invariável de uma onda S, de baixa amplitude, em todas as derivações.

1.4.1.2 Repolarização

O processo de repolarização dos ventrículos consiste, em contraste com o modelo de repolarização do ventrículo humano, de um primeiro componente muito rápido, sendo que o pico da onda T é inscrito durante os primeiros 50% da duração total da onda.

2 Objetivos

Considerando-se o uso freqüente de esteróides anabolizantes por atletas, com fins competitivos, e por indivíduos não-atletas, com fins estéticos, este trabalho tem por:

2.1 Objetivo Geral: determinar o efeito do esteróide anabólico estanozolol sobre parâmetros antropométricos, musculares, cardiovasculares e hepáticos em ratos Wistar machos adultos sedentários e submetidos ao treinamento físico de natação.

2.2 Objetivos Específicos:

- 2.2.1 avaliação do efeito do estanozolol no ganho de peso corpóreo e peso relativo de órgãos e tecidos dos grupos experimentais;
- 2.2.2 avaliação do efeito do estanozolol na pressão arterial dos grupos experimentais;
- 2.2.3 avaliação do efeito do estanozolol no eletrocardiograma dos grupos experimentais;
- 2.2.4 avaliação histológica do efeito do estanozolol no músculo gastrocnêmio, hepatócitos e cardiomiócitos dos grupos experimentais.

3 Materiais e Métodos

3.1 Animais e Dieta

Foram utilizados 32 ratos Wistar machos adultos, provenientes de linhagens do Biotério Central da UNICAMP. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, no Biotério do Depto. De Fisiologia e Biofísica da UNICAMP, recebendo água e ração “*ad libitum*” (ração sólida, Purina Nutrientes Ltda) em ambiente com temperatura em torno de 24 –26°C e ciclo claro/escuro de 12 horas.

3.2 Grupos Experimentais

Após período de adaptação, os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos experimentais de oito ratos em cada grupo:

- a) ratos controles sedentários – **Grupo S**;
- b) ratos sedentários + Estanozolol – **Grupo SE**;
- c) ratos exercitados com natação – **Grupo E**;
- d) ratos exercitados com natação + Estanozolol – **Grupo EE**.

3.3 Treinamento de Natação

Os grupos de animais treinados foram submetidos a um protocolo de natação, adaptado de LANCHÁ JR. (1991). Neste período os animais dos grupos S e SE foram apenas manipulados diariamente. O exercício físico foi realizado em sessões com duração de 60 minutos, cinco vezes por semana, durante seis semanas, em um sistema de natação adaptado para ratos, com a água aquecida a 30°C.

3.4 Peso Corpóreo

A determinação foi realizada semanalmente, em balança para pesagem de animais com precisão de 1 grama, sempre à mesma hora, permitindo, então, a avaliação do ganho de peso corpóreo.

3.5 Pesos e Dimensões de Tecidos e Órgãos

A determinação foi realizada ao final do período experimental de seis semanas (42 dias) em balança para pesagem de órgãos com precisão de 1 mg.

3.6 Administração de Estanozolol.

Os grupos SE e EE receberam injeção diária de alta dose de Estanozolol (5,0 mg/Kg peso corpóreo) em veículo oleoso, subcutaneamente, enquanto o grupo S recebeu somente o veículo oleoso (CLARCK et al., 1997).

3.7 Determinação da Pressão Sistólica, Diastólica e Média e Frequência Cardíaca.

Os animais foram anestesiados com barbiturato ($0,05\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) intraperitonealmente. A seguir, uma cânula (PE 10) foi introduzida na artéria carótida comum direita (KURJIAKA; SEGAL, 1996) e conectada a um transdutor de pressão arterial P23 Db Gould Statham, para obter registro da pressão arterial sistólica, diastólica e média e da frequência cardíaca através de polígrafo de quatro canais Hewlett Packard.

3.8 Cortes Histológicos do Músculo Gastrocnêmio, Fígado e Coração

Os animais foram sacrificados por decapitação e os materiais foram fixados em Bouin seguindo preparação histológica rotineira para inclusão em parafina. Foram obtidos cortes de 6 micrometros de espessura, os quais foram corados com Hematoxilina-Eosina (H-E) ou Picrossirius.

3.9 Eletrocardiograma

Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico ($0,05\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) injetado intraperitonealmente e fixados na posição supina para registro eletrocardiográfico sob respiração espontânea.

Embora diferentes agentes anestésicos podem produzir diferentes efeitos no ECG de roedores, o barbiturato não produz efeitos cardiovasculares significativos em doses hipnóticas (RALL et al., 1990).

O ECG foi registrado com eletrodos de agulha com eletrocardiógrafo computadorizado de um canal (Heart Ware System) nas 6 derivações básicas (D1, D2, D3, aVR, aVL e AVF), sensibilidade 2N e velocidade de 50 mm/segundo.

3.10 Análise Estatística.

Diferenças estatísticas foram calculadas através da análise de variância (ANOVA) e Teste de Tukey para o estabelecimento das diferenças entre os grupos. Diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0.05$. Resultados foram expressos como média \pm desvio padrão.

4 Resultados e Discussão

4.1 Peso corpóreo; teor de gordura corpórea; peso do músculo gastrocnêmio.

Intervenções que utilizam exercícios são mais eficazes em promover perda de peso em longo prazo em indivíduos obesos do que aquelas que recomendam apenas instruções alimentares (PAVLOU et al., 1989; MILLER et al., 1997).

O ganho de peso corpóreo (Tabela 1) dos animais submetidos ao treinamento físico de natação (grupos E e EE) foi menor em relação aos animais sedentários (S e SE). Nossos resultados estão de acordo com diversos autores, os quais também verificaram menor ganho de peso corpóreo em humanos (JEFFERY et al., 2003) e ratos (WILTERDINK et al., 1992; WILTERDINK et al., 1993) submetidos a treinamento físico de natação.

Acreditamos que o menor ganho de peso dos grupos exercitados deveu-se, provavelmente, aos altos níveis de atividade física diária que, durante todo o período experimental, proporcionou um alto consumo energético acarretando em menor teor de gordura/100 g de peso corpóreo (Tabela 1).

Com relação ao peso do músculo gastrocnêmio, por outro lado, nossos resultados mostraram que os grupos SE e EE apresentaram valores superiores aos grupos S e E (Tabela I).

Tabela 1 - Ganho de Peso Corpóreo em Gramas (G) e Peso Relativo (Gramas/100gramas de Peso Corpóreo) de Órgãos e Tecidos, ao Final do Período Experimental de 30 Dias.

PARÂMETROS	GRUPOS			
	S	SE	E	EE
Peso Corpóreo Inicial (g)	297,88 ± 8,15	248,93 ± 7,27	273,97 ± 7,19	304,41 ± 6,02
Peso Corpóreo Final (g)	348,52 ± 24,41	306,01 ± 16,9	312,5 ± 18,0	334,17 ± 11,7
Ganho de Peso Corpóreo (g)	53,23 ± 4,04	58,78 ± 4,22	42,33 ± 5,05 °	32,74 ± 3,38 *
Gordura Epididimária (% peso corpóreo)	0,61 ± 0,03	0,55 ± 0,04	0,47 ± 0,03 °	0,44 ± 0,05 *
Gastrocnêmio Esquerdo (% peso corpóreo)	0,42 ± 0,06	0,44 ± 0,05	0,48 ± 0,05	0,59 ± 0,03 * *
Fígado (% peso corpóreo)	2,76 ± 0,19	2,94 ± 0,45	2,66 ± 0,17	2,93 ± 0,25
Coração (% peso corpóreo)	0,32 ± 0,03	0,36 ± 0,05	0,57 ± 0,21 °	0,47 ± 0,05 *
Ventrículo Esquerdo (% peso corpóreo)	0,24 ± 0,02	0,27 ± 0,02 *	0,29 ± 0,02 °	0,33 ± 0,02 * *

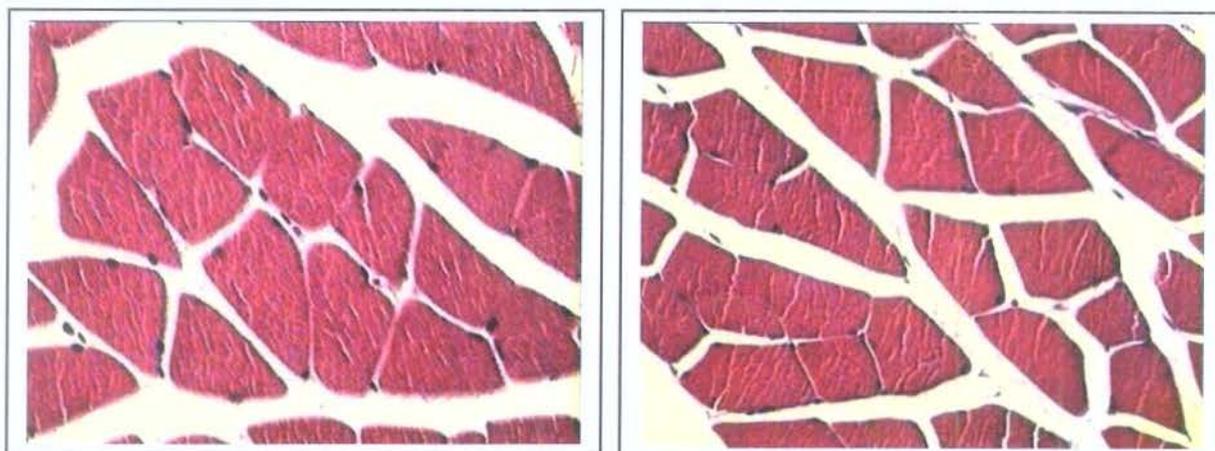
Valores expressos em média ± desvio padrão; Grupo S – controle sedentário com veículo oleoso; Grupo SE – sedentário tratado com estanozolol (5,0 mg/Kg peso corpóreo); Grupo E – controle exercitado com natação e veículo oleoso; Grupo EE – exercitado com natação e tratado com estanozolol (5,0 mg/Kg peso corpóreo). p < 0.05 para ° (E vs S), * (SE vs S), * (EE vs E), ♦ (EE vs S e SE) n = 8.

Acreditamos que tal resultado deveu-se à administração de estanozolol, o qual promoveu, provavelmente, aumento do anabolismo protéico e, conseqüentemente, maior retenção de nitrogênio muscular.

De fato, substâncias derivadas da testosterona, por apresentarem alta atividade anabólica e androgênica, são utilizadas no tratamento de doenças metabólicas como a distrofia muscular (EDWARDS et al., 1984) e no trauma pós-cirúrgico (GARDEN et al., 1984) pelo fato de promoverem balanço positivo de nitrogênio (BATES et al., 1987).

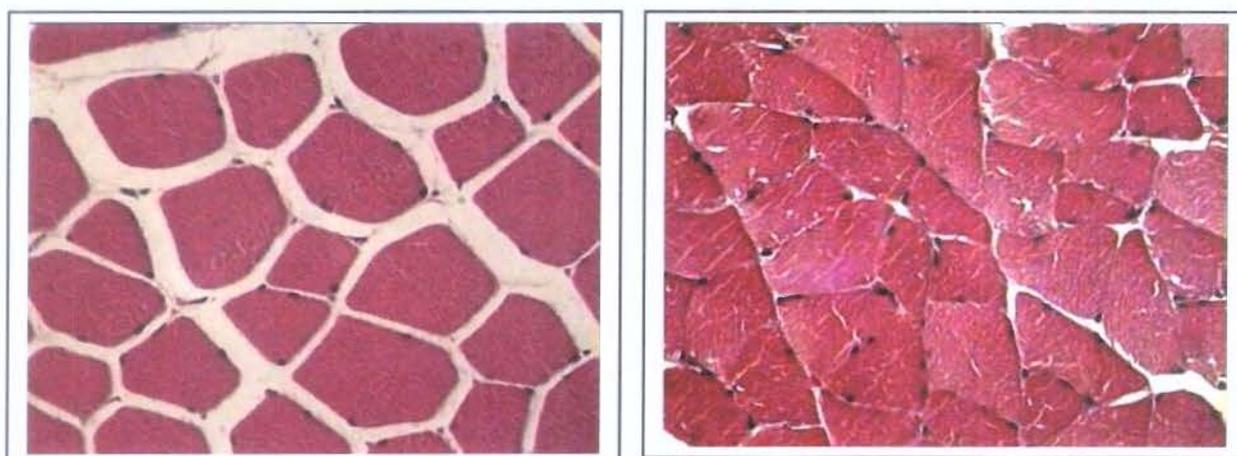
Por outro lado, a análise histológica do músculo gastrocnêmio não revelou diferenças entre os grupos estudados, não sendo observado hipertrofia muscular e nem aumento das proteínas contráteis.

Nossos resultados estão de acordo com FERRY e colaboradores (2000), os quais verificaram que o efeito anabolizante promovido por esteróides sobre o músculo esquelético de ratos machos adultos submetidos a processos degenerativos, não foi acompanhado por um aumento nas propriedades contráteis.



S

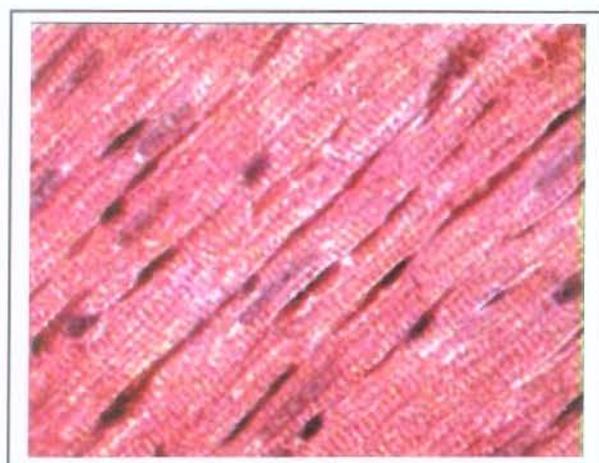
SE



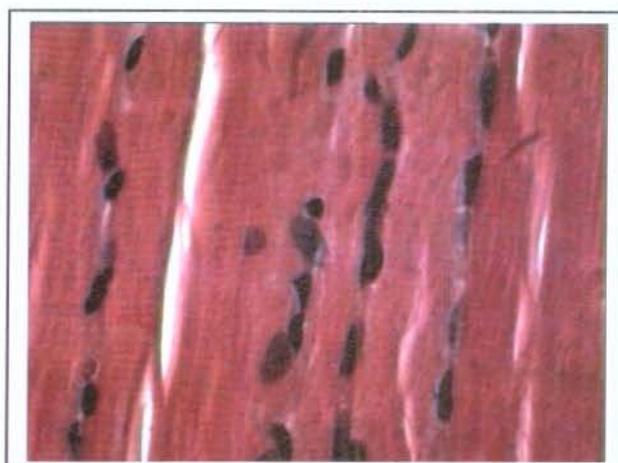
E

EE

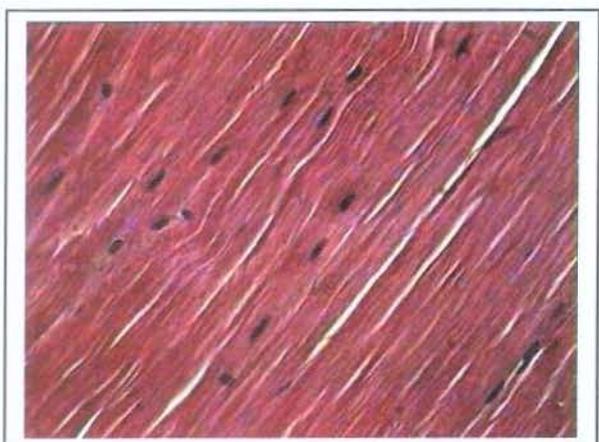
Figura 1. Fotomicrografia (40X) de cortes transversais de músculo gastrocnêmico dos ratos dos grupos sedentários sem (S) e com (SE) a administração de estanozolol e submetidos a exercício de natação sem (E) e com (EE) a administração de estanozolol, corados com H-E. Observam-se núcleos íntegros dispostos periféricamente e feixes de fibras com volumes equivalentes entre os grupos experimentais.



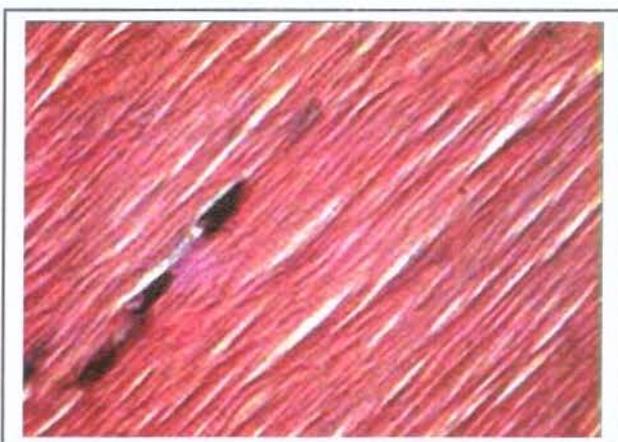
S



SE



E



EE

Figura 2. Fotomicrografia (40X) de cortes longitudinais de músculo gastrocnêmico dos ratos dos grupos sedentários sem (S) e com (SE) a administração de estanozolol e submetidos a exercício de natação sem (E) e com (EE) a administração de estanozolol, corados com H-E. Observam-se núcleos íntegros dispostos periféricamente e feixes de fibras com estrias transversais íntegras.

4.2. Fígado.

O peso relativo do fígado não diferiu entre os grupos estudados (tabela 1). O exame microscópico do tecido hepático revelou que os animais dos grupos tratados com estanozolol (SE e EE) apresentaram alterações estruturais caracterizadas pela presença de vacúolos de triglicérides no citoplasma dos hepatócitos, deslocando, conseqüentemente, o núcleo para uma posição periférica, sugerindo assim, um quadro de esteatose hepática macrovesicular (figura 3). Não foram observadas necroses celulares e nem reação inflamatória, o que caracterizaria um provável efeito tóxico do estanozolol nos hepatócitos e, conseqüentemente, a confirmação histológica de patologias decorrentes de lesão na membrana dos capilares sinusóides (STURGILL; LAMBERT, 1997). Segundo esses autores, a etiologia da esteatose macrovesicular é multifatorial, incluindo aumento da mobilização de ácidos graxos, aumento da síntese hepática de ácidos graxos, aumento da síntese de triglicérides nas células adiposas e remoção deficiente de triglicérides dos hepatócitos decorrente de síntese defeituosa de VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa).

Assim, acreditamos que nosso resultado histológico possa ser atribuído ao aumento da mobilização dos lipídeos corpóreos, como anteriormente discutido, pelo estanozolol (Tabela 1), o que permitiu, provavelmente, aumento dos lipídeos plasmáticos e, conseqüentemente, o acúmulo desses lipídeos nos hepatócitos. Em um próximo momento, avaliaremos o perfil lipídico dos animais submetidos a este protocolo experimental.

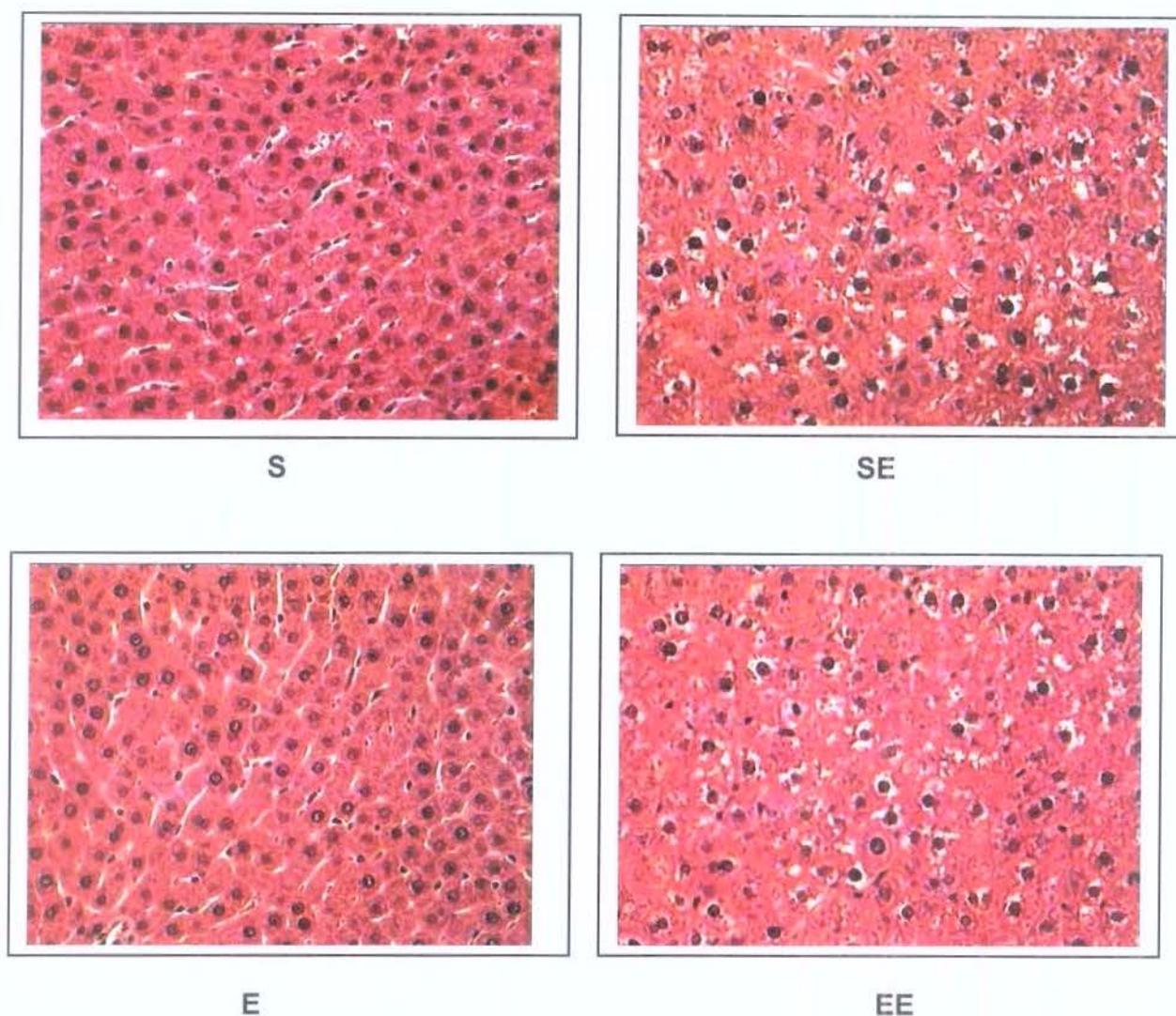


Figura 3. Fotomicrografia (20X) de cortes transversais do fígado de ratos dos grupos sedentários sem (S) e com (SE) a administração de estanozolol e submetidos a exercício de natação sem (E) e com (EE) a administração de estanozolol, corados com H-E. Observam-se, nos grupos S e E, hepatócitos com um e dois núcleos e sinusóides onde estão presentes células de Kupfer de formato alongado; estas estruturas apresentam-se íntegras. Os grupos SE e EE apresentam hepatócitos distendidos com núcleo deslocado para a periferia devido à deposição de

Por outro lado, utilizando-se microscopia eletrônica, GRAGERA et al. (1993), detectaram alterações morfológicas ultra-estruturais em hepatócitos de ratos submetidos a altas doses de diferentes esteróides anabolizantes. A principal alteração encontrada foi edema mitocondrial e aumento acentuado no número de linfócitos. Tais alterações foram observadas tanto nos animais sedentários quanto nos exercitados, indicando que a lesão hepática foi produzida pelos anabolizantes, independente da realização simultânea de exercício físico. Tais alterações não foram detectadas nem por testes bioquímicos convencionais, nem pela microscopia óptica.

Dessa forma, este trabalho não pode responder, ainda, se as alterações morfológicas induzidas pelo estanozolol comprometeram funções hepáticas como, por exemplo, a capacidade do fígado, através do sistema P450, desintoxicar o organismo de xenobióticos potencialmente tóxicos.

4.3 Pesos relativos do coração e do ventrículo esquerdo.

Os valores dos pesos relativos do coração e do ventrículo esquerdo encontram-se na Tabela 1. Observou-se que o treinamento físico de natação proporcionou aos grupos E e EE maior peso cardíaco e, em particular, do ventrículo esquerdo que os grupos sedentários sem (S) e com (SE) a administração de estanozolol. Além disso, a presença do anabolizante, tanto no grupo sedentário (SE) quanto no exercitado (EE) promoveu maior hipertrofia cardíaca, em relação aos grupos S e E, respectivamente.

Nossos resultados estão de acordo com DICKERMAN et al. (1998), os quais verificaram, em humanos, hipertrofia ventricular esquerda em atletas usuários ou não de esteróides anabolizantes.

De fato, o treinamento crônico de corrida ou natação podem aumentar a capacidade funcional do coração, evidenciado pelo aumento tanto do débito cardíaco quanto do volume sistólico máximo e submáximo em humanos (DI BELLO et al., 1996) e em ratos (DIFFEE; NAGLE, 2003; JIN et al., 2000; SCHAIBLE; SCHEUER, 1979), mesmo na ausência de anabolizantes, induzindo à hipertrofia ventricular esquerda como consequência do remodelamento do ventrículo esquerdo com acentuada alteração nas relações volume/pressão intraventricular. Esses resultados também foram encontrados em ratos, por MEDEIROS, A. et al. (2004).

O remodelamento do ventrículo esquerdo decorrente do treinamento físico é uma adaptação benéfica que permite o aumento do volume de enchimento ventricular e, assim, aumentar o volume de ejeção durante a execução do exercício, sem produzir alterações excessivas na pressão de enchimento. O aumento do volume de enchimento provoca, conseqüentemente, o aumento do diâmetro interno que acompanha o remodelamento do ventrículo esquerdo induzido pelo exercício; este evento está associado com o aumento proporcional e fisiológico da espessura da parede ventricular esquerda. A hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo resulta de um aumento na espessura da parede ventricular decorrente de uma determinada pressão de enchimento com conseqüente redução do estresse muscular diastólico, apesar do aumento do raio interno ventricular (FREDRICK; VON ECKARDSTEIN, 2003). Assim, a hipertrofia cardíaca dos atletas é fisiológica e não é acompanhada de fenômenos prejudiciais à saúde.

Durante qualquer tipo de exercício ocorre aumento da pressão arterial, mas por pouco tempo (período próximo ao tempo de exercício). Neste caso, o aumento da demanda do miocárdio é acompanhado pelo aumento proporcional da oferta de sangue oxigenado pelas coronárias.

Por outro lado, ratos que receberam altas doses de esteróides androgênicos, similares àquelas utilizadas por atletas, tiveram uma acentuada mudança na relação volume/pressão do ventrículo esquerdo (FREDRICK; VON ECKARDSTEIN, 2003).

Além disso, McKILLOP et al. (1986) e DICKERMAN et al. (1998), também constataram o mesmo fato que observamos no grupo EE, ou seja, que o uso de esteróides anabólicos, concomitantemente a atividade física regular e intensa, pode aumentar ainda mais a massa ventricular esquerda atuando diretamente sobre o miocárdio.

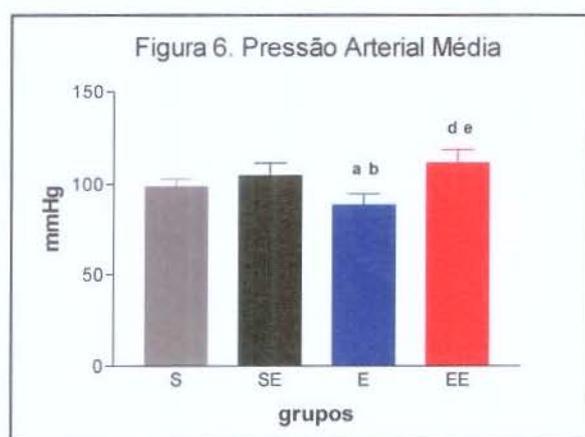
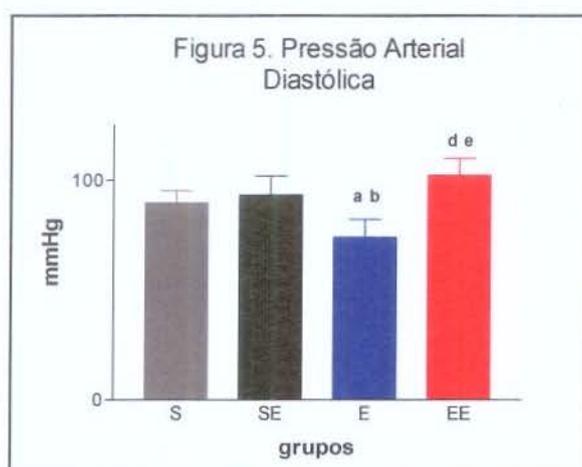
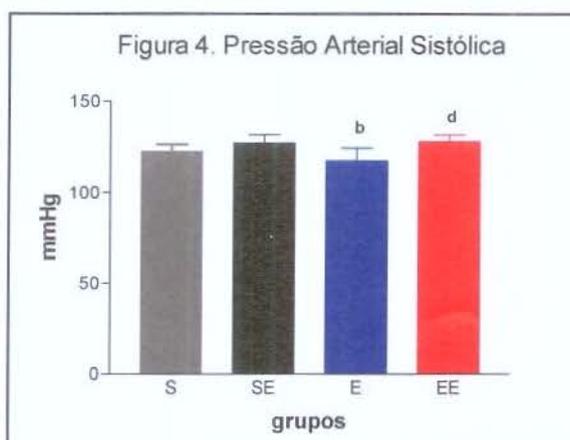
Esta ação direta sobre o miocárdio pode reduzir a complacência ventricular esquerda e, assim, toda a *performance* cardíaca (TRIFUNOVIC et al., 1995), alterar o remodelamento ventricular esquerdo induzido pelo exercício, diminuindo então, os efeitos benéficos da relação fisiológica entre hipertrofia ventricular esquerda e espessura relativa da parede ventricular (WOODDIWISS et al., 2000) e reduzir a capacidade contrátil do miocárdio frente à estimulação beta-adrenérgica (NORTON et al., 2000). Dessa forma, o efeito direto dos esteróides sobre o coração pode estar associado à hipertensão arterial, doença cardíaca isquêmica, cardiomiopatia hipertrófica e morte súbita (SULLIVAN et al., 1999; FINESCHI, V. et al., 2001).

4.4 Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM).

Os resultados da pressão arterial sistólica, diastólica e média dos grupos experimentais encontram-se nas Figuras 4, 5 e 6, respectivamente.

O exercício de natação reduziu a pressão arterial sistólica, diastólica e média no grupo E, em relação aos grupos S e SE. Por outro lado, a administração de estanozolol aos animais exercitados (grupo EE), elevou a pressão arterial nos três parâmetros analisados nesse grupo, em relação aos grupos E e S. O estanozolol também elevou, embora não significativamente, os valores pressóricos nos animais sedentários (grupo SE), aproximando os valores de pressão analisados aos do grupo EE.

As pressões sanguíneas diminuídas estão provavelmente relacionadas à diminuição da gordura corporal, redução do sal na dieta e alterações na atividade simpática no coração (FLECK; KRAEMER, 1997). Assim, acreditamos que o exercício de natação, possibilitando redução da gordura corpórea, contribuiu para a diminuição significativa da PAM no grupo E, em relação ao sedentário (S).



Figuras 4, 5 e 6. Valores expressos em média \pm desvio padrão; Grupo S – controle sedentário; Grupo SE – sedentário tratado com estanozolol (5,0 mg/kg peso corpóreo); Grupo E – controle exercitado com natação; Grupo EE – exercitado com natação e tratado com estanozolol (5,0 mg/kg peso corpóreo). $p < 0.05$ para: a (E vs S), b (E vs SE), c (SE vs S), d (EE vs E), e (EE vs S), f (EE vs ST); mmHg = milímetros de mercúrio; $n = 8$.

Nossos resultados estão de acordo com SCHAIBLE e colaboradores (1987), os quais verificaram que o exercício de natação, além de não desenvolver hipertensão, preserva parcialmente a função cardíaca de ratos hipertensos.

Por outro lado, a hipertensão, quando ocorre em atletas treinados, provavelmente, está mais relacionada à hipertensão essencial, excesso de treinamento físico crônico, uso de esteróides, grandes aumentos em massa muscular ou aumento no peso total do corpo (FLECK e KRAEMER, 1997). Dessa forma, a administração de estanozolol para os animais sedentários promoveu aumento, embora não significativo da PAM no grupo SE.

Além disso, estanozolol promoveu significativo aumento na PAM dos animais exercitados (grupo EE), uma vez que, segundo SCHAIBLE e colaboradores (1987), verifica-se hipertrofia ventricular adicional se a natação for mantida como atividade física regular após o desenvolvimento de hipertensão na presença do esteróide anabólico.

Assim, níveis elevados de pressão arterial determinam aumento das forças que se opõem ao encurtamento das fibras miocárdicas, com incremento na produção local de angiotensina II pelos miócitos e de endotelina pelo endotélio vascular, o que parece contribuir significativamente para o desenvolvimento da Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE). Os hormônios e neurotransmissores implicados no desenvolvimento da HVE em indivíduos hipertensos, agem através do acoplamento a receptores específicos localizados na membrana celular e ligados a uma família de proteínas intracelulares (proteínas G), que exercem papel de transdutoras do sinal representado pela interação entre o receptor de membrana e o hormônio (LORELL; CARABELLO, 2000).

A HVE diagnosticada pelo eletrocardiograma é um importante fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e ocorrência de morte súbita. Quando comparados a indivíduos normais, indivíduos hipertensos com sinais eletrocardiográficos de HVE apresentam maior número de extra-sístoles ventriculares e episódios de taquicardia sustentada (MEERSON, 1975).

Anormalidades eletrofisiológicas decorrentes de padrões irregulares de hipertrofia podem ser detectadas uma vez que a fibrose em regiões hipertrofiadas impede a propagação homogênea do impulso elétrico no miocárdio, com conseqüente aumento na duração do intervalo QT do eletrocardiograma (MAYET et al., 1996).

4.5 Eletrocardiograma

Os eletrocardiogramas dos ratos dos grupos estudados apresentaram os detalhes essenciais característicos do ECG humano. Contudo, é necessário destacar importantes diferenças entre o ECG humano e o do grupo S, utilizado como referência de registro normal, neste experimento.

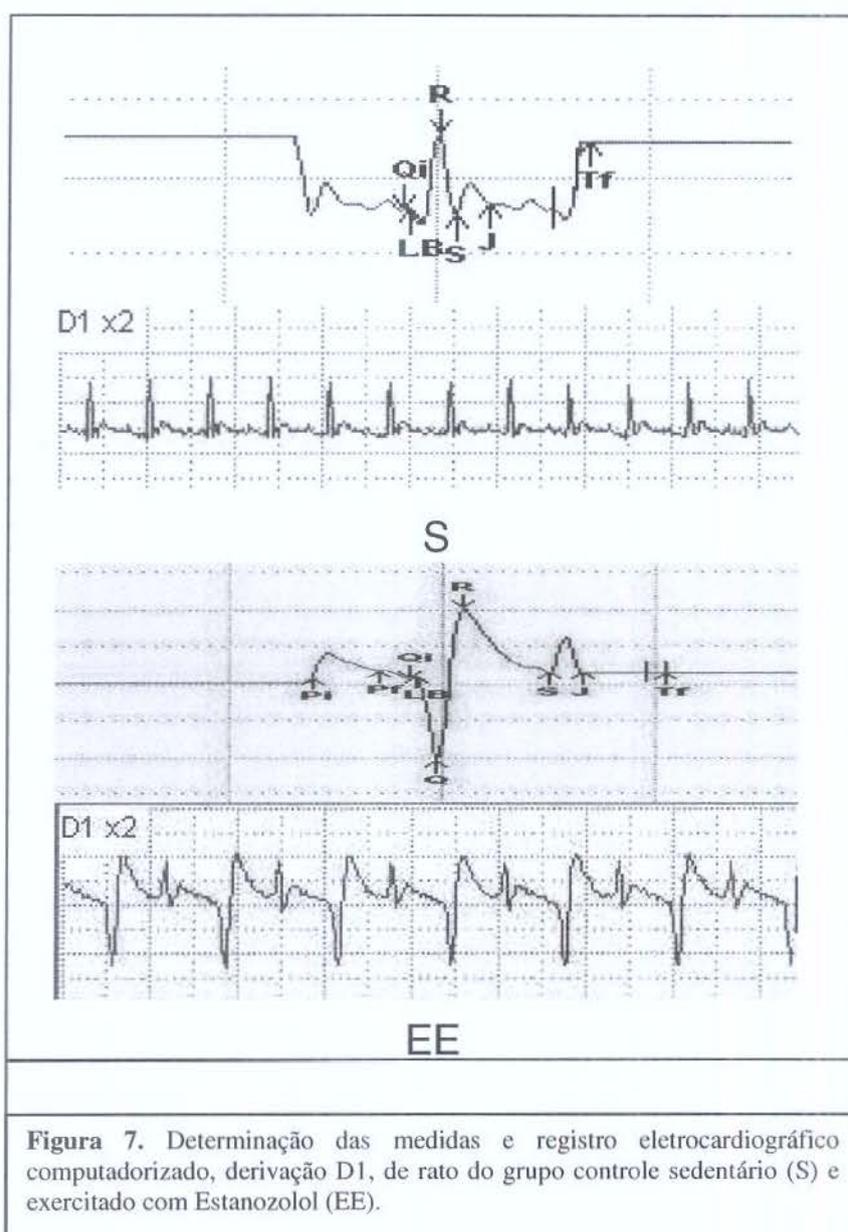
As mensurações das ondas e intervalos eletrocardiográficos foram realizadas tendo-se como referência a derivação D1.

Os resultados referentes aos parâmetros eletrocardiográficos do grupo S, considerado como controle normal, foram semelhantes aos observados por diversos autores que realizaram registros eletrocardiográficos, em ratos normais (BESTETTI et al., 1997; CHAREONPONG-KAWAMOTO et al., 1996; GOMES et. al., 1994; SANTOS; MASUDA, 1991).

Assim, embora as deflexões P, Q, R, S e T foram bem nítidas, verificaram-se ausência do segmento ST, na maioria dos ECG dos animais estudados.

O segmento TP foi freqüentemente ausente nas derivações onde a onda P foi mais proeminente.

A onda T apresentou-se sempre em continuidade direta à onda S e, imediatamente após sua região descendente atingir a linha de base do registro eletrocardiográfico, observou-se a inscrição da onda P (Figura 7).



Os parâmetros eletrocardiográficos discutidos a seguir encontram-se na tabela

2.

Tabela 2 - Parâmetros Eletrocardiográficos.

GRUPOS	FC (bpm)	Intervalo PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTc (ms)	R (mv)	T (mv)	Eixo Elétrico (graus)
S	336.0 ± 16.5	86.0 ±13.9	156.0 ± 26.2	236.0 ± 30.8	301.0 ± 73.7	2,5 ± 0,7	1,6 ± 0,2	78.6 ± 20.2
SE	346.0 ± 18.5	91.0 ±6.6	148.0 ± 42.0	250.0 ± 28.3	408.0 ± 75.6	2,7 ± 0,5	1,8 ± 0,4	79.5 ± 13.3
E	326.0 ± 10.5	96.0 ± 8.0	100.0 ± 33.5	229.0 ± 28.4	343.0 ± 66.6	3,1 ± 0,9	1,4 ± 0,3	50.2 ^b ± 37.4
EE	319.0 ± 24.0	93.0 ± 12.4	80.0 ^{c d} ± 26.4	269.5 ^c ± 25.0	482.0 ^{c e} ± 11.3	3,4 ± 0,4	1,1 ^{c e} ± 1,3	46.8 ^c ± 21.8

Valores expressos em média ± desvio padrão; Grupo S – controle sedentário com veículo oleoso; Grupo SE – sedentário tratado com estanozolol (5,0 mg/Kg peso corpóreo); Grupo E – controle exercitado com natação e veículo oleoso; Grupo EE – exercitado com natação e tratado com estanozolol (5,0 mg/Kg peso corpóreo). $p < 0.05$ para ° (E vs S), * (SE vs S), * (EE vs E), ♦ (EE vs S e SE) $n = 8$.

O eixo médio elétrico ventricular inicial de todos os grupos experimentais mostrou-se na posição vertical, com valor médio de, aproximadamente, $+79^\circ$. Este fato indica que o ápice ventricular encontrava-se próximo à linha média do osso esterno, no início do período experimental.

A frequência cardíaca variou de um mínimo de 295 batimentos por minuto (bpm) para um máximo de 364 bpm, com média de 329 bpm, entre os grupos experimentais.

O grupo S apresentou intervalo QT com duração média de 236 ms para uma frequência cardíaca média de 336 bpm, sendo que um aumento na frequência foi acompanhado, invariavelmente, por uma redução do intervalo QT nos grupos não tratados com estanozolol (S e E). Dessa forma, para melhor análise do intervalo QT, realizou-se o ajuste desse intervalo em função da frequência cardíaca obtendo-se, então, o intervalo QTc.

A despolarização foi igualmente rápida. Em todas as derivações estudadas, o ECG apresentou ativação ventricular (QRS) com duração média de 156ms no grupo S, reduzindo para 100ms nos animais exercitados do grupo E.

Nossos resultados mostraram que não houve uma relação linear entre a frequência cardíaca e o intervalo QT, sugerindo, portanto que essas medidas podem ser reguladas de forma independente, por diferentes mecanismos nervosos.

Assim, sob intensa atividade física ou durante situações estressantes, a frequência cardíaca alcança valores maiores daqueles observados durante o repouso e, conseqüentemente, uma rápida repolarização torna-se essencial para a continuidade da função cardiovascular. Por outro lado, a diminuição da frequência cardíaca devido ao treinamento físico, observada no grupo E, pode ser atribuída à combinação do aumento da atividade parassimpática e redução da simpática no coração (FLECK; KRAEMER, 1997).

O segmento ST compreende o período entre o final do complexo QRS e o início da onda T, sendo medido a partir do final da onda S e o início da onda T. O segmento ST representa o estado de estabilização da polarização ventricular compreendido entre o final da despolarização e o início da repolarização, correspondendo ao platô do potencial de ação das células auto-rítmicas cardíacas.

Em humanos, a duração do segmento ST aumenta com a redução da frequência cardíaca. Entretanto, todos os grupos experimentais estudados registraram segmento ST

extremamente curto ou ausente devido, provavelmente, ao registro precoce da repolarização que se inicia em pequenas áreas do ventrículo antes de se completar a despolarização (Figura 7).

Quanto aos animais exercitados (Grupo E), verificou-se que o treinamento físico não alterou os parâmetros eletrocardiográficos anteriormente citados, quando comparados ao grupo S.

Entretanto, observou-se significativo desvio do eixo elétrico ventricular para a esquerda, como resultado, provavelmente, da hipertrofia ventricular esquerda observada nesses grupos.

Dessa forma, a sobrecarga da função ventricular proporcionada pelo treinamento físico de natação (Grupo E) possibilitou hipertrofia fisiológica sem provocar alteração na função cardíaca. Entretanto, a hipertrofia verificada no grupo EE pode ser atribuída tanto ao exercício quanto a ação do estanozolol diretamente no miocárdio acarretando, portanto, em alterações patológicas na função do coração.

A hipertrofia do miocárdio, que ocorre em quase todas as doenças que acometem o coração, é considerada um fenômeno adaptativo às sobrecargas hemodinâmicas e tem como substrato fundamental a hipertrofia dos cardiomiócitos. O crescimento hipertrófico dos cardiomiócitos decorre do aumento quantitativo das proteínas estruturais e contráteis, como também da re-expressão de genes característicos da vida fetal, do fator natriurético atrial e da atividade da enzima conversora da angiotensina I.

Entretanto, a hipertrofia não representa somente uma alteração morfológica, uma vez que se associa aos distúrbios na contratilidade, na perfusão e na eletrofisiologia miocárdica.

A hipertrofia de ventrículo esquerdo está freqüentemente associada ao estado de sobrecarga pressórica e/ou de volume imposta cronicamente ao coração, associado à ativação de mecanismos adaptativos neuro-humorais, aumento do estresse parietal, da deposição do colágeno extracelular e fatores genéticos. Trata-se de um achado comum na evolução clínica de pacientes hipertensos.

Nossos resultados não encontraram diferenças significativas na deposição de colágeno extracelular entre os grupos estudados, indicando que a hipertrofia cardíaca encontrada nos grupos E e EE não deveu-se à deposição extracelular dessa proteína (figura 8).

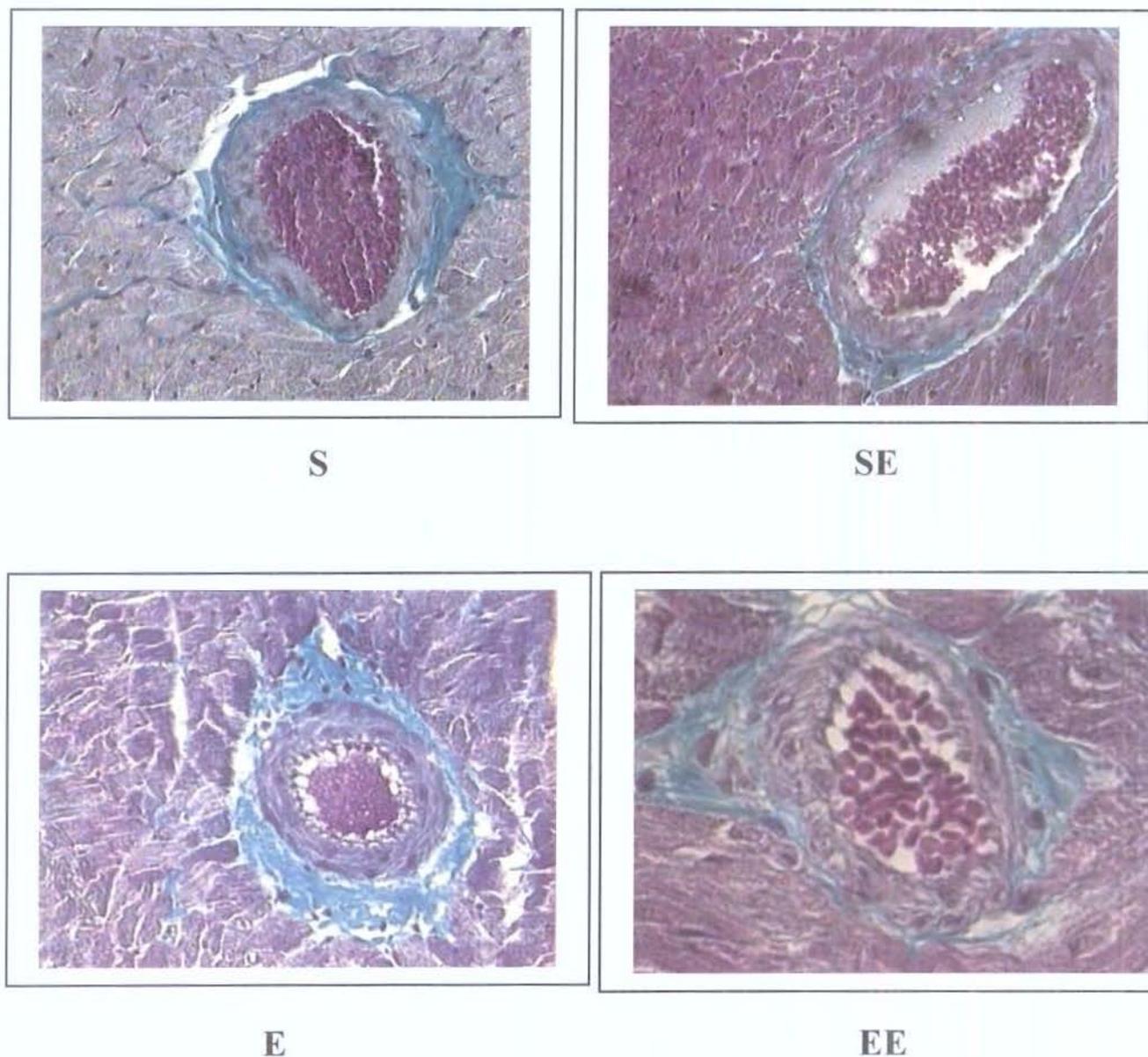


Figura 8. Fotomicrografia (100 X) de cortes transversais do ventrículo esquerdo do coração dos ratos dos grupos sedentários sem (S) e com (SE) a administração de estanozolol e submetidos a exercício de natação sem (E) e com (EE) a administração de estanozolol, corados com Picrosirius para identificação do colágeno. Destaca-se, em todos os grupos, artéria coronária com aspecto normal, contendo eritrócitos na luz vascular e envolvida por tecido colágeno (em azul).

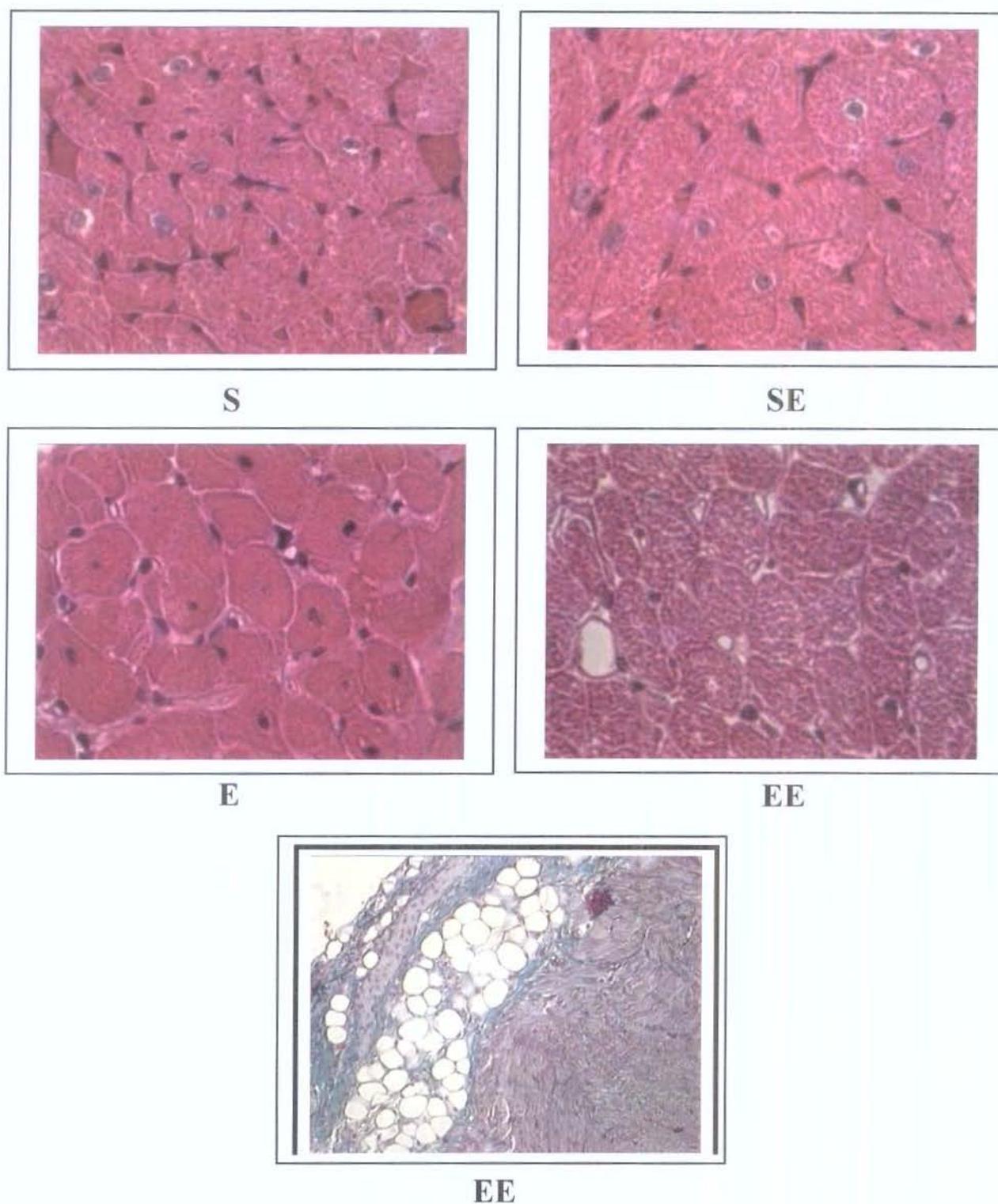


Figura 9. Fotomicrografia (100 X) de cortes transversais do ventrículo esquerdo do coração dos ratos dos grupos sedentários sem (S) e com (SE) a administração de estanozolol e submetidos a exercício de natação sem (E) e com (EE) a administração de estanozolol, corados com H-E. Observam-se cardiomiócitos íntegros com núcleos dispostos periféricamente. Presença de depósitos de gordura sugerindo processo inicial de esteatose no grupo EE.

Assim, o aumento da voltagem da onda R (embora não significativo), principal componente elétrico do complexo QRS, observada no grupo EE, pode ter sido decorrente do aumento significativo da espessura da massa ventricular esquerda proporcionado pelo estanozolol que se expressa pelo incremento das forças positivas como pode ser verificado pela maior, embora não significativa, amplitude da onda R.

Além disso, o grupo EE também apresentou menor amplitude e até inversão da onda T, indicando, provavelmente, problemas na repolarização ventricular decorrentes de um quadro de isquemia ventricular induzida pela administração de estanozolol.

A hipertrofia ventricular esquerda conseqüente ao aumento da pressão arterial, provavelmente associada a outros fatores, promoveram no grupo EE um acentuado prolongamento dos intervalos QT e QTc confirmando, indiretamente, a heterogeneidade da repolarização ventricular provocada pela administração de estanozolol. O prolongamento do intervalo QT pode estar associado ao aumento do risco de arritmias e de morte súbita (MANTÁRI et al., 1997) devido à ação tóxica dos esteróides anabolizantes (STALT et al., 1999).

Por outro lado, a hipertrofia adaptativa fisiológica do ventrículo esquerdo, como a que ocorreu no grupo E, não aumentou a dispersão do intervalo QT, embora a duração do intervalo QT possa estar ligeiramente aumentada devido ao provável aumento do tônus vagal e retirada do tônus simpático (STALT et al., 1999), como pode ser verificado nesse grupo.

As alterações estruturais induzidas pelos esteróide anabólico estanozolol nos grupos experimentais SE e EE são semelhantes àquelas observadas nos estágios iniciais da doença cardíaca caracterizada, principalmente, pela insuficiência ou estenose aórtica (MEERSON, 1975).

Nos estágios mais tardios, são observados danos nas mitocôndrias e aumento no armazenamento de lipídeos no coração (HATT et al., 1970), fato também verificado nos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo dos ratos exercitados submetidos à administração de estanozolol (figura 9), diminuindo, provavelmente, a capacidade funcional do miocárdio desses animais. Tais alterações podem induzir à desintegração das proteínas contráteis das células cardíacas, reduzindo a resposta contrátil do coração durante o estresse físico ou emocional, como também prejuízo aos fatores hemodinâmicos (BEHRENDT; BOFFIN, 1977).

O encontro de hipertrofia do ventrículo esquerdo no exame eletrocardiográfico é uma evidência particularmente importante na avaliação do risco de eventos cardiovasculares, estando fortemente associado à morte súbita, como resultado de fibrilação ventricular.

Assim, a evidência eletrocardiográfica de sobrecarga ventricular esquerda é um dos maiores marcadores de morbidade e mortalidade cardiovasculares, tornando-se a sua detecção precoce uma prioridade clínica. (KOREN; DEVEREUX, 1991).

Dessa forma, a regressão da hipertrofia no tratamento da hipertensão arterial parece se associar à redução da incidência de arritmias ventriculares devido à normalização da duração do potencial de ação e do período refratário e redução da vulnerabilidade para a indução de taquicardia ventricular polimorfa e de fibrilação ventricular.

A regressão da hipertrofia ventricular esquerda deve representar, assim, um dos mais importantes objetivos no tratamento dos efeitos deletérios cardiovasculares induzidos pelo uso indiscriminado de esteróides anabolizantes (URHAUSEN et al., 2004).

5 Conclusão

O exercício físico de natação proporcionou alta taxa metabólica acarretando, portanto, em menor retenção de gordura e, conseqüentemente, menor ganho de peso corpóreo, além de reduzir a pressão arterial nos animais exercitados em relação aos sedentários.

A administração de Estanozolol aos grupos experimentais provocou:

- a) esteatose hepática e cardíaca;
- b) hipertensão arterial;
- c) hipertrofia cardíaca;
- d) alteração na onda T do ECG
- e) prolongamento dos intervalos QT e QTc do eletrocardiograma.

Dessa forma, sob nossas condições experimentais, o esteróide anabolizante Estanozolol apresentou toxicidade hepática e induziu alterações cardiovasculares indicativas de isquemia ventricular e risco de morte súbita.

Referências Bibliográficas

- AMORY, J. K.; BREMNER, W. J. Newer agents for hormonal contraception in the male. **Trends Endocrinol. Metab**, v. 11, p. 61-66, 2000.
- BATES, P. C., CHEW, L. C.; MILLWARD, D. J. Effects of the anabolic steroid stanozolol on growth and protein metabolism in the rat. **J. Endocr**, v.114, p. 373-381, 1987.
- BEHRENDT, H.; BOFFIN, H. Myocardial cell lesions caused by an anabolic hormone. **Cell Tiss. Res.**, v. 181, p. 423-426, 1977.
- BESTETTI, R.B.; RAMOS, C.P.; FIGUERÊDO-SILVA, J.; SALES-NETO, V.N.; OLIVEIRA, J.S.M. Ability of the electrocardiogram to detect myocardial lesions in isoproterenol induced rat cardiomyopathy. **Cardiov Res**, v. 21, p. 916-921, 1987.
- CHAREONPONG-KAWAMOTO, N.; YASUMOTO, K. Iron-induced changes in electrocardiogram in selenium-deficient rats. **Nutr Res**, v. 16, n. 6, p. 961-968, 1996.
- CLARK, A. S.; BLASBERG, M. E.; BENNETT-BRANDLING, E. M. Stanozolol, oxymetholone, and testosterone cypionate effects on the rat estrous cycle. **Physiol. Behav.**, v.63, n. 2, p. 287-295, 1998.
- DARIMONT, B. D. et al. Structure and specificity of nuclear receptor-coactivator interactions. **Genes Dev.**, v. 12, p. 3343-3356, 1998.
- DI BELLO, V. et. al. Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 28, p.190-196, 1996.
- DICKERMAN, R. D.; SCHALLER, F.; MCCONATHY, E. J. Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid use. **Cardiology**, v. 90, n. 2, p.145-148, 1998.
- DIFFEE, G. M.; NAGLE, D.F. Exercise training alters length dependence of contractile properties in rat myocardium. **J. Appl. Physiol.**, v. 94, p. 1137-1144, 2003.
- DOUMIT, M.E., COOK, D.R.; MERCKEL, R.A. Testosterone up-regulates androgen receptors and decreases differentiation of porcine myogenic satellite cells *in vitro*. **Endocrinology**, v. 137, p. 1385-1394, 1996.

EDWARDS, R.H., DWORZAK, F., GERBER, R.P., et al. Stanozolol in patients with muscular dystrophy increases muscle protein synthesis measured *in vivo* with stable isotopes. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 19, p. 124-125, 1984.

ELASHOFF, J. D. et al. Effects of metabolic-androgenic steroids on muscular strength. **Ann. Inter. Med.**, v. 115, p. 387-393, 1991.

FERRY, A et al. Respective effects of anabolic/androgenic steroids and physical exercise on isometric contractile properties of regenerating skeletal muscles in the rat. **Arch. Physiol. Biochem.**, v. 108, n. 3, p. 257-261, 2000.

FINESCHI, V., et al. Anabolic Steroid Abuse and Cardiac Sudden Death. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 125, p. 253-255, 2001.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W.J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. Porto Alegre; Ed. Artmed, 1997.

FREDRICK, C. W. W.; VON ECKARDSTEIN. Androgens and coronary artery disease. **End. Rev.**, v. 24, n. 2, p. 183-217, 2003.

FRIEDL, K.E. Effect of anabolic steroid use on body composition and physical performance. In: YESALIS, C.C. (Ed.). **Anabolic steroids in sport and exercise**. Champaign: Human Kinetics, 2000. 139-174

GARDEN, O.J. et al. Reduced nitrogen excretion with an anabolic steroid in the post-operative period. **Proc. Nutr. Soc**, v. 43, p. 81A, 1984.

GOMES, M.G. S. et al. Effects of aluminium on the mechanical and electrical activity of the Langendorff-perfused rat heart. **Braz. J. Med. Biol. Res**, v. 27, p. 95-100, 1994.

GRAGERA, R. et al. Ultrastructural changes induced by anabolic steroids in liver of trained rats. **Histol. Histopathol**, n. 3, p. 449-455, 1933.

GRUBER, A.J.; POPE, H.G. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in woman. **Psychother. Psychosom.**, v. 69, p. 9-26, 2000.

HATT, P.Y., BERJAL, G., MORAVEC, J.; SWYNGHEDAUW, B. **Heart failure: an electron microscopic study on the left ventricular papillary muscle in aortic insufficiency in the rabbit**. *J. Mol. Cell. Cardiol*, 1: 235-237, 1970.

- JEFFERY, R.W. et al. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 78, p. 684-689, 2003.
- JIN, H. et al. Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. **Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 279, p. H2994-H3002, 2000.
- KOREN, M.; DEVEREUX, R. Role of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. **J. Appl. Physiol.**, v. 140, p. 848-856, 1991.
- KHUN, C. M. **Anabolic steroids**. New York: Springer-Verlag, 2002.
- KURJIAKA, D. T.; SEGAL, S. S. Autoregulation during pressor response elevates wall shear rate in arterioles. **J. Appl. Physiol.**, v. 80, n. 2, p. 598-604, 1996.
- LAMB, D. J.; WEGEL, N. L.; MARCELLI, M. Androgen receptors and their biology. **Vitam. Horm.**, v. 62, p. 199-230, 2001.
- LANCHA JR, A. H. **Resistência ao esforço físico: efeito da suplementação nutricional de carnitina, aspartato e asparagina**. 1991. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.
- LORELL, B.; CARABELLO, B. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Hypertension**, v.102, p. 470-479, 2000.
- MÄNTTÄRI, M. et al. QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. **Heart**, v. 78, p. 268-272, 1997.
- MARON, B. J. **O exercício e a cardiologia do esporte**. Barueri: Manole, 2004.
- MARQUES, M. A., et al. **Controle de dopagem de anabolizantes: o perfil esteroidal e suas regulações**. Rev. Bras. Med. Esporte, v. 9, n. 1, fev. 2003.
- MARYLYN, Y. et al. Effects of withdraw from anabolic androgenic steroids on aggression in adult male rats. **Physiol. Beh.**, v. 75, p. 541-549, jan, 2002.
- _____. Physical provocation potentiates aggression in male rats receiving anabolic androgenic steroids. **Hor. Beh.**, v. 41, p. 101-110. Aug. 2001.
- MAYET, J. et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. **Hypertension**, v.28, p. 791-796, 1996.
- MCKILLOP, G., TODD, I. C.; BALLANTYNE, D. Increased left ventricular mass in a bodybuilder using anabolic steroids. **Br. J. Sports Med.**, v. 20, n. 4, p.151-152, dec.1986.

MEDEIROS, A., et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Braz. Med. Biol. Res.**, v. 37, n. 12, 2004.

MEERSON, F.Z. Insufficiency of hypertrophied heart. **Basic Res. Cardiol.**, v. 71, p. 343-354, 1975.

MILLER, W. C.; KOCEJA, D. M.; HAMILTON E. J. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. **Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.**, v. 21, p. 941-947, 1997.

NORTON, G. R., TRIFUNOVIC, B.; WOODIWISS, A. J. Attenuated beta-adrenoceptor-mediated cardiac contractile responses following androgenic steroid administration to sedentary rats. **Eur. J. Appl. Physiol.**, v. 81, n. 4, p. 310-316, mar. 2000.

PAVLOU, K.N., KREY, S.; STEFFEE, W.P. Exercise as an adjunct to weight loss and amaintenance in moderately obese subjects. **Am. J. Clin. Nutr.** 49:1115-1123, 1989.

RALL, T.W. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: GILMAN, A.G. (Ed.). **Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics**. New York: Pergmon, 1990. p. 345-382.

SANTOS, P. E. B.; MASUDA, M. O. The electrocardiogram of rats with an old a extensive myocardial infarction. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 24, p.1173-1177, 1991.

SCHAIBLE, T. F. et al. Effect of hypertension on hearts of rats trained by swimming. **J. Appl. Physiol.**, v. 62, n. 1, p.328-334, 1987.

SCHAIBLE, T. F.; SCHEUER, J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat heart. **J. Appl. Physiol.**, v. 46, p. 854-860, 1979.

STALT, A. et al. Anabolic steroids. **Am. J. Cardiol.**, v. 84, p.1364-366, aug.1999.

STURGILL, M. G.; LAMBERT, G. H. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. **Clin. Chem.**, v. 43, p.1512-1526, 1997.

SULLIVAN, M. L. et al. The cardiac toxicity of anabolic steroids. **Progr. Cardiovasc. Dis.**, v. 41, p.1-15, 1998.

SULLIVAN, M. L., MARTINEZ, C. M.; GALLAGHER, E. J. Atrial fibrillation and anabolic steroids. **J. Emerg. Med.**, v. 17, n. 5, p. 851-857, 1999.

TAKAHASHI, M., et al. Endocrinological and pathological effects of anabolic-androgenic steroid in male rats. **Endocr. J.**, v. 51, n. 4, p. 425-434, 2004.

TOIT, E. F. et al. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion injury. **Cardiovasc J. South Afr.**, v.16, n. 1, jan./fev. 2005.

TRIFUNOVIC, B. et al. An androgenic steroid decreases left ventricular compliance in rats. **Am. J. Physiol.**, v. 286, n. 3, pt2, p. H1096-1105, mar. 1995.

URHAUSEN, A., et al. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? **Heart**, v. 90, p. 496-501, 2004.

WILTERDINK, E. J.; BALLOR, D. L.; KEESEY, R. E. Amount of exercise per day and weeks of training: effects on body weight and daily energy expenditure. **Med. Sci. Sports Exerc.**; v. 24, n. 3, p. 396-400, mar 1992.

WILTERDINK, E. J.; BALLOR, D.L.; KEESEY, R.E. Changes in body composition and daily energy expenditure induced in rats during eight weeks of daily swim training. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 17, n. 3, p.139-143, 1993.

WOODIWISS, A. J. et al. Effects an androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. **J. Appl. Physiol.**, v. 88, v. 2, p. 409-415, Feb. 2000.

ZAUGG, M. et al. Anabolic androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. **J. Cell. Physiol.**, v. 187, p. 90-95, 2001.