

**Universidade do Vale do Paraíba**  
**Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento**

**“Efeito da administração de Decanoato de Nandrolona na morfologia e  
função hepática de ratos Wistar sedentários e treinados”**

**Pablo Lopes da Silva**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas, como complementação dos créditos  
necessários para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Biológicas.

**São José dos Campos, SP**

**2005**

**Universidade do Vale do Paraíba**  
**Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento**

**Efeito da administração de Decanoato de Nandrolona na morfologia e  
função hepática de ratos Wistar sedentários e treinados**

**Pablo Lopes da Silva**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Biológicas, como complementação dos créditos  
necessários para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Mara Danella Zácara

**São José dos Campos, SP**

**2005**

S582e

Silva, Pablo Lopes da

Efeito da administração de Decanoato de Nandrolona na morfologia e função hepática de ratos Wistar sedentários e treinados / Pablo Lopes da Silva. São José dos Campos: UniVap, 2005.

52p.; il.: 30cm.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da UniVap, 2005.

1. Esteróides anabólicos 2. hepatopatias I.  
Zácaro, Patrícia Mara Danella, Orient. II.  
Título

CDU: 547.92

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processo fotocopiador ou transmissão eletrônica.

Assinatura do aluno: *Pablo Lopes da Silva*

Data: *31/05/05*

**“EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DECANATO DE NANDROLONA NA  
MORFOLOGIA E FUNÇÃO HEPÁTICA DE RATOS WISTAR SEDENTÁRIOS E  
TREINADOS”**

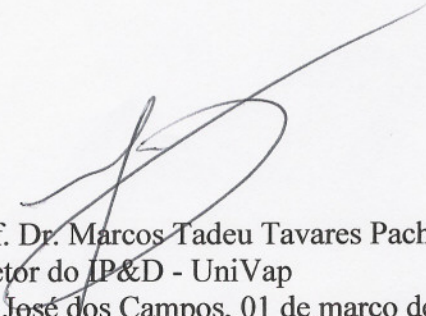
Pablo Lopes da Silva

Banca Examinadora:

Prof. **Dr. WELLINGTON RIBEIRO** (UNIVAP) \_\_\_\_\_

Profª. **Dra. PATRÍCIA MARA DANELLA ZÁCARO** (UNIVAP) \_\_\_\_\_

Profª. **Dra. NAIRA CORREIA C. PELOGIA** (UNITAU) \_\_\_\_\_

  
Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco  
Diretor do IP&D - UniVap  
São José dos Campos, 01 de março de 2005.

**Dedico este trabalho à Deus,  
à minha família,  
à minha noiva Cristhiane,  
e também ao meu amigo Michel,  
que Deus o tenha.**

Agradeço à minha orientadora Patrícia Mara Danella Zácara por ter me aceitado como seu orientando, por ter acreditado em mim e principalmente por seus ensinamentos.

“Valeu Chefa”.

À amiga Naira, a qual me ajudou e me ensinou muito sobre meu trabalho e sobre a vida.

“Naira você é para mim um exemplo de pessoa e profissional. Obrigado”.

Aos professores do PPGCB que de alguma forma me auxiliaram no desenvolvimento de meu trabalho e meu desenvolvimento pessoal.

Ao Prof. Dr. Antônio Coelho pela orientação na análise das lâminas histológicas.

À amiga Sandra Sbeghen, a qual com certeza me colocou no caminho acadêmico e pela qual serei eternamente grato.

À amiga Eliane Stevanato, por acreditar em minha capacidade e me incentivar sempre.

Ao amigo Renato Almeida, por me ajudar em São Paulo, quando precisei de recursos na USP.

Aos amigos Pombo, Mine, Rafaela, Gustavo, Mineiro, Ana Maria, Labat, Tony e outros que possivelmente esteja esquecendo pelo convívio e por me auxiliarem na realização de meu trabalho.

À minha família pelo apoio e por acreditarem na importância de mais esta etapa na minha vida pessoal e profissional.

À minha noiva Cristhiane, pessoa mais especial que já conheci e com a qual tenho a felicidade de conviver, por ter me apoiado em todos os momentos e ter compreendido todas as dificuldades que passei durante a realização deste trabalho.

Ao meu amigo Mané, meu parceiro de Surfe. E ao Surfe, que sempre esteve conosco e que servia pra refrescar a cabeça em momentos de estresse.

À todos que de forma direta ou indireta me ajudaram ou torceram por mim.

**"Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim". (Chico Xavier)**

## RESUMO

De modo geral, os esteróides anabólico-androgênicos apresentam efeitos diversos. Dentre eles, os tóxicos, que envolvem além dos músculos esqueléticos e o sistema endócrino, o fígado. Porém, ainda é incerto sob qual dose esses efeitos podem apresentar-se efetivos ou não. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi analisar o efeito da administração de decanoato de nandrolona (Deca Durabolin®) associado ou não a um treinamento de endurance com natação sobre a função hepática e a morfologia do fígado de ratos. Os animais foram divididos nos grupos: a) Sedentário + Salina; b) Sedentário + Esteróide; c) Exercício + Salina e; d) Exercício + Esteróide. Os animais receberam semanalmente salina ou Deca durabolin (15mg/kg) respectivamente, durante 6 semanas, através de injeção intramuscular no músculo *quadríceps* direito e para os animais exercitados o programa de treinamento utilizado foi o de natação com aumento gradual da sobrecarga até 5% (5 dias/semana), durante 8 semanas. Todos os animais foram sacrificados 24 horas após o último dia de treinamento, para retirada das amostras de sangue e do fígado. Os resultados obtidos apresentaram diferença estatisticamente significativa referente às atividades enzimáticas de fosfatase alcalina (ALP) quando comparado o grupo sedentário + salina com os demais grupos experimentais. Para a atividade da aspartato aminotransferase (AST) foi observada diferença significativa quando comparados os grupos sedentário + esteróide e exercício + salina, sendo observada maior atividade da enzima para o grupo tratado com esteróide. Para as atividades enzimáticas de alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamil transferase (GGT) não foram apresentadas alterações significativas entre os grupos. Também não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos quando avaliado o peso do fígado e sua morfologia. Com os resultados obtidos, concluiu-se que não houve alterações referente às condições do fígado com o protocolo de tratamento e treinamento utilizado pelo presente trabalho.

Palavras-chave: Decanoato de Nandrolona, Natação, Hepatototoxicidade e Enzimas Hepáticas.



## ABSTRACT

In general, the anabolic steroids present many effects, among they, the toxics, that cover apart from skeletal muscle and endocrine system, the liver. However, still remain uncertain which dose these effects can be effective or not. In this way, the objective of this study was to analyse the effect of administration of nandrolone decanoate (Deca Durabolin<sup>®</sup>) associated or not to endurance training by swimming on the rat liver function and morphology. The animals were distributed in the following groups: a) Sedentary + Saline; b) Sedentary + Steroid; c) Exercise + Saline and d) Exercise + Steroid. The animals weekly received saline or Deca durabolin (15mg/Kg) respectively, during 6 weeks, by intramuscular injection on right *Quadriceps* muscle and to exercised animals the program of training performed was the swimming with gradual increase of load until 5% (5 days/week), during 8 weeks. Every animals were killed 24 hours after the last day of the training to obtain samples of blood and liver tissue. The results obtained present significant statistic difference concerning enzymatic alkaline phosphatase activity (ALP) when it is compared Sedentary + Saline group and others experimental groups. To the aspartate aminotransferase activity (AST) was observed significant difference when compared Sedentary + Steroid and Exercise + Saline groups, being observed greater enzyme activity to steroid group. To the enzymatic activities of alanine aminotransferase (ALT) and gama glutamyl transferase (GGT) did not present significant alteration among the groups. Also, there were no significant difference among groups when evaluated the liver weight and its morphology. With the obtained results, it is concluded that was not alterations concerning liver conditions with the treatment and training protocol used by the present study.

Key-words: Nandrolone Decanoate, Swimming, Hepatotoxicity and Hepatic Enzymes.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01** - Atividade enzimática plasmática da aspartato aminotransferase após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP, n=8-9.....17
- Figura 02** - Atividade enzimática plasmática da fosfatase alcalina após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP, n=8-9.....18
- Figura 03** - Atividade enzimática plasmática da alanina aminotransferase após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP, n=8-9.....19
- Figura 04** - Atividade enzimática plasmática da gama-glutamil transferase após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP, n=8-9.....20
- Figura 05** - Peso médio  $\pm$  DP do fígado, após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais.....22
- Figura 06** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Esteróide (GEE); visão geral do fígado. (H.E. 400X.).....24
- Figura 07** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Esteróide (GEE); visão geral do fígado. (H.E. 100X.).....24

**Figura 08** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Salina (GES); visão geral do fígado. (H.E. 100X.).....25

**Figura 09** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Salina (GES); visão geral do fígado. (H.E. 400X.).....25

**Figura 10** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Esteróide (GSE); visão geral do fígado. (H.E. 100X.).....26

**Figura 11** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Esteróide (GSE); visão geral do fígado. (H.E. 400X.).....26

**Figura 12** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Salina (GSS); visão geral do fígado. (H.E. 100X.).....27

**Figura 13** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Salina (GSS); visão geral do fígado. (H.E. 400X.).....27

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

- EAA** – Esteróide Anabólico – Androgênico  
**SHBG** – Globulina Fixadora de Hormônios Sexuais  
**AST** – Aspartato Aminotransferase  
**ALT** – Alanina Aminotransferase  
**ALP** – Fosfatase Alcalina  
**LDH** – Lactato Desidrogenase  
**GGT** – Gama Glutamil Transferase  
**CK** – Creatina Cinase  
**GSS** – Grupo Sedentário + Salina  
**GSE** – Grupo Sedentário + Esteróide  
**GES** – Grupo Exercício + Salina  
**GEE** – Grupo Exercício + Esteróide  
**DECA** – Decanoato de Nandrolona – Deca Durabolin®

## SUMÁRIO

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTA DE FIGURAS.....</b>                                       |           |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>                                  |           |
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                          | <b>1</b>  |
| 1.1 Esteróides Anabólico-Androgênicos.....                         | 1         |
| 1.2 Alterações da Molécula de Testosterona.....                    | 1         |
| 1.3 Mecanismo de Ação.....                                         | 3         |
| 1.4 Aplicações Clínicas dos Esteróides Anabólico-Androgênicos..... | 3         |
| 1.5 Efeitos Colaterais.....                                        | 4         |
| 1.6 Hepatotoxicidade.....                                          | 5         |
| 1.7 Esteróides Anabólico-Androgênicos e Exercício Físico.....      | 6         |
| 1.8 Objetivo do Trabalho.....                                      | 8         |
| <b>2. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                                  | <b>9</b>  |
| 2.1 Animais Utilizados.....                                        | 9         |
| 2.2 Grupos Experimentais.....                                      | 9         |
| 2.3 Tratamento.....                                                | 9         |
| 2.4 Protocolo de Natação.....                                      | 10        |
| 2.5 Drogas e Soluções... ..                                        | 11        |
| 2.6 Análise Bioquímica de AST, ALT, ALP e GGT.....                 | 11        |
| 2.7 Preparação e Estocagem do Tecido Hepático e Sangue.....        | 13        |
| 2.8 Análise Histológica.....                                       | 13        |
| <b>3. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>                                 | <b>15</b> |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>                                          | <b>16</b> |
| 4.1 Atividade da Enzimática de AST, ALT, ALP e GGT.....            | 16        |
| 4.2 Peso do Fígado.....                                            | 21        |
| 4.3 Análise Histológica do Fígado.....                             | 23        |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>                                           | <b>28</b> |
| <b>6. CONCLUSÕES.....</b>                                          | <b>31</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                             | <b>32</b> |

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Esteróides Anabólico - Androgênicos**

Os Esteróides Anabólico – Androgênicos (EAA) são um grupo de compostos naturais e sintéticos formados pela testosterona e seus derivados (LISE et al., 1999).

No início da década de trinta, na Europa, a testosterona foi isolada, sua estrutura química identificada e posteriormente sintetizada em laboratório. Logo, muitos estudos foram desenvolvidos para um melhor entendimento de seus efeitos biológicos (YESALIS, COWART, 1998; SHAHIDI, 2001).

Demonstrou-se que o hormônio extraído da urina de homens estimulava forte balanço nitrogenado positivo em cães castrados. Com isto, estabeleceram propriedades para a síntese de novos tecidos (proteínas) ou propriedades anabólicas da testosterona (YESALIS, COWART, 1998; SANTOS, 2003).

Inicialmente, os alemães foram os pioneiros na síntese dos EAA, durante a Segunda Guerra Mundial. Para tanto, foram feitos experimentos em cães e posteriormente com os próprios soldados, com diversos intuitos: aumentar a agressividade, atuar na recuperação de pacientes queimados, deprimidos ou recuperação cirúrgica (YESALIS, COWART, 1998; LISE et al., 1999; SANTOS, 2003).

Em 1939, sugeriu-se que a utilização destes compostos poderia melhorar a performance de atletas, despertando o interesse de muitos para os posteriores estudos sobre estes hormônios (LISE et al., 1999).

Estes derivados sintéticos, bem como a testosterona, exercem seus efeitos anabólicos (síntese de proteínas) e androgênicos (masculinizantes), em tecidos-alvo reprodutivos e não reprodutivos. A atividade anabólica destes é principalmente manifestada em sua ação miotrófica, a qual resulta em aumento da massa e força muscular (SHAHIDI, 2001).

### **1.2 Alterações da molécula de testosterona**

Diversas alterações da molécula de testosterona foram realizadas com o objetivo de diminuir os efeitos androgênicos, aumentar a ação anabólica e melhorar características referentes a biodisponibilidade, e também no que se refere ao metabolismo hepático (LISE et al., 1999; SHAHIDI, 2001).

Dentre as alterações feitas, as mais comumente usadas são: alquilação na posição 17 -  $\alpha$  e esterificação na posição 17 -  $\beta$ . Quando a molécula de testosterona é modificada pela alquilação na posição 17 -  $\alpha$ , um grupo metil ( $\text{CH}_3$ ) é comumente introduzido na posição  $\text{C}_{17\alpha}$ . Em outros EAA  $17\alpha$  alquilados, um grupo etil ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ) é introduzido na posição  $\text{C}_{17\alpha}$  (SHAHIDI, 2001).

A alquilação é usada preferencialmente para as preparações ingeridas oralmente, sendo que, esta modificação retarda a metabolização hepática, aumentando a efetividade pela via oral (LISE et al., 1999).

Difíceis de serem metabolizados pelo fígado, os esteróides orais tem um maior efeito hepatotóxico quando comparados aos administrados via parenteral (via intramuscular profunda - IM). A esterificação na posição 17 -  $\beta$  é útil nas preparações parenterais, sendo que, esta esterificação do grupo 17 -  $\beta$  - hidroxil com ácidos carboxílicos diminui a polaridade da molécula tornando-a mais solúvel em veículos lipídicos para preparações injetáveis, e liberação lenta do esteróide na circulação, o que lhe confere menor hepatotoxicidade (LISE et al., 1999; SANTOS, 2003).

Dentre os EAA injetáveis, podemos citar o Decanoato de Nandrolona (Deca Durabolin, Organon), o qual é um esteróide anabólico-androgênico de liberação lenta na circulação, exercendo sua atividade anabólica por 6 a 7 dias (SHAHIDI, 2001). O Decanoato de Nandrolona (DECA) utilizado no presente trabalho possui denominação química 17 - beta - hidroxil - 19 - norandrost - 4 en - 3 - ona e fórmula molecular  $\text{C}_{28} \text{H}_{44} \text{O}_3$ , sendo um composto derivado da testosterona, no qual, o grupo C - 19 metil está ausente. A retirada desse grupo resultou na formação de um composto com menos efeitos androgênicos e mais efeitos anabólicos, tornando este EAA um dos mais utilizados tanto por atletas quanto por praticantes de atividades físicas com o intuito de aumentar a massa muscular (SALZANO, 1991; MINTO et al., 1997).

Diversos estudos foram realizados para avaliar os efeitos do Decanoato de Nandrolona, tais como, na utilização do mesmo em portadores de HIV (SATTTLER et al., 2002); na

utilização do DECA e do exercício de endurance sobre a performance cardíaca (LIANG et al., 1993); no aumento da tolerância ao exercício (TAMAKI et al., 2001); no tratamento da osteoporose (LI et al., 2000). Outro estudo mostra que, o treinamento com exercício e o tratamento com DECA, ou a associação de ambos, modifica os parâmetros contráteis nos músculos *Sóleus* (contração lenta) e EDL (contração rápida), e que a combinação de ambos os fatores potencializa este efeito. É importante citar que o efeito foi mais expressivo em fibras de contração lenta do que em fibras de contração rápida (JOUMLA, LÉOTY, 2001). Outro autor, verificou os efeitos do DECA sobre o fígado de ratos, e apresentou resultados de hepatotoxicidade dose-dependentes (VIEIRA, 2003).

### **1.3 Mecanismo de Ação**

Os EAA, após administrados e presentes na corrente sanguínea, apresentam-se ligados à proteínas transportadoras específicas, tais como a albumina e a globulina fixadora de hormônios sexuais (SHBG) (ROGOZKIN, 1979).

Dentre os estudos que descrevem detalhadamente o mecanismo de ação do esteróide na célula-alvo, Hiipakka e Liao (1998) e Deschenes et al. (1994) demonstraram que ao aumentar a oferta destes hormônios para a célula, o mesmo pode seguir dois caminhos: 1- ligando-se a receptores citoplasmáticos, formando um complexo hormônio - receptor, o qual, no núcleo combina-se com parte do DNA e exerce função de estimular a síntese de proteínas via RNA mensageiro; ou 2- ligando-se a receptores intranucleares, formando um complexo hormônio – receptor que ativa a síntese de proteínas da mesma forma descrita anteriormente. Porém, neste caso, o composto ativo já está dentro do núcleo para interagir com o DNA.

### **1.4 Aplicações Clínicas dos Esteróides Anabólico-Androgênicos**

De acordo com Santos (2003), uma lista sobre as seguintes aplicações médicas para o uso de EAA foi aprovada pela FDA (Food and Drugs Administration):

- Ganho de peso para deficiência nutricional crônica ou Aids;
- Alívio de dor óssea acompanhada de osteoporose;



- Indução do catabolismo por corticosteroides;
- Anemia severa;
- Angioedema hereditário;
- Metástase de câncer de mama em mulheres;
- Estados de deficiência hormonal em homens.

Outros benefícios para a aplicação clínica ainda foram encontrados, tais como: lesão do miocárdio (TOMODA, 1999); efeitos sobre proteínas plasmáticas em algumas doenças hereditárias e adquiridas, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e hepatite alcoólica, aumentando os níveis de albumina, prealbumina e transferrina (BONKOVSKY et al., 1991a; 1991b; CREUTZBERG; SCHOLS, 1999) e; proteção contra trombose (BROEKMANS et al., 1987; KLUFT et al., 1984).

Com isso, observa-se a relevante contribuição do uso adequado dos EAA e os reais objetivos deste uso.

### **1.5 Efeitos Colaterais**

Os efeitos colaterais decorrentes do uso indevido de EAA despertam continuamente o interesse de pesquisadores devido ao crescente número de usuários que auto-administram estes compostos para fins estéticos e melhora da performance atlética submetendo-se ao risco de efeitos indesejáveis que por muitas vezes são ignorados pelos mesmos ou em alguns casos por não conhecer com clareza as ações destes fármacos (LISE et al., 1999).

Entretanto, os efeitos colaterais dos EAA ocorrem em muitos tecidos, tanto no trato reprodutivo quanto em muitos não reprodutivos (SHAHIDI, 2001). De acordo com este fato, Lise et al. (1999), relataram que os efeitos adversos físicos e psicológicos dos EAA podem ser divididos em efeitos virilizantes, feminilizantes e tóxicos. Nos quais há um envolvimento hepático, endócrino, músculo-esquelético, cardiovascular, imunológico, reprodutivo e psicológico. Além disso, a literatura mostra pelo menos 67 efeitos colaterais decorrentes do abuso destas substâncias.

Dentre os efeitos colaterais decorrentes, podemos citar como principal, a hepatotoxicidade provocada por estas substâncias (YESALIS, COWART, 1998; SHAHIDI, 2001).

Lise et al. (1999), listaram alguns dos efeitos adversos que acometem este órgão:

- Lesão hepática;
- Função hepática alterada;
- Icterícia colestática;
- Carcinoma hepatocelular;
- Peliose hepática;
- Hepatoma, adenoma hepático;
- Hepatite;
- Sangramento de varizes por hipertrofia porta secundária à hiperplasia nodular regenerativa.

Muitos estudos apresentam resultados que mostram que a hepatotoxicidade é o principal efeito colateral decorrente da má utilização de EAA (LAMB, 1984; WU, 1997; KUIPERS, 1998; BOADA et al., 1999; CREUTZBERG, 1999; LISE et al., 1999; PERTUSI et al., 2001; SHAHIDI, 2001; KUTSCHER et al., 2002; STIMAC et al., 2002).

## **1.6 Hepatotoxicidade**

Os EAA alteram a função hepática, devido ao fato de que o fígado é o principal local onde ocorre o metabolismo dos mesmos no corpo (YESALIS, COWART, 1998).

É fato que os EAA são hepatotóxicos, no entanto, o tipo de esteróide utilizado pode representar maior ou menor hepatotoxicidade, outros fatores que também podem influenciar, são a duração e a quantidade de uso, bem como, a idade e o sexo do indivíduo (WU, 1997).

O uso de EAA está associado ao aumento na atividade de enzimas do fígado, tais como, a aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), lactato desidrogenase (LDH) e gama glutamil transferase (GGT). Estas enzimas estão presentes nos hepatócitos em concentrações relativamente altas e, um

aumento nos níveis plasmáticos destas enzimas reflete lesão de hepatócito, ou pelo menos, uma permeabilidade de membrana hepatocelular aumentada (KUIPERS, 1998).

A análise histológica é outro meio de estudo importante das características morfológicas do fígado também utilizada por alguns autores para detectar danos provocados pelo uso de EAA (BOADA et al., 1999; STIMAC et al., 2002).

### **1.7 Esteróides Anabólico-Androgênicos e Exercício Físico**

O uso clássico terapêutico de EAA é associado à correção de hipogonadismo masculino, sendo também utilizado para outras aplicações clínicas como descrito anteriormente. No entanto, estas substâncias são utilizadas por atletas para aumentar a performance física e/ou aumentar a massa muscular (JOUMLA, LÉOTY, 2001).

Apesar de muitos estudos relacionados a este tema, há muitas dúvidas ainda a serem esclarecidas. Trabalhos indicam que apenas a administração de EAA é capaz de aumentar a área de secção transversa do músculo (hipertrofia) mesmo sem a realização de algum tipo de treinamento. Porém, estes efeitos são atenuados quando associados a um programa de treinamento de força (BHASIN, 2000). Outros estudos mostram que não só o treinamento de força, mas também o de resistência, associados à utilização dos EAA, provocam várias alterações no músculo esquelético, tais como: aumento na síntese de proteínas contráteis e não-contráteis com subsequente hipertrofia (KADI, 2000; SHEFFIELD-MOORE, 2000; TAMAKI et al., 2001; KUTSCHER et al., 2002); ação anticatabólica (CREUTZBERG, SCHOLS, 1999; KADI, 2000; KUTSCHER et al., 2002); aumento no número de núcleos nas fibras musculares, ativação de células satélites (KADI, 2000; KUTSCHER et al., 2002); aumento no conteúdo de receptores androgênicos (SHEFFIELD-MOORE et al., 1999; KUTSCHER et al., 2002); aumento na resistência à fadiga (VAN ZYL et al., 1995; TAMAKI et al., 2001; KUTSCHER et al., 2002) aumento na produção de eritropoetina (EPO), gerando melhora na performance em corrida (CREUTZBERG, SCHOLS, 1999; KUTSCHER et al., 2002); e hiperplasia muscular (KADI, 2000), sendo que, algumas destas alterações ocorrem apenas em resposta a um determinado tipo de treinamento, ou de força ou de resistência.

A literatura mostra ainda, que o tratamento com EAA tem relação com sinais de lesão muscular cardíaca e esquelética. Sabe-se que em músculo cardíaco de ratos tratados com EAA, observa-se um efeito estabilizador de membrana (SPATH et al., 1975) e em músculo esquelético pode haver redução no vazamento de CK, indicando diminuição na lesão muscular induzida pelo exercício (TAMAKI et al., 2001).

### **1.8 Objetivo do trabalho**

O presente estudo tem como objetivo verificar o efeito da administração do esteróide anabólico androgênico Deca durabolin<sup>®</sup> associado ou não a um protocolo de exercício físico de *endurance* com natação sobre a função hepática e a morfologia do fígado de ratos.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Animais utilizados**

Foram utilizados 34 ratos Wistar machos, com peso médio de  $274 \pm 14\text{g}$ . Os animais foram obtidos do Biotério do Serpentário do CEN – Centro de Estudos da Natureza da Universidade do Vale do Paraíba. Os animais foram mantidos em caixas plásticas e divididos em 4-5 animais por caixa, em temperatura ambiente e luminosidade controlada (ciclo claro – escuro de 12h), com livre acesso à água e à ração padrão.

### **2.2 Grupos experimentais**

Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos experimentais:

A- Grupo Sedentário + Salina (GSS): (N = 8).

B- Grupo Sedentário + Esteróide (GSE): (N = 8).

C- Grupo Exercício + Salina (GES): (N = 9).

D- Grupo Exercício + Esteróide (GEE): (N = 9).

### **2.3 Tratamento**

Os animais dos grupos GSE e GEE, e os animais dos grupos GSS e GES foram tratados semanalmente com DECA ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) ou Salina (0.9%) respectivamente, através de injeção intra-muscular profunda no músculo quadríceps direito de acordo com Joumaa e Léoty(2001).

Os dias e horários das injeções foram rigorosamente controlados, sendo que o tratamento com DECA e Salina ocorreu em cada segunda-feira no período da manhã.

Os animais de todos os grupos foram pesados no 1º, 8º, 15º, 22º, 29º, 36º, 43º, 50º e 56º dias de experimento, sendo que as injeções tanto de DECA, quanto de Salina foram administradas a partir do 15º dia até o 50º dia, totalizando 6 semanas de tratamento.

## 2.4 Protocolo de Natação

Os animais dos grupos exercitados foram submetidos a um programa de adaptação (período de exercício sem sobrecarga) e treinamento que consistiu em 1 hora diária de natação contínua em água a 30°C, 5 dias por semana, durante 8 semanas, com aumento gradual da sobrecarga de trabalho (peso preso ao corpo - % da massa corporal) até atingir-se 5% da massa corporal, conforme tabela 1 (MEDEIROS et al., 2000).

### 1. Tabela do Protocolo de Adaptação e Treinamento

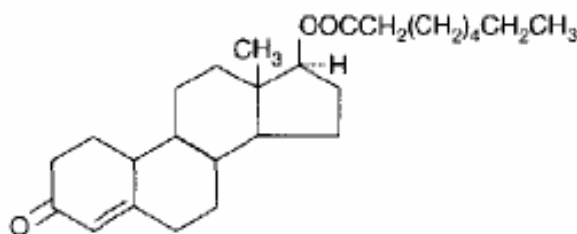
|           |                                                                                                                                                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1ª Semana | 1º dia: 15 min / sem sobrecarga<br>2º dia: 20 min / sem sobrecarga<br>3º dia: 25 min / sem sobrecarga<br>4º dia: 30 min / sem sobrecarga<br>5º dia: 35 min / sem sobrecarga |
| 2ª Semana | 1º dia: 40 min / sem sobrecarga<br>2º dia: 45 min / sem sobrecarga<br>3º dia: 50 min / sem sobrecarga<br>4º dia: 55 min / sem sobrecarga<br>5º dia: 60 min / sem sobrecarga |
| 3ª Semana | 1º ao 5º dia: 60 min / sem sobrecarga                                                                                                                                       |
| 4ª Semana | 1º ao 5º dia: 60 min / 1% de sobrecarga                                                                                                                                     |
| 5ª Semana | 1º ao 5º dia: 60 min / 2% de sobrecarga                                                                                                                                     |
| 6ª Semana | 1º ao 5º dia: 60 min / 3% de sobrecarga                                                                                                                                     |
| 7ª Semana | 1º ao 5º dia: 60 min / 4% de sobrecarga                                                                                                                                     |

|           |                                         |
|-----------|-----------------------------------------|
| 8ª Semana | 1º ao 5º dia: 60 min / 5% de sobrecarga |
|-----------|-----------------------------------------|

\* Adaptado de Medeiros et al., 2000.

## 2.5 Drogas e Soluções utilizadas no experimento

- Álcool etílico absoluto: (SYNTH).
- Decanoato de nandrolona: (Deca Durabolin<sup>®</sup>, Organon), um análogo sintético da testosterona formado através da esterificação do grupo hidroxil 17 -  $\beta$ , sendo apresentado na forma injetável devido a este processo químico de alteração da molécula (Santos, 2003).



- Eosina: 1 g de Eosina amarelada para 30 ml de H<sub>2</sub>O destilada para 70 ml álcool absoluto 100% (SYNTH).
- Hematoxilina: Hematoxilina (DOLES<sup>®</sup>).
- Solução formol 10%: 10 ml de formaldeído P. A. para 90 ml de H<sub>2</sub>O destilada.
- Solução salina 0.9%: 90 g de NaCl (VETEC) para 1000 ml de H<sub>2</sub>O destilada.
- Xilol: (SYNTH).

## 2.6 Análise Bioquímica para AST, ALT, ALP E GGT

As análises foram realizadas no soro sanguíneo, utilizando-se kits Analisa<sup>®</sup> (Belo Horizonte/MG - Brasil) a través de um espectrofotômetro Hitachi U2001.

### 2.6.1 Transaminase AST:



Tipo de teste: sistema para determinação de atividade da transaminase oxalacética ou aspartato aminotransferase (TGO ou AST) no sangue por fotolorimetria.

Princípio: A TGO (AST) cataliza a transferência do grupo amina do aspartato para cetoglutarato, com a formação de glutamato e oxalacetato. O oxalacetato formado reage com a 2-4 difenilhidrazina formando a hidrazona que adquire a coloração máxima pela adição de hidróxido de sódio. A intensidade de coloração é proporcional atividade enzimática.

Metodologia: Foi utilizada a metodologia de Reitman e Frankel.

#### 2.6.2 Transaminase ALT:

Tipo de teste: sistema para determinação de atividade da transaminase pirúvica ou alanina aminotransferase (TGP ou ALT) no sangue por fotolorimetria.

Princípio: A TGP (ALT) cataliza a transferência do grupo amina do alanina para cetoglutarato, com a formação de glutamato e piruvato. O piruvato formado reage com a 2-4 difenilhidrazina formando a hidrazona que adquire a coloração máxima pela adição de hidróxido de sódio. A intensidade de coloração é proporcional atividade enzimática.

Metodologia: Reitman e Frankel.

#### 2.6.3 Fosfatase alcalina ALP:

Tipo de teste: sistema para determinação de atividade da fosfatase alcalina (ALP) no sangue por fotolorimetria.

Princípio: a ALP do soro hidrolisa o substrato de timolftaleína monofosfato, liberando timolftaleína e fosfato inorgânico. Pela adição de álcali a ação enzimática é inibida e a timolftaleína adquire cor azul.

Metodologia: Foi utilizada a metodologia de Roy modificada.

#### 2.6.4 Gama glutamil transferase GGT:

Tipo de teste: sistema para determinação de atividade da gama glutamil transferase (GGT) no sangue por fotolorimetria.

Princípio: a GGT catalisa a transferência do grupo glutamil da L gama glutamil p.nitroanilina para a glicilglicina, formando gama glutamilglicilglicina e p. nitroanilina (amarela).

Metodologia: Szasz modificado.

### 2.7 Preparação e estocagem do tecido hepático e sangue

No 56º dia de experimento, os animais foram pesados, anestesiados e tricotomizados. A assepsia da área cirúrgica foi realizada com iodo polvidona (Polvidini®). Foi realizada uma incisão de 3-4 cm na linha média, próximo ao apêndice xifóide (laparotomia).

Após a laparotomia, 5 ml de sangue foram coletados da veia cava, com auxílio de frasco tipo Vacutainer. O material foi transferido para tubo de ensaio e centrifugado a 10.000 r.p.m. por 10 min. a 4°C em centrifuga refrigerada, para posterior análise das atividades enzimáticas de: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e gama glutamil transferase (GGT).

O tecido hepático foi imediatamente após ser retirado do animal imerso em solução salina sob resfriamento. A seguir, um fragmento do fígado foi colocado em formol a 10% para posterior análise histológica.

### 2.8 Análise histológica

Para fixação, as amostras de fígado foram mergulhadas em formol 10% por 72hs. Em seguida, foi feita a desidratação e clarificação, em razão de uma grande parte do tecido

ser constituída de água. Estas amostras, foram então, submetidas a uma série gradativa de banhos de álcool, começando com 50% e progredindo em concentrações crescentes até o álcool absoluto 100%. Após este procedimento, foram colocados em recipientes adequados com parafina fundida por 24 hs para a impregnação do tecido. Após a impregnação, o mesmo foi colocado em um pequeno recipiente (fôrma de plástico para gelo) e coberto com parafina fundida por inteiro para a inclusão e, foi deixado para endurecer, formando um bloco contendo o material histológico. Por último foi realizada a microtomia, na qual os blocos contendo os tecidos tiveram o material em excesso de parafina aparados e então, montados para o corte em micrótomo da marca LEICA RM 2125RT.

### **3. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi utilizada a análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey-Kramer para amostras independentes.

O nível de significância de 5% foi adotado ( $p < 0.05$ ).

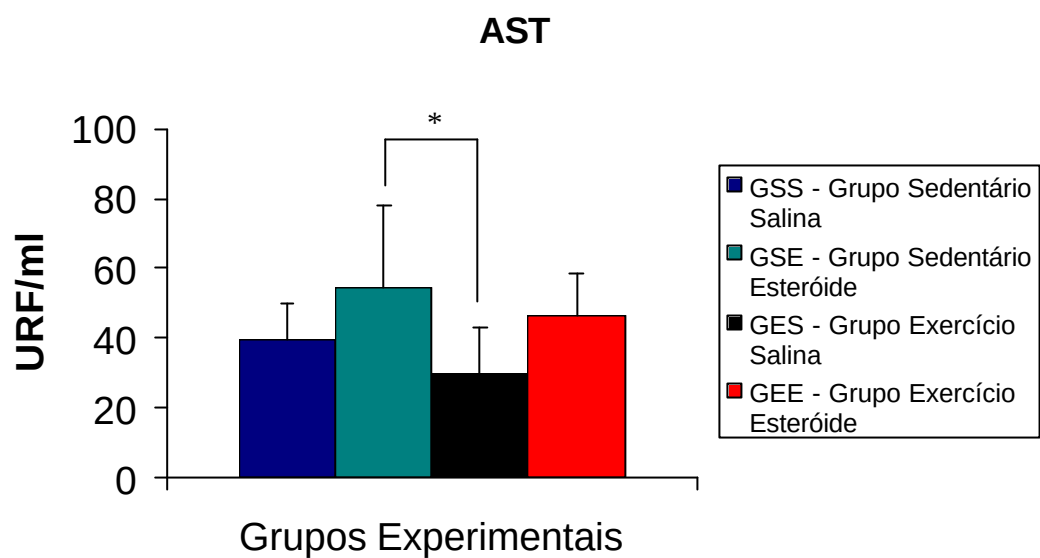
## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Análise da Atividade Enzimática para AST, ALT, ALP e GGT.**

A atividade enzimática de AST (aspartato aminotransferase ou TGO transaminase oxalacética) foi estatisticamente maior nos animais sedentários tratados com esteróide anabólico-androgênico (GSE) do que a observada nos animais exercitados que não receberam a droga (GES) (Figura 01).

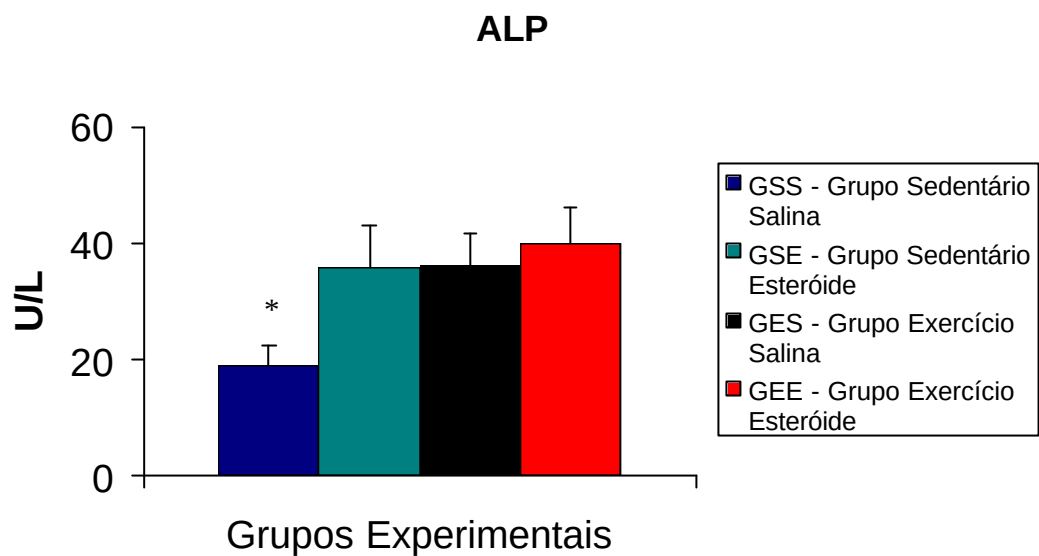
Constatou-se que a atividade enzimática da ALP (fosfatase alcalina) foi menor estatisticamente nos animais do grupo GSS do que a dos demais grupos experimentais (Figura 02).

Não foram encontradas diferenças significativas quando comparou-se a atividade de ALT e GGT (Figuras 03 e 04).



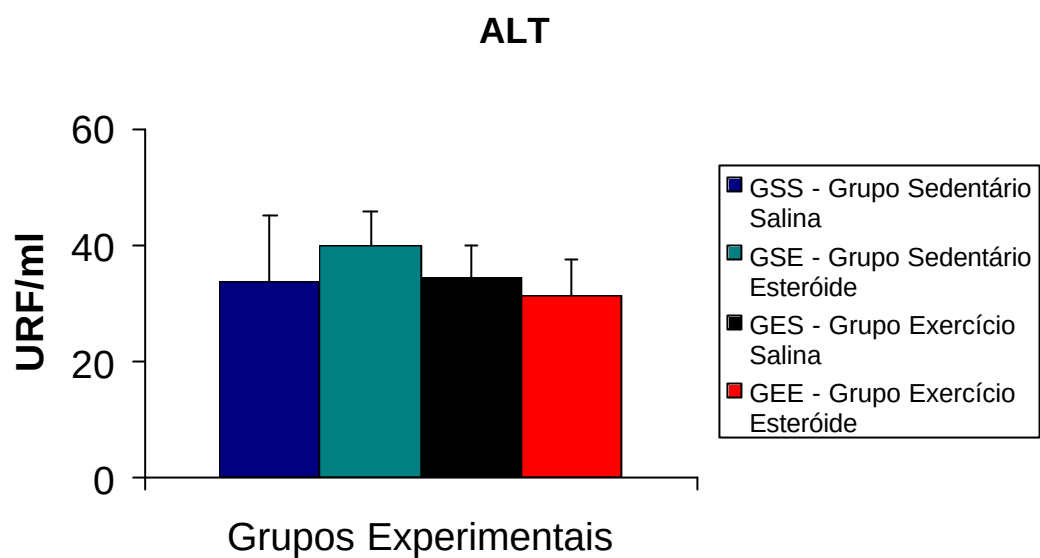
**Figura 01** – Atividade enzimática plasmática da aspartato aminotransferase após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP.

\*  $p < 0.05$



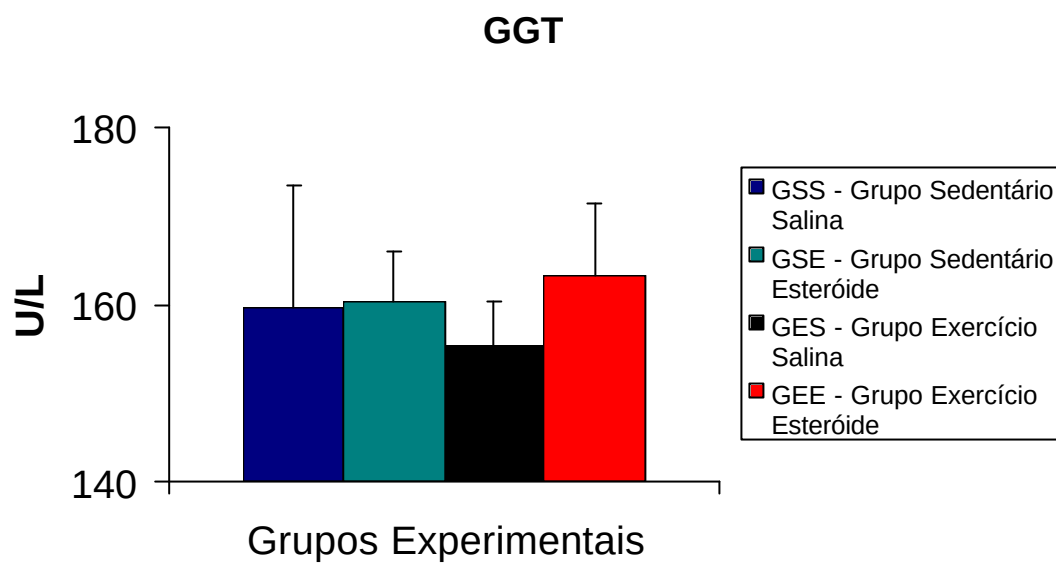
**Figura 02** – Atividade enzimática plasmática da fosfatase alcalina após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP.

\*  $p < 0.05$



**Figura 03** – Atividade enzimática plasmática da alanina aminotransferase após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP.

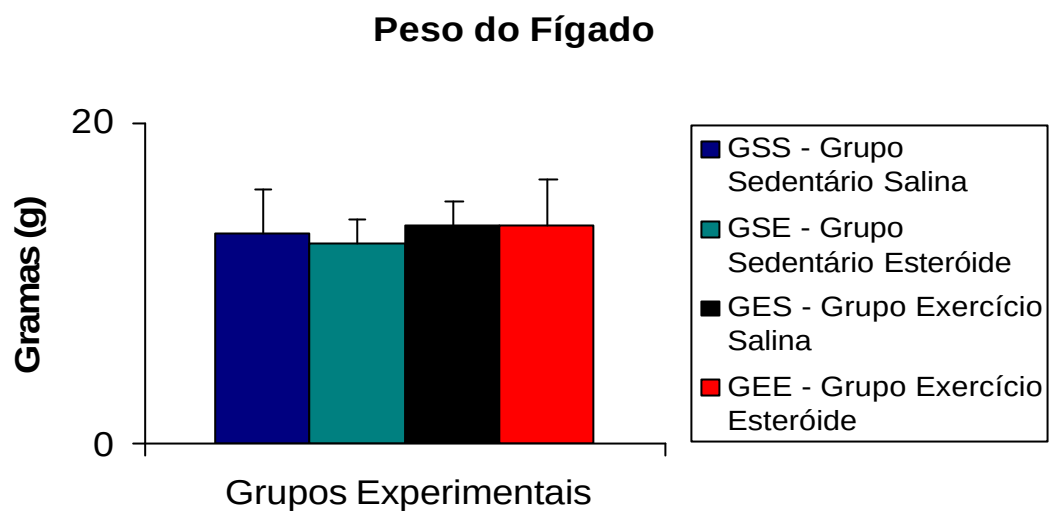




**Figura 04** – Atividade enzimática plasmática da gama-glutamil transferase após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os diferentes grupos experimentais. Os dados representam a média  $\pm$  DP.

## **4.2 Peso do Fígado**

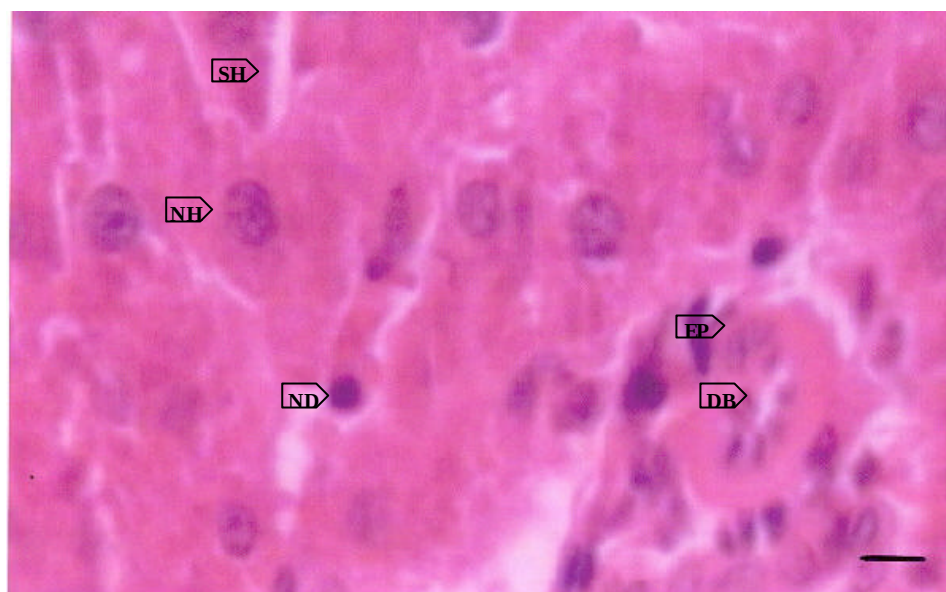
O peso do fígado obtido dos animais controle ou tratados com esteróide, sedentários ou exercitados não apresentaram diferença significativa (Figura 05).



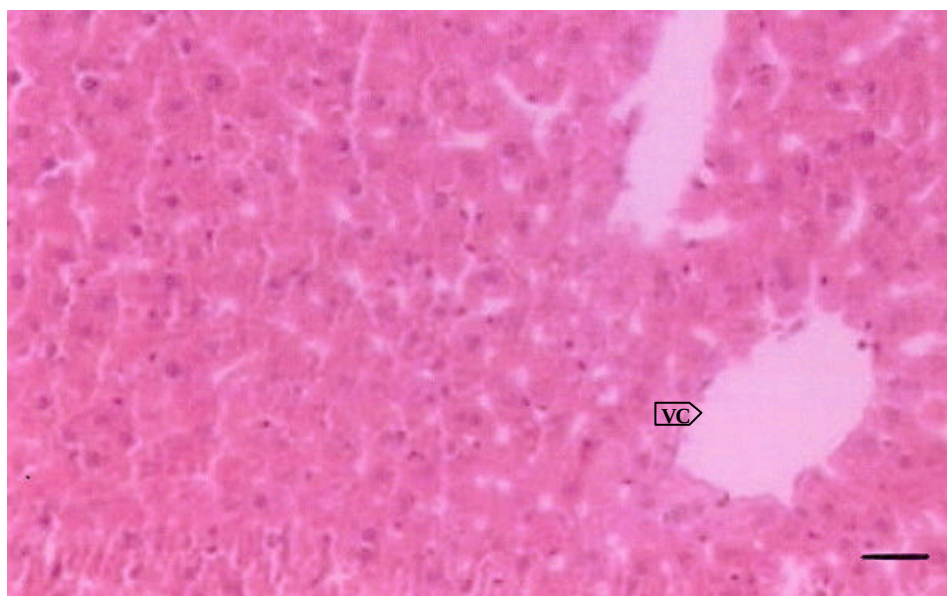
**Figura 05:** Peso médio  $\pm$  DP do fígado, após administração crônica (6 semanas) de decanoato de nandrolona ( $15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) via i.m. e treinamento com natação (8 semanas) para os 4 grupos experimentais.

### **4.3 Análise Histológica do Fígado**

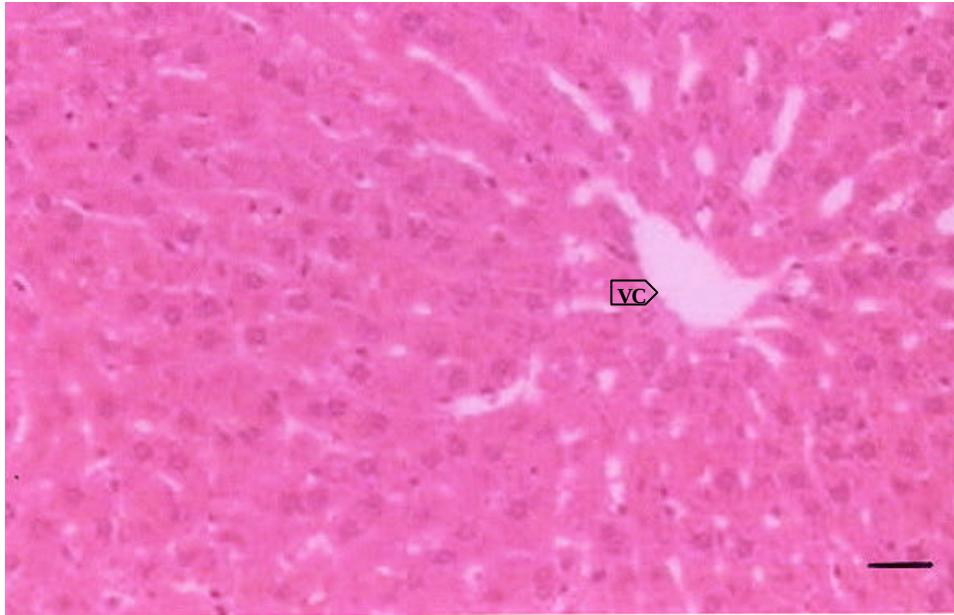
Através da microscopia óptica, não foram observadas alterações na morfologia do fígado dos animais tratados com salina ou DECA, sedentários e submetidos ao treinamento com natação. (Figuras 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 e 13).



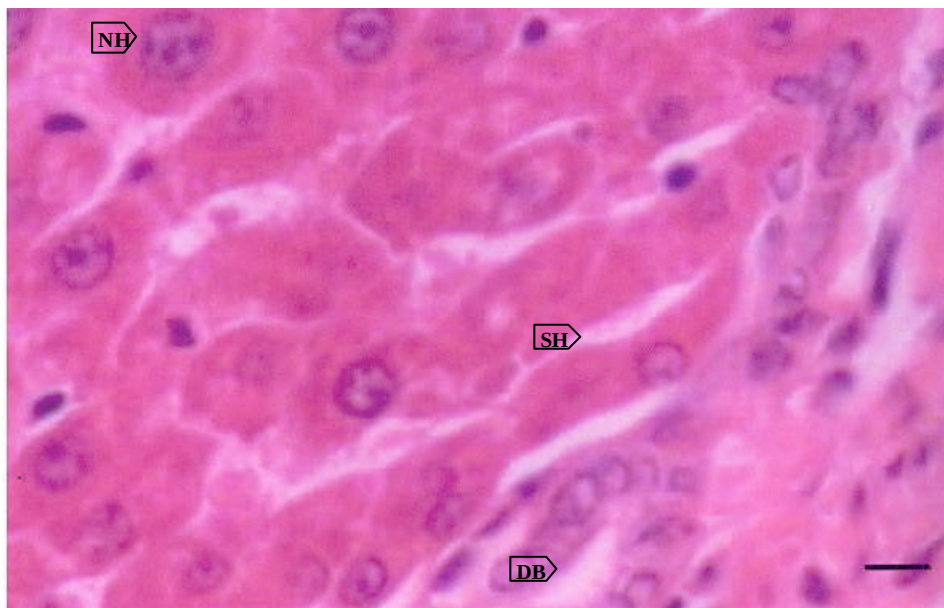
**Figura 06** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Esteróide (GEE); visão geral do fígado. (H.E. 400X.). Sinusóide Hepático (SH); Núcleo do Hepatócito; Espaço Porta (EP); Ducto Biliar (DB); Núcleo Denso (ND). Bar = 0,02 mm.



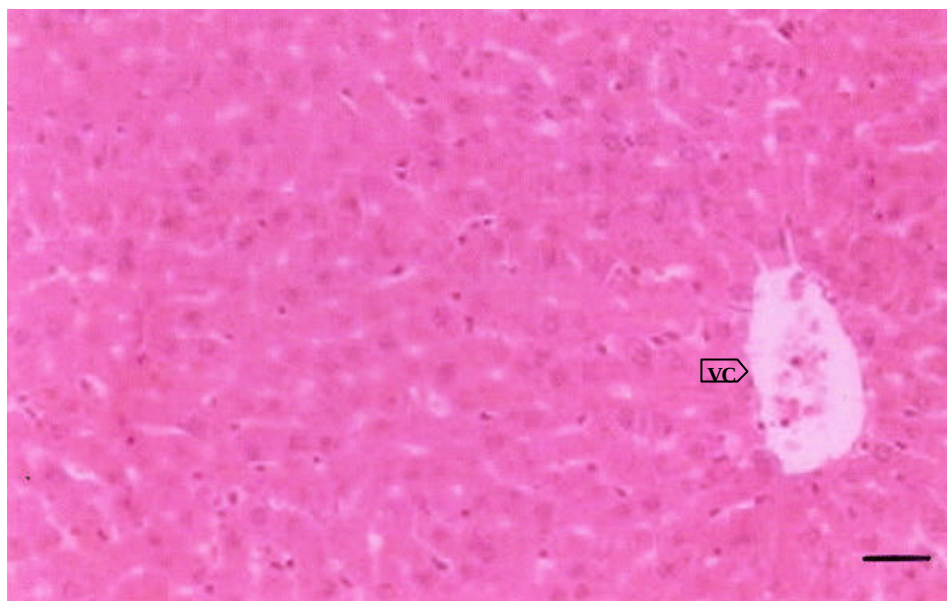
**Figura 07** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Esteróide (GEE); visão geral do fígado. (H.E. 100X.). Veia Centrolobular (VC). Bar = 0,02 mm.



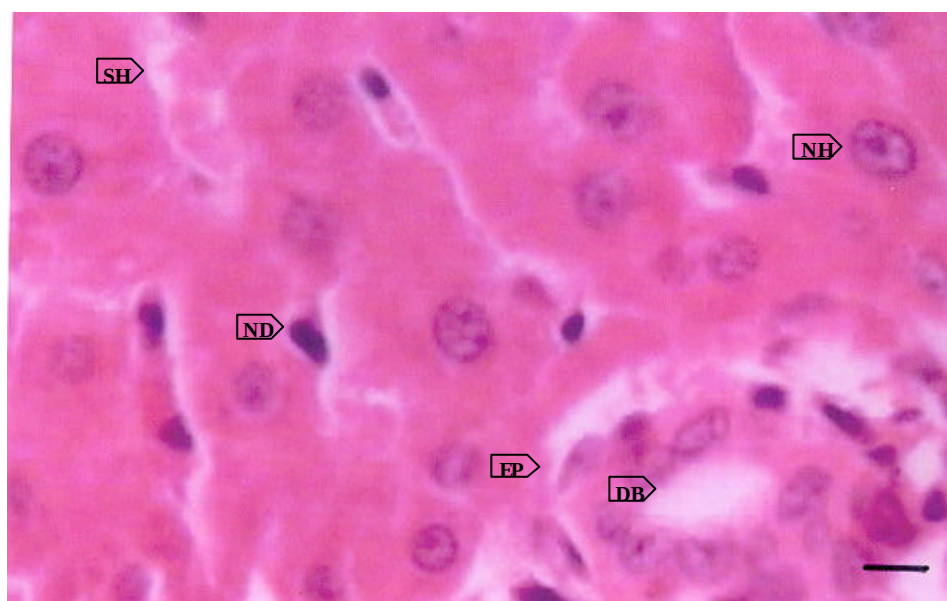
**Figura 08** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Salina (GES); visão geral do fígado. (H.E. 100X.). Veia Centrolobular (VC). Bar = 0,02 mm.



**Figura 09** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Exercício + Salina (GES); visão geral do fígado. (H.E. 400X.). Núcleo do Hepatócito (NH); Sinusóide Hepático (SH); Ducto Biliar (DB). Bar = 0,02 mm.

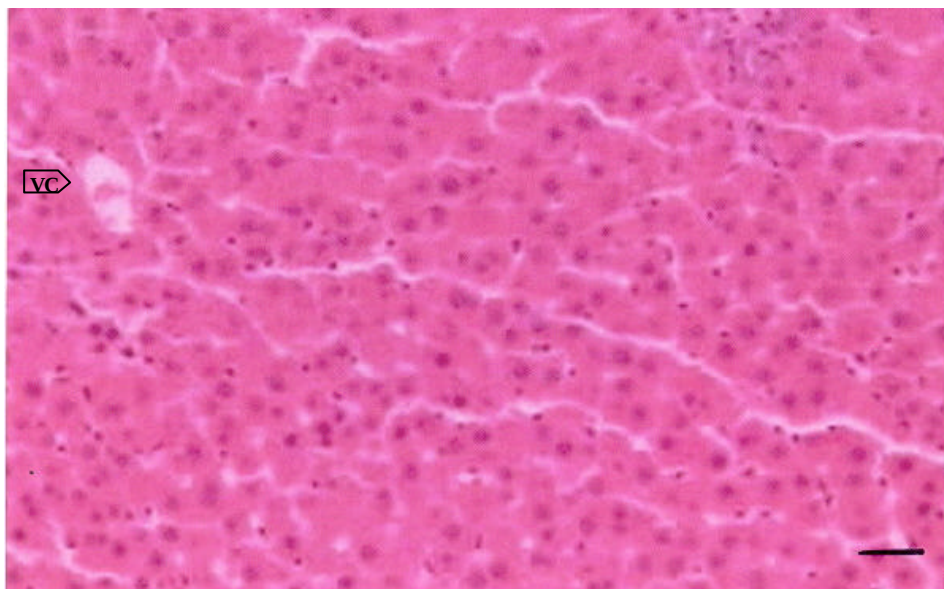


**Figura 10** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Esteróide (GSE); visão geral do fígado. (H.E. 100X.). Veia Centrolobular (VC). Bar = 0,02 mm.

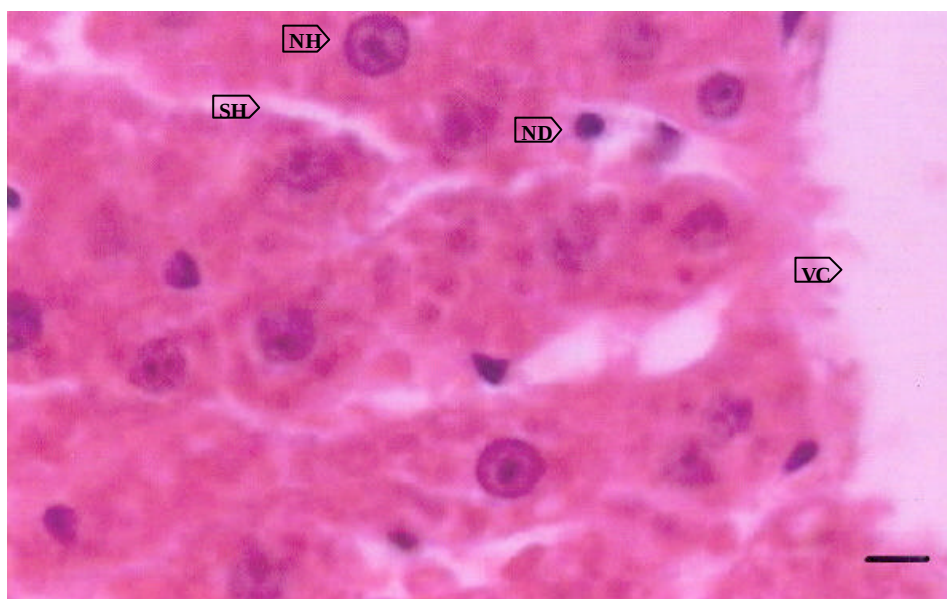


**Figura 11** - Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Esteróide (GSE); visão geral do fígado. (H.E. 400X.). Sinusóide Hepático (SH); Núcleo Denso (ND); Núcleo do Hepatócito (NH); Espaço Porta (EP); Ducto Biliar (DB). Bar = 0,02 mm.





**Figura 12**- Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Salina (GSS); visão geral do fígado. (H.E. 100X.). Veia Centrolobular (VC). Bar = 0,02 mm.



**Figura 13**- Fotomicrografia de tecido hepático de rato Wistar - Grupo Sedentário + Salina (GSS); visão geral do fígado. (H.E. 400X.). Núcleo do Hepatócito (NH); Sinusóide Hepático (SH); Núcleo Denso (ND); Veia Centrolobular (VC). Bar = 0,02 mm.



## 5. DISCUSSÃO

Os testes de função do fígado ou testes das condições hepáticas avaliam as atividades plasmáticas de enzimas do hepatócito (AST, ALT, ALP, LDH e GGT) (KUIPERS, 1998) e também de proteínas plasmáticas e bilirrubina conjugada (BASÁRIA et al., 2001). A literatura mostra também que, a análise do peso do fígado é mais um dado que pode ser avaliado para análise das condições deste órgão (BOADA et al., 1999). Por outro lado, outra forma de avaliação das condições do fígado é a análise estrutural do mesmo, feita através de microscopia óptica ou eletrônica (GRAGERA et al., 1993; BOADA et al., 1999; STIMAC et al., 2002).

Na literatura, podemos verificar diferentes trabalhos sobre hepatotoxicidade, entretanto, é importante observar a variedade de resultados obtidos. Referente às atividades plasmáticas de enzimas do fígado, podemos citar a influência de alguns fatores, tais como, o efeito do exercício sobre a atividade destas enzimas (DICKERMAN et al., 1999; KUTSCHER et al., 2002), e também a ocorrência de elevações nos níveis plasmáticos de AST, ALT e GGT em pacientes que receberam medicamentos placebo, observado através de ensaios clínicos (MAYORAL, LEWIS, 2000). Apesar da contradição da literatura referente aos testes das condições hepáticas, este tipo de análise é muito utilizado em diagnóstico de doenças hepáticas (STOLZ, KAPLOWITZ, 1990), porém é utilizado em associação com a análise histológica e o peso do fígado para maior precisão nesta avaliação das condições do mesmo.

Dentre os resultados obtidos, foram observadas alterações nas atividades plasmáticas apenas para AST e ALP, não caracterizando com isso dano hepatocelular. Entretanto, a atividade destas enzimas também apresenta efetividade em outros tecidos. Estudos mostram efeito da ALP na calcificação óssea, que pode ser observada nos osteoblastos, interferindo no número destas células (STOLZ, KAPLOWITZ, 1990; ARDIZZONE et al., 2000; YANG et al., 2003).

Diferentes trabalhos apresentados na literatura mostraram alterações na atividade da ALP decorrente do uso de EAA (KASPERK et al., 1997; STIMAC et al., 2002; SOORY, TILAKARATNE, 2003), associado ou não ao exercício físico (KUTSCHER et al., 2002; BALASCH, 2003) ou até mesmo nenhuma alteração (GRAGERA et al., 1993). Ainda,

segundo Kasperk et al (1997) e Soory e Tilakaratne (2003) a ação dos EAA sobre a enzima ALP pode promover tanto a manutenção quanto a síntese de matriz óssea.

Os resultados obtidos no presente trabalho mostraram que a atividade enzimática da ALP foi menor em animais sedentários sem EAA (GSS) comparado aos demais grupos experimentais. Isto mostra que, tanto o exercício físico quanto a administração de andrógenos são igualmente eficazes no aumento da atividade desta enzima.

Apesar do fato dos EAA serem utilizados terapeuticamente para aumento da densidade óssea, ainda há carência de trabalhos sobre estes efeitos a longo prazo ou em diferentes dosagens. Por outro lado, a prática regular de exercícios físicos isoladamente pode gerar os mesmos benefícios (KASPERK et al., 1997; BROOKE-WAVELL et al., 2000; BALASCH, 2003).

Em relação aos resultados obtidos na atividade enzimática da AST, deve-se considerar que esta enzima está presente em uma grande variedade de tecidos, tais como coração, músculo esquelético, rins, cérebro e fígado (STOLZ, KAPLOWITZ, 1990).

Para a avaliação da atividade das transaminases (AST e ALT), também existem diversos relatos na literatura, mostrando elevações em seus níveis relacionados ao uso de EAA. Além disso, o exercício por si só pode alterar a atividade destas enzimas (KUTSCHER et al. 2002). Por outro lado, a literatura também mostra que os níveis de atividade da AST e ALT, em resposta aos efeitos crônico e agudo exercidos por EAA em ratos, não promove nenhuma alteração em seus níveis séricos nos grupos tratados agudo e crônico comparados ao controle (BOADA et al., 1999).

Os resultados obtidos pelo presente trabalho mostram que a atividade de AST foi significativamente maior nos animais sedentários e tratados com EAA (GSE), do que a observada nos animais exercitados que não receberam a droga (GES). De acordo com estes resultados, podemos sugerir que o exercício tem um efeito benéfico sobre a atividade de AST, sendo observado também, um efeito oposto exercido pelos EAA. Embora não haja diferença estatisticamente significativa entre o grupo GES comparado com o GEE, podemos observar uma tendência ao aumento da atividade enzimática da AST para o grupo tratado com EAA, reforçando a importância do exercício para a manutenção da integridade orgânica, bem como, uma contra-indicação ao uso de esteróides anabólico-androgênicos.

Portanto, alterações nos níveis de AST, por si só, não caracterizam dano hepático e, de acordo com Dickerman et al.(1999) o monitoramento de GGT deve ser incluído na avaliação das condições hepáticas para maior precisão em seu diagnóstico.

Diferentes resultados são observados na literatura para as atividades enzimáticas de ALT e GGT. Kuipers (1998) cita que alguns estudos apresentaram atividades elevadas destas enzimas, em outros estudos nenhuma alteração é observada. No entanto, Dickerman et al. (1999) e Pertusi et al. (2001) encontraram valores elevados de AST, ALT e CK, enquanto os valores de GGT permaneceram normais. Por outro lado, no presente estudo não foi encontrada alteração na atividade enzimática para ALT e GGT, indicando que através dos índices bioquímicos não foi possível observar efeito hepatotóxico decorrente do protocolo utilizado.

Em corroboração com os dados obtidos pelo presente estudo referente ao peso do fígado, Boada et al. (1999) não encontraram qualquer alteração quando comparados os grupos tratados com EAA (aguda e cronicamente) em relação ao grupo controle. Entretanto, referente à histologia do fígado, o mesmo trabalho revelou para os diferentes grupos tratados, de leve a moderada inflamação lobular multifocal com degeneração acidofílica e evidente reatividade de células de Kupffer do tecido do fígado, tamanho variado de núcleo celular, binucleação e mitose aumentadas, degeneração lipídica, além de um evidente aumento na parede da veia centrolobular, o que não foi observado pelo presente estudo. Em trabalho realizado por Stimac et al. (2002), foram observadas necroses nas áreas portal e periportal e degeneração balonizante nos hepatócitos de um fisiculturista que fazia uso de esteróides anabólico-androgênicos.

## **6. CONCLUSÕES**

O tratamento com Decanoato de Nandrolona na dosagem e duração utilizada, associado ou não ao treinamento com natação, não foi hepatotóxico;

As alterações nas atividades de ALP e AST não podem ser consideradas como determinantes de algum dano hepático por estarem presentes em diversos tecidos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARDIZZONE, S.; Bollani, S.; Bettica, P.; Bevilacqua, M.; Molteni, P.; Bianchi Porro, G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. **J. Intern. Med.** v.247, n.1, p.63-70, 2000.

BALASCH, J. Sex steroids and bone: current perspectives. **Hum. Reprod. Update.** v.9, n.3, p.207-222, 2003.

BASARIA, A.; WAHLSTROM, J. T.; DOBS, A. S. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v.86, n.11, p.5108-5117, 2001.

BHASIN, S. M. D. The dose-dependent effects of testosterone on sexual function and on muscle mass and function. **Mayo Clin Proc.** v.75, n.1, p.70-76, 2000.

BOADA, L. D.; ZUMBADO, M.; TORRES, S.; LÓPEZ, A.; DIAZ-CHICO, B. N.; CABRERA, J. J.; LUZARDO, O. P. Evaluation of acute and chronic hepatotoxic effects exerted by anabolic-androgenic steroid stanozolol in adult male rats. **Arch. Toxicol.** v.73, n.8-9, p.465-472, 1999.

BONKOVSKY, H. L.; SINGH, R. H.; JAFRI, I. H.; FIELLIN D. A.; SMITH G. S.; SIMON D.; COTSONIS G. A.; SLAKER D. P. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. **Am. J. Gastroenterol.** v.86, n.9, p.1209-1218, 1991a.

BONKOVSKY, H. L.; FIELLIN D. A.; SMITH G. S.; SLAKER D. P.; SIMON D.; GALAMBOS J. T. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. **Am. J. Gastroenterol.** v.86, n.9, p.1200-1208, 1991b.

BROEKMANS, A. W.; CONARD J.; VAN WEYENBERG R. G.; HORELLOU M. H.; KLUFT C.; BERTINA R. M. Treatment of hereditary protein C deficiency with stanozolol. **Thromb. Haemost.** v.57, n.1, p.20-24, 1987.

BROOKE-WAVELL, K.; PRELEVIC, G. M.; BARTRAM, C.; GINSBURG, J. The influence of physical activity on the response of bone mineral density to 5 years tibolone. **Maturitas.** v.35, n.3, p.229-235, 2000.

COMPSTON, J. E. Sex steroids and bone. **Physiol. Rev.** v.81, n.1, p.419-447, 2001.

CREUTZBERG, E. C.; SCHOLS, A. M. W. J. Anabolic steroids: Review article. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** v.2, n.3, p.243-53, 1999.

DESCHENES. M. R.; MARESH, C. M.; ARMSTRONG, L. E.; COVAULT, J.; KRAEMER, W. J.; CRIVELLO, J. F. Endurance and resistance exercise induce muscle fiber type specific responses in androgen binding capacity. **J. Steroid Biochem. Molec. Biol.** v.50, n.3-4, p.175-179, 1994.

DICKERMAN, R. D.; PERTUSI, R. M.; ZACHARIAH, N. Y.; DUFOUR, D. R.; MCCONATHY, W. J. Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: is it overstated? **Clin. J. Sport. Med.** v.9, n.1, p.34-39, 1999.

GRAGERA, R.; SABORIDO, A.; MOLANO, F.; JIMÉNEZ, L.; MUÑIZ, E.; MEGIAS, A. Ultrastructural changes induced by anabolic steroids in liver of trained rats. **Histol. Histopath.** v.8, n.3, p.449-455, 1993.

HIIPAKKA, R.A.; LIAO, S. Molecular mechanism of androgen action. **TEM.** v.9, n.8, p.317-324, 1998.

JOUMAA, W.H.; LÉOTY, C. Differential effects of nandrolone decanoate in fast and slow rat skeletal muscles. **Med. Sci. Sports Exerc.** v.33, n.3, p.397-403, 2001.

KADI, F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. **Acta Physiol. Scand Suppl.** v.168, p.1-52, 2000.

KASPERK, C. H.; WAKLEY, G. K.; HIERL, T.; ZIEGLER, R. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. **J. Bone Miner. Res.** v.12, n.3, p.464-471, 1997.

KLUFT, C.; PRESTON F. E.; MALIA R. G.; BERTINA R. M.; WIJNGAARDS G.; GREAVES M.; VERHEIJEN J. H.; DOOIJEWAARD G. Stanozolol-induced changes in fibrinolysis and coagulation in healthy adults. **Thromb. Haemost.** v.51, p.157-164, 1984.

KUIPERS, H. Anabolic steroids: side effects. In: Fahey, T. D. Encyclopedia of Sports Medicine and Science. Internet Society for Sport Science. Disponível em: <http://www.sportsci.org/encyc/> acesso em : 7 Mar. 1998.

KUTSCHER, E. C.; LUND, B. C.; PERRY, P.J. Anabolic Steroids: A review for the clinician. **Sports Med.** v.32, n.5, p.285-296, 2002.

LAMB, D. R. Anabolic steroids in athletics: how well do they work and how dangerous are they? **Am. J. Sports Med.** v.12, n.1, p.31-38, 1984.

LI, X.; TAKAHASHI, M.; KUSHIDA, K.; SHIMIZU, S.; HOSHINO, H.; SUZUKI, M.; INOUE, T. The effects of nandrolone decanoate on bone mass and metabolism in ovariectomized rats with osteopenia. **J. Bone Miner. Metab.** v.18, n.5, p.258-263, 2000.

LIANG, M. T.; PAULSON, D. J.; KOPP, S. J.; GLONEK, T.; MENESES, P.; GIERKE, L. W.; SCHWARTZ, F. N. Effects of anabolic steroids and endurance exercise on cardiac performance. **Int. J. Sports Med.** v.14, n.6, p.324-329, 1993.

LISE, M. L. Z.; GAMA e SILVA, T. S. da; FERIGOLO, M.; BARROS, H. M. T. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. **Rev. Ass. Med. Brasil.** v.45, n.4, p.364-370, 1999.

MAYORAL, W.; LEWIS, J. H. Drug-induced liver disease. **Curr. Opin. Gastroenterol.** v.16, p.231-238, 2000.

MEDEIROS, A.; GIANOLLA, R. M.; KALIL, L. M. P.; BACURAU, R. F. P.; ROSA, L. F. B. C.; NEGRÃO, C. E.; BRUM, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Rev. Paul. Educ. Fis.** v.14, n.1, p.07-15, 2000.

MINTO, C. F.; HOWE, C.; WISHART, S.; CONWAY, A. J.; HANDELSMAN, D. J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nandrolone esters in oil vehicle: Effects of ester, injection site and injection volume. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.** v.281, n.1, p.93-102, 1997.

PERTUSI, R.; DICKERMAN, R. D.; MCCONATHY, W. J. Evaluation of aminotransferase elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: hepatitis or rhabdomyolysis? **J. Am. Osteopath. Assoc.** v.101, n.7, p.391-394, 2001.

ROGOZKIN, V. Metabolic effects of anabolic steroid on skeletal muscle. **Med. Sci. Sports.** v.11, n.2, p.160-163, 1979.

SALZANO, ÍTALO JR. **Drugs in sports and doping control.** São Paulo: Probiótica, Divisão Editorial, 1991, 397p.

SANTOS, A. M. **O mundo anabólico: análise do uso de esteróides anabólicos nos esportes.** 1 ed. São Paulo: Manole, 2003. 275p.



SATTler, F. R.; SCHROEDER, E. T.; DUBE, M. P.; JAQUE, S. V.; MARTINEZ, C.; BLANCHE, P. J.; AZEN, S.; KRAUSS, R. M. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v.283, n.6, p.E1214-1222, 2002.

SHAHIDI, N. T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clin. Therapeutics.** v.23, n.9, p.1355-1390, 2001.

SHEFFIELD-MOORE, M. Androgens and the control of skeletal muscle protein synthesis. **Ann. Med.** v.32, n.3, p.181-186, 2000.

SHEFFIELD-MOORE, M.; URBAN, R. J.; WOLF, S. E.; JIANG, J.; CATLIN, D. H.; HERNDON, D. N.; WOLF, R. R.; FERRANDO, A. A. Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. **J Clin Endocrinol Metab.** v.84, n.8, p.2705-2711, 1999.

SOORY, M.; Tilakaratne, A. Androgen metabolic response to indomethacin and the alkaline phosphatase inhibitor levamisole in fibroblasts. **J. Clin. Periodontol.** v.30, p.1069-1074, 2003.

SPATH, J. J.; LANE, D.; LEFER, A. Effects of dexamethasone on myocardial cells in the early phase of acute myocardial infarction. **Am. Heart J.** v.90, p.50-55, 1975.

STIMAC, D.; MILIÉ, S.; DINTINJANA, R. D.; KOVAC, D.; RISTIÉ, S. Anabolic/androgenic steroid-induced toxic hepatitis. **J. Clin. Gastroenterol.** v.34, n.4, p.350-352, 2002.

STOLZ, A.; KAPLOWITZ, N. BIOCHEMICAL TESTS FOR LIVER DISEASE. IN: ZAKIN, D.; BOYER, T. D. **Hepatology: a textbook of liver disease.** Philadelphia: WB Sandres. 1990. p. 637-666.

TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; UCHIYAMA, Y.; AKATSUKA, A.; ROY, R. R.; EDGERTON R. Anabolic steroids increase exercise tolerance. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** v.280, p.E973-981, 2001.

TOMODA, H. Effect of oxymetholone on left ventricular dimensions in heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to mitral or aortic regurgitation. **Am. J. Cardiol.** v.83, p.123-125, 1999.

VAN ZYL, C. G.; NOAKES, T. D.; LAMBERT, M. I. Anabolic-androgenic steroid increases running endurance in rats. **Med. Sci. Sports Exerc.** v.27, n.10, p.1385-1389, 1995.

VIEIRA, R. P. **Efeitos do decanoato de nandrolona sobre o fígado de ratos.** 2003. 96f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, 2003.

WU, F. C. W. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin. Chem.** v.43, n.7, p.1289-1292, 1997.

YANG, L.; TAO, T.; WANG, X.; DU, N.; CHEN, W.; TAO, S.; WANG, Z.; WU, L. Effects of dexamethasone on proliferation, differentiation and apoptosis of adult human osteoblasts in vitro. **Chin. Med. J. (Engl).** v.116, n.9, p.1357-1360, 2003.

YESALIS, C. E.; COWART, V. S. **The steroids game.** Human Kinetics, 1998. 216p.