

**UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES
FABIANO GUIMARÃES NOVAES GOMES**

**EFEITO DO DECANOATO DE NANDROLONA NA
EXPRESSÃO DE PARVALBUMINA NA FORMAÇÃO
HIPOCAMPAL DE RATOS SUBMETIDOS A EXERCÍCIOS
FÍSICOS FORÇADOS**

**Mogi das Cruzes, SP
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES
FABIANO GUIMARÃES NOVAES GOMES**

**EFEITO DO DECANATO DE NANDROLONA NA
EXPRESSÃO DE PARVALBUMINA NA FORMAÇÃO
HIPOCAMPAL DE RATOS SUBMETIDOS A EXERCÍCIOS
FÍSICOS FORÇADOS**

Dissertação apresentada à
Universidade de Mogi das Cruzes,
como exigência final para obtenção
do título de Mestre em Engenharia
Biomédica.

Profº Orientador: Dr. Ricardo Mario Arida

**Mogi das Cruzes, SP
2007**

Financiamentos: CNPq e FAEP

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade de Mogi das Cruzes - Biblioteca Central

Gomes, Fabiano Guimarães Novaes

Efeito do decanoato de nandrolona na expressão de parvalbumina na formação hipocampal de ratos submetidos a exercícios físicos forçados / Fabiano Guimarães Novaes Gomes. -- 2007.

38 f.

Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade de Mogi das Cruzes, 2007

Área de concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Mario Arida

1. Decanoato de nandrolona 2. Neuroplasticidade
3. Parvalbumina 4. Exercícios físicos 5. Medicina experimental. I. Título II. Arida, Ricardo Mario

CDD 619.93

**DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO MESTRADO
EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

No dia 30/10/07 a candidata Fabiano Guimarães Novais Gomes, após realizar os créditos exigidos, ser aprovada no exame de Proficiência em Inglês, e no exame de Qualificação, apresentou o trabalho "Efeito do decanoato de nandrolona na expressão de parvalbumina na formação hipocampal de ratos submetidos a exercícios físicos forçados" para obtenção do Título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Os membros da banca consideram a candidata:

Dr^a Carle Alessandra Soares
Dr^a Marly de Albuquerque
Dr. Ricardo André Arida

Conselho

Aprovado
Aprovado
Aprovado


Dr^a Carle Alessandra Soares
Instituto de Física do UNP


Dr^a Marly de Albuquerque
Instituto de Física do UNP


Dr. Ricardo André Arida
Instituto de Física do UNP

DEDICATÓRIA

Primeiramente dedico este trabalho a Deus que sempre nos ilumina e nos dá forças nos momentos difíceis.

Ao meu Pai pela ajuda abnegada, sem a qual não poderia estar aqui, realizando este sonho tão importante para mim.

À minha Noiva pela compreensão, carinho e apoio que sempre me prestou.

À minha Tia Jane pelos conselhos e orientações que sempre me prestou.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o. Dr^o. Ricardo Mario Arida a orientação e atenção durante a pesquisa deste projeto.

Ao Prof^o. Dr^o. Fúlvio Alexandre Scorza pela colaboração e permitir a utilização dos equipamentos da UINFESP para conclusão deste trabalho.

Aos meus colegas de laboratório, Leandro, Rude e Eliza, pelos momentos divertidos e de união que passamos juntos.

E, em maior importância, a DEUS, por dar serenidade, paciência e força nos momentos mais difíceis e por sempre me acompanhar em toda a minha vida.

*“Quando desejamos algo, todo universo conspira a
nosso favor”
(Chico Xavier)*

RESUMO

A literatura científica tem mostrado uma plasticidade neuronal benéfica (aumento de células neuronais, maior comunicação intracelular, entre outros benefícios cerebrais) em animais submetidos a exercício físico, melhorando as tarefas de aprendizagem, memória e neuroproteção. Entretanto, não existem estudos que avaliem o efeito de exercícios físicos aeróbios em animais submetidos a hormônios sintéticos sobre as alterações plásticas neuronais no hipocampo. A expressão de proteínas que se ligam ao íon cálcio, como a parvalbumina, tem sido usada para visualizar mudanças fisiológicas e patológicas no SNC. Ela é uma proteína associada à proteção, tamponamento de cálcio e regulação de vários sistemas enzimáticos. Ela proporciona uma marcação sensível e efetiva de células hipocâmpais. Portanto o presente estudo teve como objetivo avaliar a expressão da parvalbumina na formação hipocâmpal após a administração diária de Decanoato de Nandrolona (hormônio sintético, similar à testosterona) em ratos submetidos a um programa de exercício físico aeróbio forçado em esteira rolante por um período de 10 dias. Foram utilizados ratos Wistar, machos, divididos em 4 grupos: a) nandrolona; b) nandrolona/exercício; c) exercício; d) controle. O Decanoato de Nandrolona foi administrado em dose mais alta (5mg/Kg) para simular um uso abusivo, assim como observado em humanos. Após o tratamento com nandrolona e do programa de exercício físico, os animais de todos os grupos foram perfundidos com PBS e paraformaldeído, e seus cérebros processados através da técnica de imunohistoquímica para analisar a expressão da parvalbumina. Os grupos foram analisados pelo teste de variância (*ANOVA*). Os resultados demonstraram que os animais dos grupos nandrolona, nandrolona/exercício e exercício apresentaram maior expressão de células e fibras imunorreativas a parvalbumina na região do giro denteado quando comparados com o grupo controle. Nossos achados sugerem que doses excessivas de Decanoato de Nandrolona e sua associação com o exercício físico promovem aumento da plasticidade hipocâmpal.

Palavras-chave: Decanoato de Nandrolona, Exercício físico, Neuroplasticidade e Parvalbumina.

ABSTRACT

An extensive number of studies have shown a beneficial neuronal plasticity (increased number of neuronal cells, enhanced intracellular communication, among other cerebral benefits) in animals submitted to physical exercise, resulting in improvement of learning tasks, memory and neuroprotection. However, to our knowledge there are no studies evaluating the effect of aerobic physical exercise in neuronal plastic alterations in the hippocampus from animals submitted to synthetic hormones. The expression of calcium-binding proteins, such as parvalbumin has been used to visualize physiologic and pathological changes in the central nervous system. This protein is associated to protection, calcium buffer and regulation of several enzymatic systems. It provides a sensitive and effective marker of hippocampal cells. Therefore, the objective of this study was to evaluate the parvalbumin expression in formation hippocampal of rats submitted to an aerobic physical exercise program in a treadmill for a period of 10 consecutive days following daily administration of Nandrolone Decanoate (synthetic hormone, similar to the testosterone). Adult Wistar male rats were divided into 4 groups: a) nandrolone; b) nandrolone/exercise; c) exercise; d) control. Nandrolone Decanoate was administered in a higher dose (5mg/Kg) to simulate an abusive use, as commonly observed in humans. After physical exercise program and nandrolone treatment, animals of all groups were perfused with phosphate-buffered saline followed by 4% paraformaldehyde. Their brains were removed and processed for immunohistochemistry technique to analyze the expression of the parvalbumin. The groups were analyzed by analysis of variance test (*ANOVA*). The results demonstrated that animals from nandrolone, nandrolone/exercise and exercise groups presented increased staining of parvalbumin-positive cells and parvalbumin-fibers in the dentate gyrus when compared with their respective controls. Our findings suggest that overdoses of Nandrolone Decanoate associated with the physical exercise promote increase hippocampal plasticity.

Keywords: Nandrolone Decanoate, physical exercise, neuroplasticity and parvalbumin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Localização anatômica do hipocampo no cérebro (BRASIL-NETO, 2007).....	11
Figura 2: Esquema representando as regiões do hipocampo CA1-CA3 e Giro Dentado (DG) e as principais projeções (HARRY & D’HELLEN COURT, 2003).....	11
Figura 3: Fotomicrografias de células imunorreativas a parvalbumina (PV) e fibras na região do hilo do giro dentado. Animais controle (A-a), esteróide (B-b), exercício (C-c) e exercício/esteróide (D-d). (N=6). Aumento de 200 X em A,B, C e D. Aumento de 400 X em a,b,c e d.	24
Figura 4: Fotomicrografias de células imunorreativas a parvalbumina (PV) e fibras na região de CA1. Animais controle (A), esteróide (B), exercício (C) e exercício/esteróide (D-d). (N=6). Aumento de 400x em A, B, C e D.....	25
Figura 5: Fotomicrografias de células imunorreativas a parvalbumina (PV) e fibras na região de CA3. Animais controle (A), esteróide (B), exercício (C) e exercício/esteróide (D-d). (N=6). Aumento de 400x em A, B, C e D.....	26
Figura 6: Valores de média e desvio padrão da densidade de fibras de células parvalbumina-positivas na região do hilo do giro dentado dos grupos exercício/esteróide, esteróide, exercício e controle. (N=6).	27
Figura 7: Valores de média e desvio padrão da densidade de fibras de células parvalbumina-positivas na região de CA1 dos grupos exercício/esteróide, esteróide, exercício e controle. (N=6).	28
Figura 8: Valores de média e desvio padrão da densidade de fibras de células parvalbumina-positivas na região de CA3 dos grupos exercício/esteróide, esteróide, exercício e controle. (N=6).	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Ácido alfa-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazopropiônico
ANOVA	Análise de variância
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CA1	Corno de Ammon região 1
CA2	Corno de Ammon região 2
CA3	Corno de Ammon região 3
Ca ²⁺	Cálcio
CaBP	Proteínas ligantes de Cálcio
DG	Giro denteado
DHEA	Dehidroepiandrosterona
EAA	Esteróide Anabolizante Androgênico
IGF-1	Fator de crescimento insulínico
LHPA	Limbic-Hypotalamic-Pituitary-Adrenocortical
NGF	Nerve Growth Factor
NMDA	N-metil-D-Aspartato
PV	Parvalbumina
SNC	Sistema Nervoso Central
ZSG	Zona Subventricular Giro Dentado
ZSV	Zona Subventricular dos Ventrículos Laterais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 CÉREBRO E EXERCÍCIO.....	10
1.2 HORMÔNIOS ESTERÓIDES E SNC.....	14
1.3 HORMÔNIOS, EXERCÍCIO E SNC.....	17
2 OBJETIVO.....	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
3.1 ANIMAIS.....	20
3.2 PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO.....	20
3.3 APLICAÇÃO DAS DROGAS.....	21
3.4 ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	21
3.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	22
4 RESULTADOS.....	22
4.1 ANÁLISE QUALITATIVA.....	23
4.2 ANÁLISE QUANTITATIVA.....	27
5 DISCUSSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÉREBRO E EXERCÍCIO

O exercício físico provoca mudanças fisiológicas positivas em todo o corpo humano, melhorando a saúde de forma geral (COTMAN & ENGESESSER, 2002). O exercício físico envolve a contração muscular através de um aumento no recrutamento espacial e temporal de unidades motoras. Similarmente o exercício físico termina com um desrecrutamento das unidades motoras. Ambos são os resultados da modulação do comando motor descendente. Kaiser (2003) discute a estreita relação atividade física-cérebro, sugerindo que o exercício físico voluntário começa e termina no cérebro.

Ultimamente, um grande incentivo para indivíduos sedentários começar a se exercitar, tem sido a descoberta de novas pesquisas mostrando que o exercício é um meio de aumentar e proteger a função cerebral. A região cerebral que tem mostrado prematuramente e mantida a alta regulação neurotrófica em resposta ao exercício é o hipocampo (figuras 1 e 2). O hipocampo é uma região cerebral importante, relacionada à aprendizagem e memória e um dos primeiros alvos de deterioração de doenças neurodegenerativas (COTMAN & BERCHTOLD, 2002). Também é o local mais suscetível a danos iniciados por atividade de estresse fisiológico, processos patológicos ou exposição neurotóxica. A suscetibilidade de neurônios específicos dentro do hipocampo à isquemia, crises epiléticas e excitotoxicidade têm sido bem documentadas tanto em humanos quanto em modelos animais (HARRY & D'HELLEN COURT, 2003).

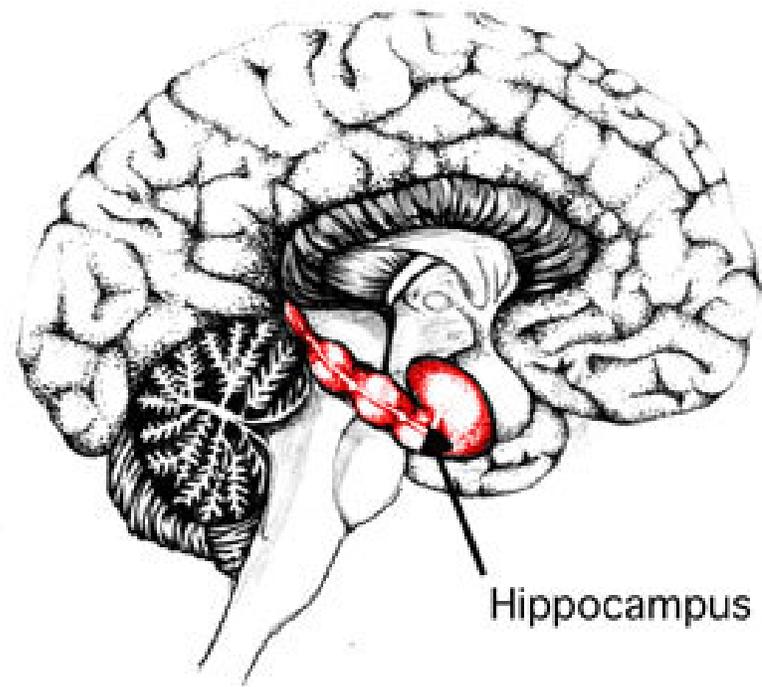


Figura 1: Localização anatômica do hipocampo no cérebro (BRASIL-NETO, 2007).

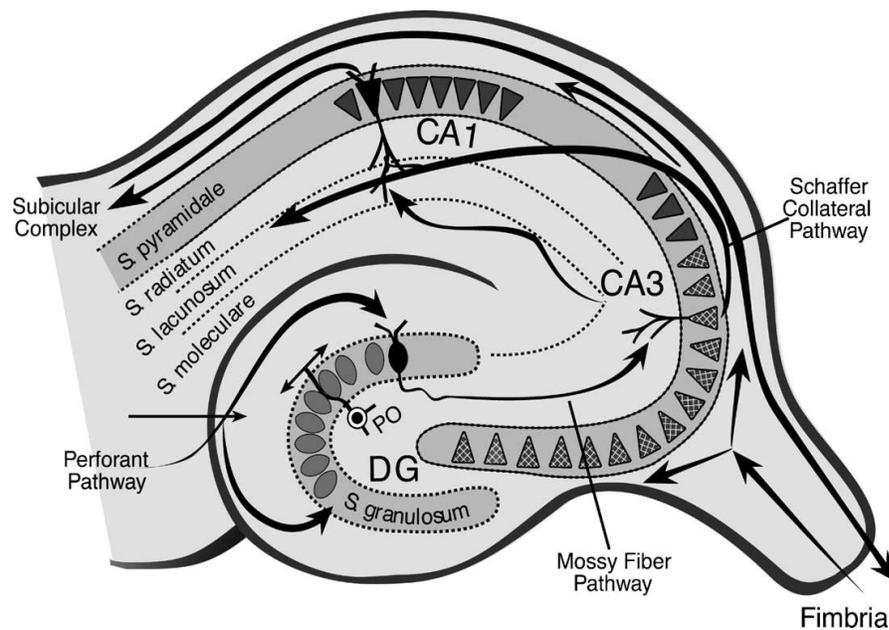


Figura 2: Esquema representando as regiões do hipocampo CA1-CA3 e Giro Denteado (DG) e suas principais projeções (HARRY & D'HELLEN COURT, 2003).

Experimentos em humanos e animais mostram que algumas regiões do cérebro adulto, têm a capacidade de mudar a estrutura e conseqüentemente a função em resposta a vários estímulos (SCHALLERT *et al.*, 2000). Esta reorganização é freqüentemente referida como plasticidade (WARD, 2005). Os mecanismos neuroplásticos podem ser disparados por vários estímulos naturais (sendo o exercício um desses estímulos) ou artificiais, os quais podem surgir em ambientes externos ou internos e podem diferir tanto qualitativamente quanto quantitativamente. Os efeitos da plasticidade podem levar a mudanças positivas ou negativas (plasticidade evolucionária), após curto período de exposição (plasticidade reativa), após longo período ou estímulos contínuos (plasticidade adaptacional) ou durante recuperação funcional ou estrutural de danos nos circuitos neuronais (plasticidade recuperacional) (TROJAN & POKORNY, 1999). A atividade física voluntária e o exercício forçado podem influenciar favoravelmente a plasticidade cerebral pela facilitação de processos neurogeradores, neuroadaptativos e neuroprotetores (DISHMAN, 2006).

Vários estudos sugerem que o exercício físico pode afetar a neuroquímica hipocampal (FORDYCE & WEHNER, 1993), a atividade neuronal (VISSING *et al.*, 1996), a marcação de fator trófico (NEEPER *et al.*, 1996), sobrevivência e proliferação de células granulares (VAN PRAAG *et al.*, 1999). O exercício também aumenta a manutenção neurotrófica e a neurogênese, as quais poderiam contribuir para bloquear os efeitos do estresse e envelhecimento e produzir efeitos antidepressivos (DUMAN, 2005).

Embora os dados acima sugiram que o hipocampo é acionado durante o exercício aeróbico, pouca atenção tem sido dada às mudanças cerebrais induzidas por diferentes tipos atividade física (ARIDA, 2004). Hollmann (2000) demonstra que durante o esforço físico, existe um significativo aumento no suprimento sanguíneo regional no cérebro quando examinados em pessoas saudáveis. Este aumento pode ser importante para uma aceleração no transporte de substâncias que são crescentemente produzidas nos neurônios durante o exercício dinâmico.

A neurogênese no sistema nervoso central (SNC) de adultos tem sido descrita em várias espécies, inclusive a humana. Estudos demonstram que fatores ambientais influenciam a proliferação de células na região do hipocampo. Nestas espécies, existem regiões onde se localizam células progenitoras mitoticamente ativas capazes de gerar novos neurônios na fase adulta. Essas regiões incluem os ventrículos, mais precisamente a zona subventricular dos ventrículos laterais (ZSV) e a formação hipocampal, especificamente a zona subgranular do giro

dentado (ZSG), sendo esta última o ponto de encontro da camada interna de células granulares do giro dentado com o hilo (SCORZA *et al.*, 2005).

Inúmeros estudos em animais têm mostrado o que o exercício físico induz neurogênese hipocampal (VAN PRAAG *et al.*, 1999; EHNINGER & KEMPERMAN, 2003). As moléculas protéicas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a neurotrofina-3 (NT-3) são membros da família das neurotrofinas encontradas em muitas áreas do cérebro e medula espinal (DREYFUS *et al.*, 1999; FRIEDMAN *et al.*, 1998). A atividade voluntária em roda aumenta o RNAm do BDNF no hipocampo, cerebelo e medula espinal de ratos (NEEPER *et al.*, 1996; GÓMEZ-PINILLA *et al.*, 2001). O BDNF hipocampal é altamente regulado pela atividade física e esta neurotrofina pode estar envolvida na neuroplasticidade induzida pelo exercício físico (JOHNSON & MITCHELL, 2003). Alguns protocolos de atividade física voluntária na roda baseiam-se na utilização de roda equipada com um contador de distância eletrônico (VAN PRAAG *et al.*, 1999) ou contador eletrônico de voltas que depois as multiplicam pela circunferência da roda (FEDIUC *et al.*, 2006).

Dados substanciais implicam vias comuns envolvendo a ação de neurotransmissores através de fatores neurotróficos para regular as células tronco neurais (atuando na neurogênese). Esta trajetória de fator neurotrófico mediada por neurotransmissores pode ser alterada por fatores ambientais extrínsecos incluindo o ambiente enriquecido, exercício físico, estresse e abuso de drogas (ingestão de álcool, opióide, metanfetamina). A serotonina (5-HT), o glutamato e o GABA são os principais neurotransmissores que atuam na neurogênese. A interação através de fatores neurotróficos e desses neurotransmissores com fatores extrínsecos, afetam a neurogênese, podendo estimular ou inibi-la (POWROZEK *et al.*, 2004).

A utilização de proteínas ligantes de cálcio como marcadores neuronais, tem sido bem difundida devido as suas diversas propriedades e funções em todo SNC. As proteínas carrreadoras de cálcio são conhecidas por serem expressas por diferentes grupos de interneurônios hipocampais (XU *et al.*, 2007). Estes interneurônios atuam na sinalização pré-sináptica de cálcio que desenvolve um papel crucial na plasticidade da transmissão sináptica em curto prazo (MULLER *et al.*, 2007). O cálcio exerce seu efeito em parte via interações com uma variedade de proteínas carrreadoras de cálcio.

Estudo recente mostrou que o exercício forçado e voluntário provocou alterações na expressão da parvalbumina nas regiões de CA1, CA3 e giro dentado (ARIDA *et al.*, 2004). Em

estudo subsequente, as alterações na expressão da parvalbumina no giro denteado foram também observadas em animais treinados com epilepsia (ARIDA *et al.*, 2007). Uma vez que as proteínas tamponadoras de cálcio vêm sendo utilizadas para estudar alterações neuronais fisiológicas e patológicas, a parvalbumina pode ser um marcador útil para estudar as alterações plásticas em resposta ao exercício físico na formação hipocampal.

1.2 HORMÔNIOS ESTERÓIDES E SNC

Hormônios são substâncias químicas secretadas e produzidas por glândulas específicas, liberadas e transportadas na corrente sanguínea, que ativam inibem ou modulam a atividade de células e órgãos alvos. Os hormônios esteróides são derivados do colesterol e atuam mais especificamente no controle do metabolismo, sistema imune e sexual (ARLT, 2006; ARVARY & POPE, 2000; BOND *et al.*, 1995).

As glândulas adrenais e os ovários representam as principais fontes de androgênios (hormônios sexuais) em mulheres e as glândulas adrenais e os testículos nos homens. O esteróide adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) representa o precursor crucial da biosíntese dos esteróides sexuais testosterona e o estradiol. Entretanto, ele próprio possui fraca ação androgênica. Os precursores principais da testosterona são a pregnolona, progesterona e hidroxiprogesterona. (ARLT, 2006).

Esses androgênicos (hormônios esteróides sexuais) parecem ter funções na diferenciação sexual do SNC no período embrionário e interferem na conduta sexual masculina e agressividade. O processo de diferenciação sexual cerebral não está totalmente esclarecido, mas parece ser importante a aromatização da testosterona em estrogênios em nível cerebral. A aromatase está presente em áreas cerebrais como o hipotálamo, área pré-óptica e no sistema límbico, estruturas envolvidas no controle das funções reprodutivas (SILVA, 2006).

Os hormônios esteróides, como já mencionado antes, são responsáveis por várias funções fisiológicas, sendo suas principais o desenvolvimento sexual e crescimento dos tecidos (em especial o muscular esquelético) (OZAWA, 2005). Por esse motivo, muitas pessoas no mundo acabam aderindo ao uso de esteróides anabólicos androgênicos (EAA), que são análogos

sintéticos da testosterona originalmente desenvolvidos para propósitos clínicos, mas também tem sido predominantemente tomadas como drogas abusivas. O abuso dos EAA é associado com efeitos adversos nas funções reprodutiva, cardíaca e do fígado, assim como sintomas fisiológicos, incluindo mudanças na ansiedade e agressão (YANG *et al.*, 2002). Entretanto, suas atuações não param por aí, elas se prolongam até os principais órgãos, como o cérebro. O cérebro é considerado um órgão alvo importante para estes hormônios esteróides que são secretados por alguns órgãos periféricos como o córtex adrenal, testículos e ovário. Em outras palavras, estes órgãos periféricos controlam o sistema nervoso central. Hormônios esteróides influenciam o desenvolvimento cerebral, reprodução, diferenciação sexual, cognição, memória, comportamento, entre outros. Estes efeitos são mediados por receptores de hormônios esteróides, os quais regulam diretamente a expressão de genes (OZAWA, 2005).

Os principais receptores de hormônios esteróides que atuam na mediação dos efeitos acima citados incluem, os receptores de glucocorticóides, receptores mineralocorticóides, receptores de estrogênio, receptores de progesterona e receptores de androgênios. Hormônios esteróides, quando mediados por seus receptores, desenvolvem um papel crucial no desenvolvimento neuronal e plasticidade em vertebrados (KAWATA *et al.*, 1998; OZAWA, 2005).

No cérebro, o hipocampo e o hipotálamo são as principais regiões de atuação dos hormônios esteróides (KAWATA *et al.*, 1998). A regulação neuroendócrina é uma importante função que ocorre nestas áreas. Muitos neurônios, os quais possuem função neuroendócrina, exibem a expressão de receptores esteróides, indicando que numerosos neurônios são grandemente regulados por hormônios esteróides (KAWATA *et al.*, 1998).

O estrogênio (um hormônio esteróide sexual feminino) age nas características sexuais femininas e na regulação do ciclo menstrual. Baixos níveis desse hormônio influenciam no envelhecimento cerebral, particularmente em mulheres pós-menopausa. A reposição hormonal após a menopausa parece reduzir o declínio cognitivo relacionado com o envelhecimento e retarda o aparecimento de Alzheimer em humanos (GARCIA-SEGURA *et al.*, 2001). Entretanto, recentes evidências sugerem que em longo prazo a terapia crônica com estrogênio poderia exacerbar os prejuízos na memória devido a uma neuroinformação elevada e/ou a uma redução na eficácia dos receptores de estrogênio. Outro fato levantado seriam danos irreversíveis nas

células do hipotálamo afetando negativamente as células microgлияis, que são importantes na regulação de resposta do sistema imune (ERICKSON *et al.*, 2007).

Os esteróides podem mudar rapidamente a excitabilidade neuronal por afetarem canais iônicos e ativarem receptores acoplados a proteína-G, incluindo o receptor do GABA_A, da glicina, do AMPA, do kainato, do NMDA, colinérgico nicotínico e da 5-hidroxitriptamina (RUPPRECHT & HOLSBOER, 1999). Os esteróides são sintetizados em órgãos endócrinos e no sistema nervoso, neste último sob o termo de “neuroesteróide” (SAALMANN *et al.*, 2007). A produção de esteróides pelas glândulas adrenais e reprodutivas é regulada pela liberação do hormônio gonadotrofina e corticotrofina no hipotálamo, e hormônios luteinizantes e adrenocorticotrópico na pituitária (GENAZZANI *et al.*, 1998), enquanto que os níveis de neuroesteróides podem ser localmente regulados pela síntese referida anteriormente (órgãos endócrinos) ou da circulação de precursores dentro do cérebro (PURDY *et al.*, 1991; CORPECHOT *et al.*, 1993).

Entre todos os hormônios esteróides, a ênfase neste estudo, será dada a testosterona. A testosterona possui um papel chave no homem adulto como a estimulação sexual, processos de construção dos tecidos (síntese protéica) e comportamentais (COPELAND *et al.*, 2000).

A deficiência de testosterona é uma ocorrência comum em homens com insuficiência cardíaca crônica e pode justificar as características do avanço da doença, incluindo redução da massa muscular esquelética e fadiga. A terapia de testosterona tem mostrado também redução nos níveis circulantes de marcadores inflamatórios em pacientes com doença arterial coronária estabelecida e deficiência de testosterona (SAXTON *et al.*, 2006).

Segundo Beauchet (2006), níveis de testosterona decrescem com o envelhecimento em homens. Entre as idades de 30 e 80 anos, o índice de testosterona livre diminui em torno de 50% em homens. Além disso, aproximadamente 1 em cada 10 homens abaixo de 50 anos de idade, apresentam níveis hipogônadais de testosterona, podendo aumentar para 1 em cada 5 com idade entre 50 a 60 anos. Baixos níveis de testosterona endógena em homens maduros saudáveis podem ser associados com baixo rendimento em pelo menos alguns testes de cognição. Estudos indicam que a suplementação de testosterona pode ter efeitos positivos moderados no domínio seletivo cognitivo em homens maduros (BEAUCHET, 2006).

1.3 HORMÔNIOS, EXERCÍCIO E SNC

O abuso dos EAA produz alterações comportamentais que incluem irritabilidade, agressão e sensibilidade de humor (POPE & KATZ, 1994; THIBLIN *et al.*, 1997). Alguns sintomas depressivos são comuns após a descontinuidade no abuso de esteróides anabolizantes (POPE & KATZ, 1994). Estes EAA são compostos sintéticos que têm ações anabólicas (síntese protéica) e androgênica (masculinização) no corpo. O consumo de EAA em doses 10-100X acima da dose terapêutica, com o objetivo de aumento de massa muscular e força física têm sido observados em atletas. Entretanto, somente alguns estudos têm analisado a influência de altas doses de EAA no cérebro (CLARK *et al.*, 1995).

Mais recentemente, foi mostrado que o EAA 17 α -alcanato, assim como o 19-noratestosterona e a nandrolona, pode induzir de forma rápida e reversível a modulação da subunidade específica dos receptores GABA_A (do hipotálamo) (YANG *et al.*, 2002). Em estudo com tratamento de um “coquetel” de EAAs por 7 dias foi observado um aumento nos níveis de glucocorticóides no hipocampo de ratos. Estes autores propõem que os EAAs podem agir no cérebro, ao menos em parte, via ações nos receptores de glucocorticóides neurais. Kindlundh *et al.* (2003) observaram que a administração crônica do esteróide anabolizante androgênico decanoato de nandrolona, em diferentes doses, modificou a ação dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1b} e 5-HT₂ em várias regiões cerebrais de ratos (diminuindo sua regulação, favorecendo assim alterações de comportamento). As regiões cerebrais envolvidas têm sido implicadas em alterações comportamentais relatadas pelos usuários de EAA tais como agressão, ansiedade, psicose, euforia, anorexia reversa e depressão.

A participação de hormônios esteróides na cognição e na saúde cerebral já está bem evidente na literatura. Ambos possuem mecanismos de ação bem similares, agindo no aumento da produção de fatores de crescimento neurotróficos, aumento da vascularização e na modulação de marcadores bioquímicos associados com neuroproteção, sugerindo aumentos nestas funções quando agem em conjunto (ERICKSON *et al.*, 2007; WOOD, 2004).

A nandrolona, um dos EAA mais utilizado em associação com o treinamento físico, provoca estímulos cerebrais que aumentam a síntese protéica, eritropoiese, mineralização óssea, na propagação do potencial de ação e processos de memória (JOUAAA & LÉOTY, 2001).

Este esteróide junto com a atividade física provoca maior velocidade de contração nas musculaturas esqueléticas, tanto em músculos de fibras brancas (contração rápida) quanto em músculos de fibras vermelhas (contração lenta), tudo isso sem afetar o tempo de relaxamento, ou seja, sem tenha que haver um tempo maior de recuperação da musculatura para que a contração continue mais rápida (JOUAAA *et al.*, 2002). Essa maior velocidade na contração muscular se deve a dois fatos: o exercício por treinabilidade melhora a contração muscular, por afetar mecanismos que aumentam a propagação do potencial de ação; o outro fato é que a nandrolona também atua no SNC estimulando o sistema dopaminérgico (aumentando a excitabilidade), inibe o sistema serotoninérgico (diminui o relaxamento) e aumenta o influxo de cálcio intracelular (também tornando a célula mais excitável). Com contrações mais rápidas e mais fortes vários atletas acabam por fazer um uso indiscriminado de esteróides. Todos estes processos excitam o SNC provocando alterações comportamentais (JOUAAA & LÉOTY, 2001; JOUAAA *et al.*, 2002; kindlundh *et al.*, 2001 e 2003)

Apesar de existirem vários relatos sobre alterações no SNC induzidas pelos esteróides, sua ação ainda é pouco conhecida. Contudo, o uso de hormônios suplementares em quantidades muito acima das dosagens terapêuticas pode alterar processos plásticos na região do hipocampo.

2 OBJETIVO

Determinar as possíveis alterações da expressão de parvalbumina na formação hipocampal de ratos submetidos ao exercício físico forçado aeróbio e aplicação de Decanoato de Nandrolona.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados para o estudo ratos albinos da raça Wistar, machos, com idade de 6 meses provenientes do biotério central da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC). Os animais ficaram alojados em grupo de até 4 ratos, em gaiolas apropriadas, onde tiveram livre acesso à água e comida. As condições do biotério obedeceram a um ciclo claro-escuro de 12 horas (claro: 07:00-19:00), sendo a temperatura ambiente mantida constante entre 21 e 22 °C. Os animais foram divididos em 4 grupos: esteróide (N=6), esteróide/exercício físico (N=6), exercício físico (N=6) e controle (N=6). O protocolo experimental obteve aprovação da Comissão de Ética em Manipulação e Experimentação Animal (CEMEA) da UMC.

3.2 PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO

O programa de treinamento físico foi realizado em esteira rolante. Para determinar uma medida de treinabilidade nos animais, uma escala de desempenho na esteira de 1 a 5, classificada por Dishman e col. (1998), foi realizada: 1= o animal se recusa a correr, 2= corrida sem constância (corre e para ou corre em direção errada), 3= corrida regular, 4= corrida boa (ocasionalmente corre na parte de trás da esteira), 5= corrida excelente (corre permanentemente na parte da frente da esteira). Os animais com uma classificação média de 3 ou mais foram incluídos nos grupos de exercício físico. Este procedimento foi usado para excluir possíveis níveis diferentes de estresse entre os animais. Os animais foram familiarizados com a esteira rolante por 3 dias durante 10 min/dia. O programa de exercício aeróbio consistiu de 7 sessões consecutivas em esteira rolante (1 sessão/dia) com intensidade do exercício (60%VO₂max) de acordo com parâmetros prévios utilizados em estudo anterior (Arida e col. 1999). Cada sessão de

exercício iniciou-se com um aquecimento de 5 min a 12-15 m/min. O tempo e a velocidade de corrida foram aumentados gradativamente durante os dias subseqüentes.

3.3 APLICAÇÃO DAS DROGAS

Os animais receberam doses diárias de esteróides de 5mg/dia. (dosagem estimada por uma média das doses utilizadas em ratos na literatura, WILLIANSON & YOUNG, 1992; KINDLUNDH *et al.*, 2001; CUNHA *et al.*, 2005) e considerada como uma quantidade semelhante às doses de abuso usadas por humanos praticantes de atividades físicas, ou seja, acima da dosagem terapêutica (25-50mg a cada 3 semanas - BAUME *et al.*, 2004).

Os grupos que foram submetidos a administração da droga (s.c.), (Decanoato de Nandrolona) foram: o grupo esteróide e o esteróide/exercício físico forçado. Os grupos controle e exercício físico forçado receberam aplicações s.c. de solução salina (a 0,01%).

3.4 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Os animais foram anestesiados com tiopental sódico 40mg/kg (i.p.) e submetidos à perfusão transcardíaca com tampão fosfato salina (PBS pH 7,4) contendo heparina. A seguir, essa solução foi substituída por paraformaldeído 4% em PBS. Os cérebros foram removidos imediatamente e deixados por 4 horas na solução fixadora de paraformaldeído 4% e depois foram colocados em uma solução sacarose 30% em PBS a 4°C. Após 48 horas, esses cérebros foram cortados num vibratomo (LEICA) em fatias de 40µm. Para a análise imunohistoquímica, as fatias foram embebidas em solução de peróxido de hidrogênio 0,1% por 30 minutos, para o bloqueio da atividade das peroxidases endógenas do tecido, que seriam responsáveis por uma marcação inespecífica. Em seguida, as fatias foram lavadas em Tris HCL e TRITON X-100 10%, objetivando-se a permeabilização celular. Posteriormente, as fatias foram incubadas em solução de soro albumina 0,1% durante 90 minutos à temperatura ambiente, a fim de evitar reações

inespecíficas. Em continuidade, os cortes foram incubados em solução contendo o anticorpo primário anti-Parvalbumina na diluição adequada à temperatura de 4°C ao longo da noite. Em seguida, as fatias foram colocadas na solução contendo o anticorpo secundário biotilado, na diluição de 1:200 por um período de 90 minutos á temperatura ambiente, permitindo a ligação do anticorpo secundário ao primário. Posteriormente as fatias foram colocadas em uma solução do kit ABC por 90 minutos e depois foram reveladas com diaminobenzidina (DAB) 0,06% em Tris-HCl 0,05M pH 7,4 e peróxido de hidrogênio 1µl/ml. O DAB é um substrato cromógeno da enzima peroxidase, que confere ao sítio onde se encontra o complexo estreptavidina-peroxidase uma cor castanho-amarelada ao sofrer a ação dessa enzima, permitindo a visualização da imunomarcação. Por fim as fatias foram montadas, desidratadas, diafenizadas e cobertas com lâminulas, usando-se Entellam (MERK).

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Após esses procedimentos, foi realizada nas lâminas uma análise quantitativa e quantitativa em microscópio óptico e captura das imagens. A análise quantitativa foi realizada para as fibras do hilo do giro denteado usando um programa de imagem (image tool-UTHSCSA). Este programa proporciona calcular a densidade de fibras nas áreas estabelecidas, através da porcentagem de fibras, utilizando um contraste numa escala de cinza, que é regulada manualmente por quem está avaliando as imagens, em cima dessa regulação que o software executa os cálculos necessários. Utilizou-se ampliação de 200x em CA1, CA3 e giro dentado, e 400x para o hilo do giro dentado. Para cada parâmetro da análise estatística, foi usado o ANOVA (análise de variância) e após o teste de Tukey.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE QUALITATIVA

A análise qualitativa da expressão da parvalbumina na formação hipocampal mostrou um aumento da expressão de células imunorreativas a parvalbumina no hilo do giro denteado e de fibras no *stratum radiatum* no hilo do giro denteado (figura 3) dos grupos exercício/esteróide e esteróide quando comparadas com os grupos exercício e controle na mesma região (figura 3). Entretanto, não foi verificada alteração da expressão de parvalbumina na região de CA1 e CA3, como mostram as figuras 4 e 5.

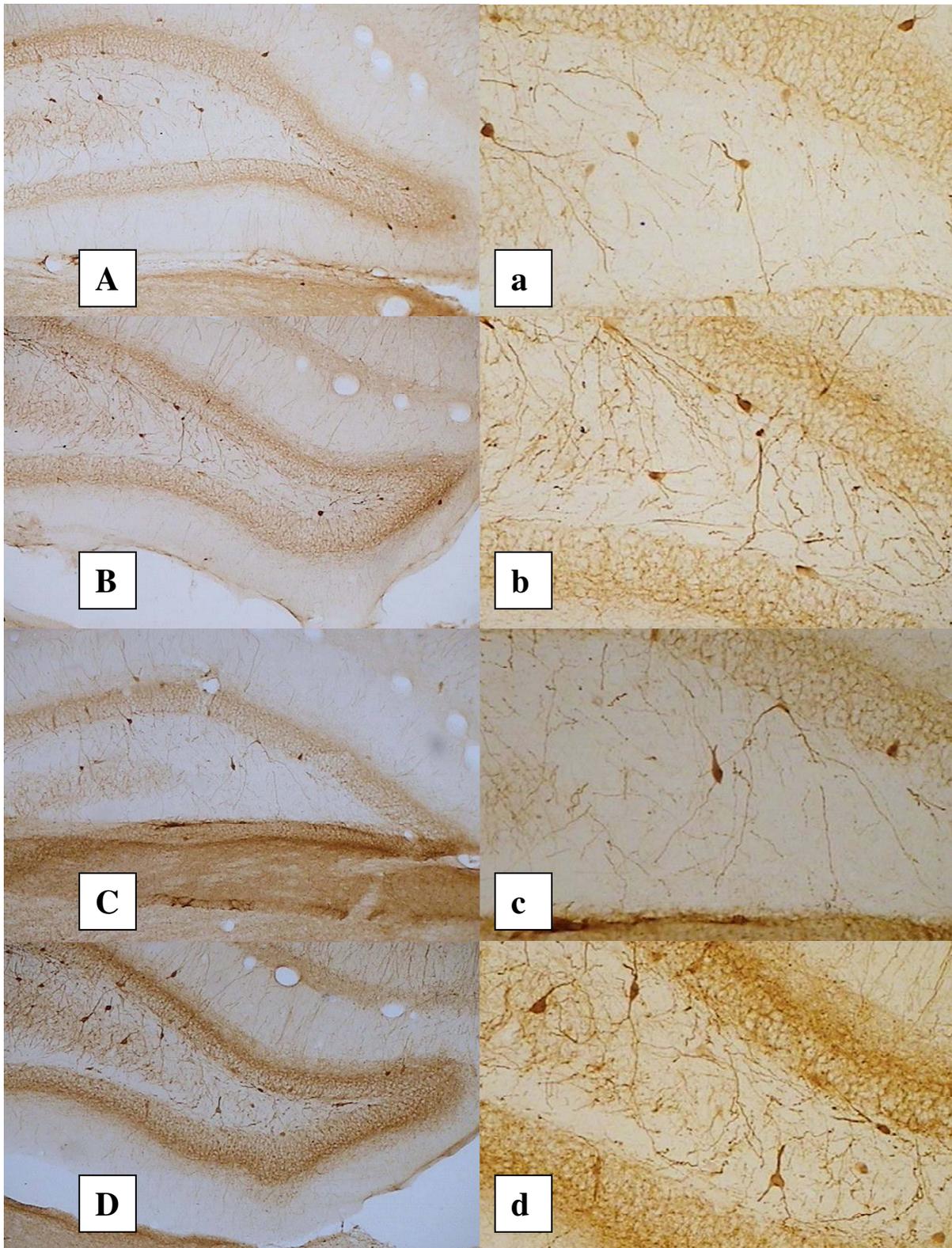


Figura 3: Fotomicrografias de células imunorreativas a parvalbumina e fibras na região do hilo do giro denteado. Animais controle (A-a), esteróide (B-b), exercício (C-c) e exercício/esteróide (D-d). (N=6). Aumento de 200 X em A,B, C e D. Aumento de 400 X em a,b,c e d.

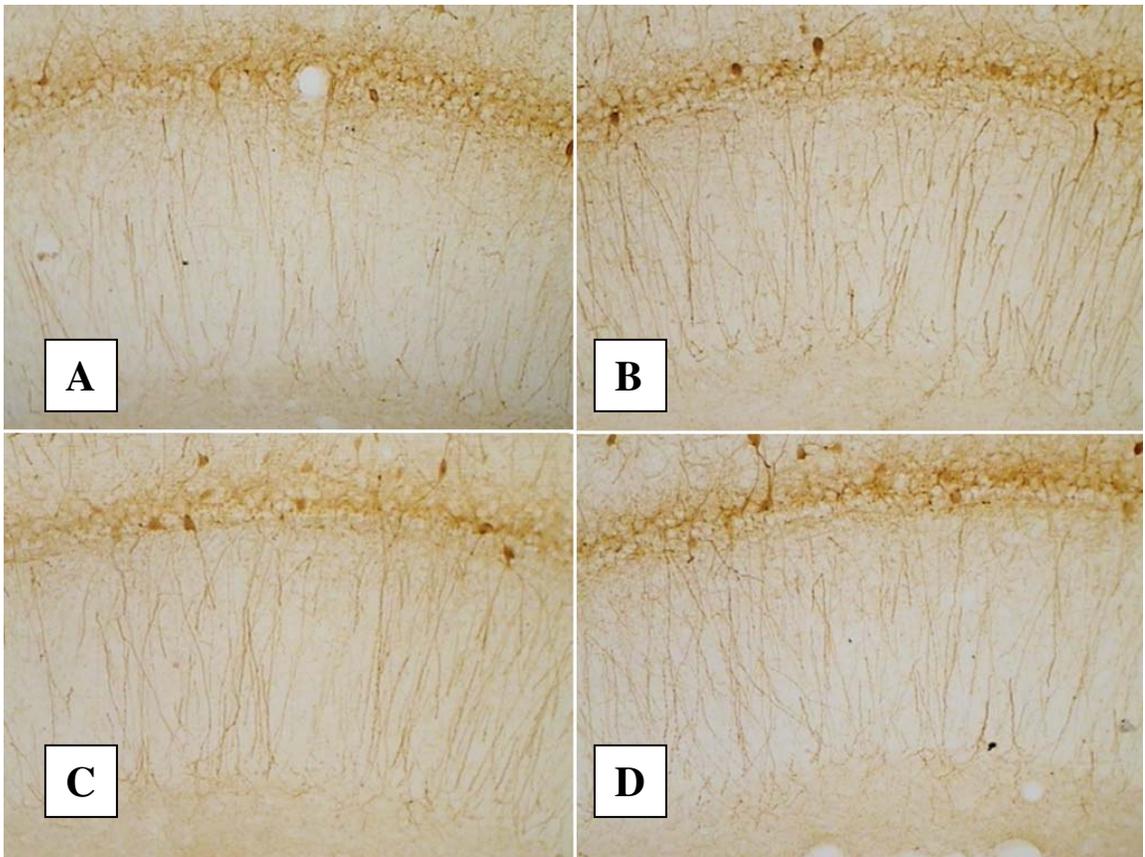


Figura 4: Fotomicrografias de células imunorreativas a parvalbumina e fibras na região de CA1. Animais controle (A), esteróide (B), exercício (C) e exercício/esteróide (D). (N=6). Aumento de 400x em A, B, C e D.

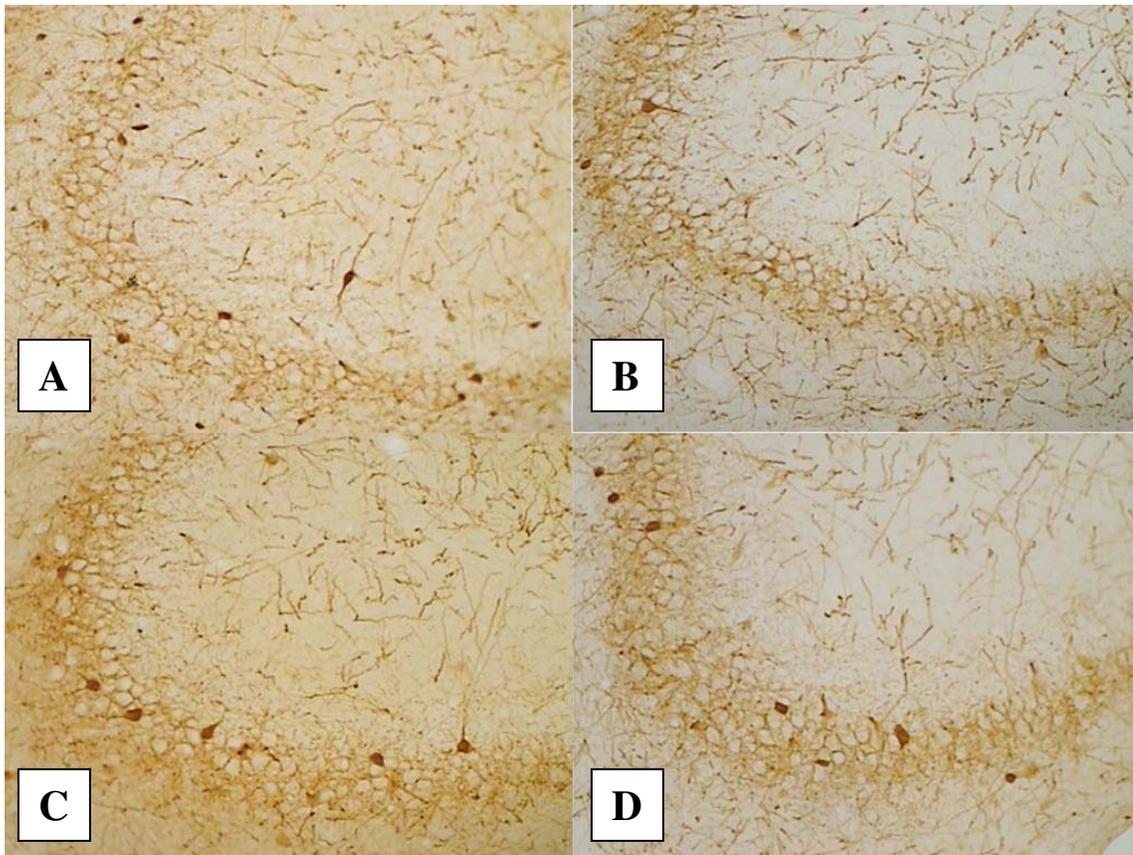


Figura 5: Fotomicrografias de células imunorreativas a parvalbumina e fibras na região de CA3. Animais controle (A), esteróide (B), exercício (C) e exercício/esteróide (D). (N=6). Aumento de 400x em A, B, C e D.

4.2 ANÁLISE QUANTITATIVA

Foi observado um aumento significativo ($p < 0,05$) na marcação de fibras de células parvalbumina-positivas na região do hilo do giro denteado nos animais do grupo exercício/esteróide, do grupo esteróide e do grupo exercício quando comparados com os animais do grupo controle. Não foram observadas alterações significativas entre os grupos exercício/esteróide, esteróide e exercício (figura 6).

Na análise quantitativa não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$) na expressão de parvalbumina entre os grupos nas regiões de CA1 e CA3 (figuras 7 e 8).

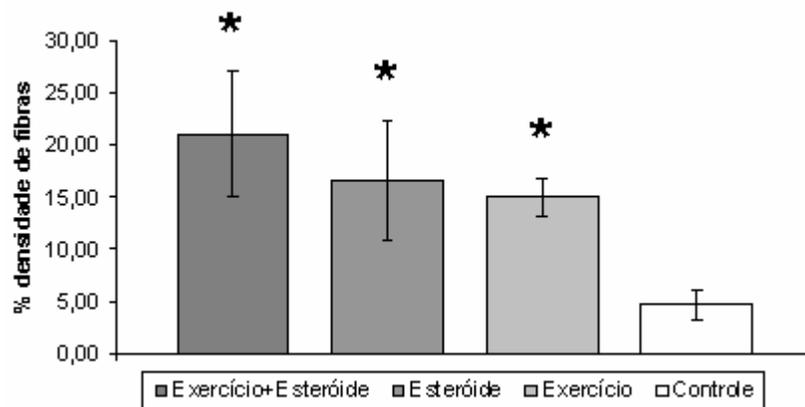


Figura 6: Valores de média e desvio padrão da densidade de fibras de células parvalbumina-positivas na região do hilo do giro denteado dos grupos exercício/esteróide, esteróide, exercício e controle. (N=6).

*Diferença estatisticamente significante entre o grupo exercício/esteróide e o grupo controle ($p < 0,01$).

*Diferença estatisticamente significante entre o grupo esteróide e o grupo controle ($p < 0,01$).

*Diferença estatisticamente significante entre o grupo exercício e o grupo controle ($p < 0,01$). (ANOVA)

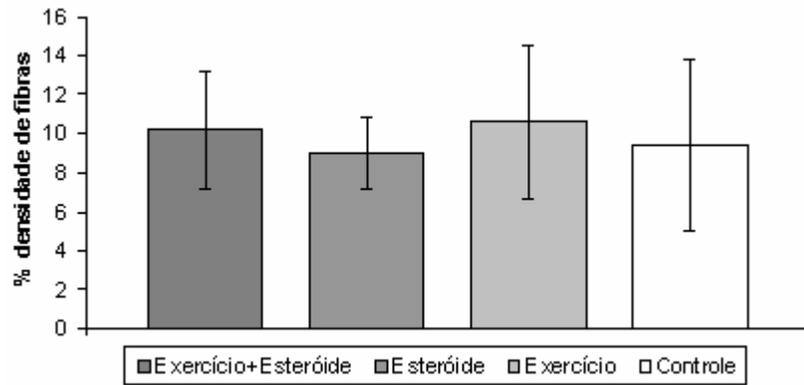


Figura 7: Valores de média e desvio padrão da densidade de fibras de células parvalbumina-positivas na região de CA1 dos grupos exercício/esteróide, esteróide, exercício e controle. (N=6). (ANOVA)

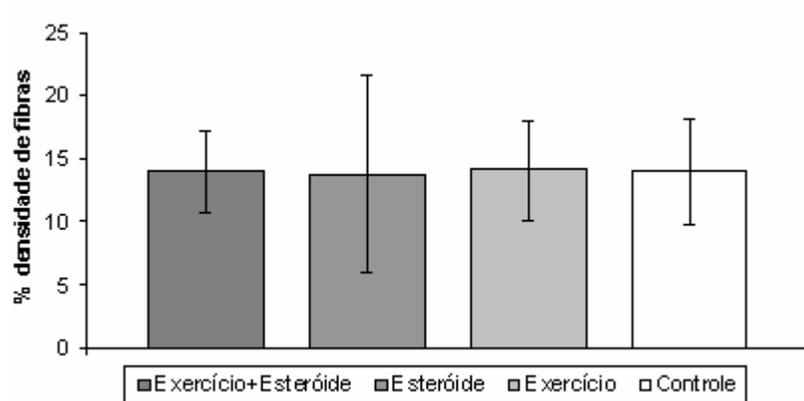


Figura 8: Valores de média e desvio padrão da densidade de fibras de células parvalbumina-positivas na região de CA3 dos grupos exercício/esteróide, esteróide, exercício e controle. (N=6). (ANOVA)

5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstra que a aplicação de nandrolona, com ou sem associação ao exercício físico forçado (moderado) em esteira, provoca aumento na expressão de células e fibras imunorreativas a parvalbumina na região do hilo do giro dentado do hipocampo.

Muitos trabalhos já documentaram alterações na região do hipocampo induzidas pelo exercício físico. Têm sido observada tanto no exercício forçado quanto no exercício voluntário, neurogênese, proliferação celular, aumento da expressão do gene BDNF (VAN PRAAG *et al.*, 1999; COTMAN & BERCHTOLD, 2002; COTMAN & ENGESSER-CESAR, 2002) e neuroplasticidade relacionada a proteínas ligantes de cálcio como a parvalbumina (ARIDA *et al.*, 2004). As alterações plásticas ocorridas pelo exercício físico podem promover uma melhora nos processos de aprendizagem e memória associadas com a neurogênese na região do hipocampo (HOLMES *et al.*, 2004; VAN PRAAG *et al.*, 1999). Estas alterações poderiam também atuar como mecanismos de neuroproteção cerebral (COTMAN & ENGESSER-CESAR, 2002), aumento na eficácia sináptica (VAYNMAN *et al.*, 2006) e proliferação celular no giro dentado (VAN PRAAG *et al.*, 1999).

A proliferação celular na zona subgranular do giro denteado pode representar um papel crucial no processo de aprendizagem. Vários estudos têm mostrado que o exercício físico induz neurogênese e conseqüentemente um aumento na potenciação de longo-prazo (LTP), de fatores neurotróficos como o BDNF, a liberação de alguns neurotransmissores e alguns hormônios (estrogênio e IGF-1) que melhoram de forma significativa a atenção e memória (COTMAN & BERCHTOLD, 2002). Neste sentido, Arida & col. (2004) observaram um aumento significativo da expressão de fibras e células de parvalbumina na região do hilo do giro denteado quando comparado com o grupo controle, utilizando o mesmo protocolo de exercício adotado neste trabalho. Estes achados foram confirmados no nosso estudo, demonstrando que o aumento da parvalbumina também pode ser modulado pelo exercício físico.

Nosso estudo mostrou que o tratamento com nandrolona também foi capaz de promover plasticidade hipocampal. A associação da nandrolona com o exercício físico provocou um maior aumento no número de fibras de células parvalbumina-positivas na região do hilo do giro denteado nos animais do grupo exercício/esteróide em relação ao grupo exercício. Alguns estudos

têm demonstrado processos plásticos no hipocampo induzidos pela nandrolona. Por exemplo, Tirassa & col. (1997), verificaram que a nandrolona e a testosterona causaram aumento nos níveis de NGF (Nerve Growth Factor) no hipocampo e diminuição no hipotálamo. Sabe-se que o NGF atua na manutenção e regulação de funções comportamentais, incluindo memória, aprendizagem e comportamento defensivo. Isto justificaria o uso de nandrolona como terapia de reposição de testosterona em homens hipogônadais, tendo como consequência melhora na cognição desses indivíduos (BEAUCHET, 2006). Hajszan *et al.* (2007), mostraram que os hormônios esteróides exercem função neuroprotetora e melhora na cognição, estando associados com a neurogênese e remodelamento sináptico na região do hilo do giro denteado.

Sabe-se que a nandrolona aumenta o influxo de cálcio nas células musculares melhorando a velocidade de contração dos músculos. Estudos mostram que o mesmo mecanismo ocorre nas células neuronais, aumentando assim a estimulação do potencial de ação (JOURNAA & LÉOTY, 2001). Essa estimulação poderia desencadear uma maior liberação do neurotransmissor glutamato, o qual em níveis mais elevados pode aumentar ainda mais o cálcio intracelular levando a excitotoxicidade, ocasionando morte neuronal (SCORZA *et al.*, 2005).

Os mecanismos, que supostamente, poderiam desencadear este processo se devem ao fato do esteróide (nandrolona) agir diretamente no sistema dopaminérgico, através da via mesolímbica (KINDLUNDH *et al.*, 2001). O sistema mesolímbico de dopamina é um circuito cerebral essencial para motivação e recompensa (KOOB *et al.*, 1997). A dopamina é liberada no núcleo accumbens dos neurônios da área tegmental ventral durante recompensas naturais, tais como sexo e alimentação (HYMAN *et al.*, 2001). Drogas que são usadas de forma abusivas agem no sistema mesolímbico de dopamina aumentando a liberação de dopamina (como anfetaminas e opióides) ou reduzindo a reutilização de dopamina no núcleo accumbens (como a cocaína). A liberação de dopamina dos neurônios da área tegmental ventral e dos receptores dopamínicos no núcleo accumbens são cruciais para estes efeitos (WOOD, 2004). Os esteróides atuam no sistema de recompensa (relacionado com sensações de prazer) que está, também, envolvido com comportamentos agressivos (LE GREVE'S *et al.*, 1997). Além disso, a nandrolona aumenta os níveis de beta-endorfina na área tegmental ventral, sugerindo sua influência no mecanismo de recompensa e suportando a hipótese de que os esteróides podem causar dependência psicológica (JOHANSSON *et al.*, 1997).

Até o momento, a melhor hipótese para a participação da nandrolona na maior expressão de parvalbumina na região do hilo do giro dentado, principalmente em associação com o exercício físico, é o possível fator neuroprotetor da parvalbumina no hipocampo contra um influxo exagerado de cálcio (ARIDA *et al.*, 2004; ARIDA *et al.*, 2007). Os achados observados em estudos citados anteriormente poderiam justificar as alterações no grupo esteróide/exercício físico em nosso estudo.

Embora várias pesquisas tenham mostrado a ação dos esteróides na plasticidade hipocampal, existem poucos trabalhos sobre o assunto. E no que diz respeito ao efeito neurogênico dos andrógenos, as pesquisas são ainda mais escassas e controversas. Enquanto um estudo sugere que a testosterona promove neurogênese em pássaros que cantam (LOUISSAINT *et al.*, 2002), outro estudo mostra que a nandrolona reduz a produção de novas células no giro dentado de ratos, um efeito observado em fêmeas e machos (BRANNVALL *et al.*, 2005). Ainda, este é o primeiro estudo que avalia o efeito da associação de andrógeno com o exercício físico. Em conclusão, embora a ação do esteróide no hipocampo não está bem esclarecida, nosso estudo mostrou que o esteróide potencializou o efeito do exercício no aumento da expressão da parvalbumina nesta região.

REFERÊNCIAS

ABDUL-MONIM, Z.; NEILL, J. C.; REYNOLDS, G. P. Sub-chronic psychotomimetic phencyclidine induces deficits in reversal learning and alterations in parvalbumin-immunoreactive expression in the rat. **J. Psychopharmacol.**, 21(2): 198-205, 2007.

ARIDA, R. M.; SCORZA, C. A.; SCORZA, F. A.; SILVA, S. G.; NAFFAH-MAZZACORATTI, M. G.; CAVALHEIRO, E. A. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, 31(4): 814-822, 2007.

ARIDA, R. M.; SCORZA, C. A.; SILVA, A. V.; SCORZA, F. A.; CAVALHEIRO, E. A. Differential effects of spontaneous forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation. **Neuroscience Letters**, 364: 135-138, 2004.

ARLT, W. Androgen therapy in woman. **European Journal of Endocrinology**, 154: 1-11, 2006.

ARVARY, D.; POPE, H. G. Anabolic-androgenic steroid as a gateway to opioid dependence. **N. Engl. J. Med.**, 342: 1532, 2000.

BAUME, N.; AVOIS, L.; SCHWEIZER, C.; CARDIS, C.; DVORAK, J.; CAUDERAY, M.; MANGIN, P.; SAUGY, M. Nandrolone excretion in trained athletes: interindividual variability in metabolism. **Clinical Chemistry**, 50(2): 355-364, 2004.

BEAUCHET, O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. **European Journal of Endocrinology**, 155: 773-781, 2006.

BOND, A. J.; CHOI, P. Y.; POPE, H. G. Assessment of attentional bias and mood in users and non-users of anabolic androgenic steroids. **Drug Alcohol Depend.**, 73: 241-245, 1995.

BRANNVALL, K.; BOGDANOVIC, N.; KORHONEN, L.; LINDHOLM, D. 19-Nortestosterone influences neural stem cell proliferation and neurogenesis in the rat brain. **Eur. J. Neurosci.**, 21(4): 871-878, 2005.

BRASIL-NETO, J. O hipocampo também “imagina” acontecimentos futuros. Disponível em: <http://www.sadato.hypermart.net/weblog/2007/01/> Acesso em: 14/08/2007.

CLARK, A. S.; MITRE, M. C.; BRINK-JOHNSEN, T. Anabolic-androgenic and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity. **Brain Research**, 679: 64-71, 1995.

COPELAND, J.; PETERS, R.; DILLON, P. Anabolic-androgenic steroid use disorder among a sample of Australian competitive and recreational users. **Drug Alcohol Depend.**, 60: 91-96, 2000.

CORPECHOT, C.; YOUNG, J.; CALVEL, M.; WEHREY, C.; VELTZ, J. N.; TOUYER, G.; MOUREN, M.; PRASAD, V. V.; BANNER, C.; SJOVALL, J.; BAULIEU, E. E.; ROBEL, P. Neurosteroids: 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. **Endocrinology**, 133: 1003–1009, 1993.

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

COTMAN, C. W.; ENGESSER-CESAR, C. Exercise Enhances and Protects Brain Function. **Exerc. Sport Sci. Rev.**, Vol. 30, Nº 2: 75-79, 2002.

CUNHA TS, MOURA MJ, BERNARDES CF, TANNO AP, MARCONDES FK. Vascular sensitivity to phenylephrine in rats submitted to anaerobic training and nandrolone treatment. **Hypertension**, 46(4):1010-1015, 2005.

DISHMAN, R.K.; BERTHOUD, H.R.; BOOTH, F.W.; COTMAN, C.W.; EDGERTON, V.R.; FLESHNER, M.R.; GANDEVIA, S.G.; GOMEZ-PINILLA, F.; GREENWOOD, B.N.; HILLMAN, C.H.; KRAMER, A.F.; LEVIN, B.L.; MORAN, T.H.; RUSSO-NEUSTADT, A.A.; SALAMONE, J.D.; VAN HOOMISSEN, J.D.; WADE, C.E.; YORK, D.A.; ZIGMOND, M. J. Neurobiology of Exercise. **Obesity**, Vol. 14. Nº 3: 345-356, 2006.

DISHMAN, R.K.; ARMSTRONG, R.B.; DELP, M.D.; GRAHAM, R.E. and DUNN, A.L., Open-field behavior is not related to treadmill performance in exercising rats, **Physiol. Behav.**, 43, 541-546, 1988.

DREYFUS, C. F.; DAI, X.; LERCHER, L. D.; RACEY, B. R.; FRIEDMAN, W. J.; BLACK, I. B. Expression of neurotrophins in the adult spinal cord in vivo. **J. Neurosci. Res.**, 56: 1–7, 1999.

DUMAN, R. S. Neurotrophic factors and regulation of mood: rol of exercise, diet and metabolism. **Neurobiol Aging**, 26(1): 88-93, 2005.

EHNINGER, D.; KEMPERMANN, G. Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglial proliferation in the adult murine neocortex. **Cereb. Cortex**, 13: 845– 851, 2003.

ERICKSON, K. I.; COLCOMBEA, S. J.; ELAVSKY, S.; MCAULEY , E.; KOROL, D. L.; SCALF , P. E.; KRAMER, A. F. Interactive effects of fitness and hormone treatment on brain health in postmenopausal women. **Neurobiology of Aging**, 28: 179–185, 2007.

FORDYCE, D. E.; WEHNER, J. M. Physical activity enhances spatial learning performance with in associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. **Brain Res.**, 619: 111-119, 1993.

FRIEDMAN, W. J.; BLACK, I. B.; KAPLAN, D. R. Distribution of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and NT-3 in rats. Since NT-3 may attenuate BDNF signaling neurotrophin-4 /5 in the postnatal rat brain: an immunohistochemical study. **Neuroscience**, 84: 101–114, 1998.

GARCIA-SEGURA, L.M. Neuroprotection by estradiol. **Prog. Neurobiol.**, 63: 29–60, 2001.

GENAZZANI, A. R.; PETRAGLIA, F.; BERNARDI, F.; CASAROSA, E.; SALVESTRONI, C.; TONETTI, A.; NAPPI, R. E.; LUISI, S.; PALUMBO, M.; PURDY, R. H.; LUISI, M. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 83: 2099–2103, 1998.

GOMEZ-PINILLA, F.; YING, Z.; OPAZO, P.; ROY, R. R.; EDGERTON, V. R. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. **Eur. J. Neurosci.**, 13: 1078–1084, 2001.

GRONEMEYER, H. Control of transcription activation by steroid hormone receptors. **FASEB J.**, 6: 2524–2529, 1992.

HARRY, G. J.; D'HELLEN COURT, C. L. Dentate Gyrus: alterations that occur with hippocampal injury. **NeuroToxicology**, 24: 343-356, 2003.

HOLLMANN, W.; STRÜDER, H. K. Brain Function, Mind, Mood, Nutrition, and Physical Exercise. **Nutrition**, 16 Numbers 7/8: 516-519, 2000.

HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. **Nat. Rev. Neurosci.**, 2: 695 –703, 2001.

JOHANSSON, P.; RAY, A.; ZHOU, Q.; HUANG, W.; KARLSSON, K.; NYBERG, F. Anabolic androgenic steroids increase b-endorphin levels in the ventral tegmental area in the male rat brain. **Neuroscience Research**, 27: 185–189, 1997.

JOHNSON, R. A.; MITCHELL, G. S. Exercise-induced changes in hippocampal brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: effects of rat brain. **Brain Research**, 983: 108-114, 2003.

JOUMAA, W. H.; LÉOTY, C. Differential effects of nandrolone decanoate in fast and slow rat skeletal muscles. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 33(3): 397-403, 2001.

KAISER, B. Exercise starts and ends in the brain. **Eur J Appl Physiol**, 90: 411-419, 2003.

KAWATA, M.; YURI, K.; OZAWA, H.; NISHI, M.; ITO, T.; HU, Z.; LU, H.; YOSHIDA, M. Steroid hormones and their receptors in brain. **J. Steroid Biochem. Molec. Biol.**, 65: 1-6, 1998.

KINDLUNDH, A. M. S.; LINDBLÖM, J.; BERGSTRÖM, L.; NYBERG, F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone induces alterations in the density of serotonergic 5HT1 and 5HT2 receptors in the male rat brain. **Neuroscience**, 119: 113-120, 2003.

KINDLUNDH, A. M. S.; LINDBLÖM, J.; BERGSTRÖM, L.; WIKBERG, J. E. S.; NYBERG, F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone decanoate affects the density of dopamine receptors in the male rat brain. **European Journal of Neuroscience**, 13: 291-296, 2001.

KOOB, G. F.; NESTLER, E. J. The neurobiology of drug addiction. **J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.**, 9: 482 –497, 1997.

LE GREVE`S, P.; HUANG, W.; JOHANSSON, P.; THOR`NWALL, M.; ZHOU, Q.; NYBERG, F. Effects of an anabolic-androgenic steroid on the regulation of the NMDA receptor NR1, NR2A and NR2B subunit mRNAs in brain regions of the male rat. **Neuroscience Letters**, 226: 61–64, 1997.

LOUISSAINT, A. J.; RAO, S.; LEVENTHAL, C.; GOLDMAN, S. A. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. **Neuron.**, 34(6): 945–960, 2002.

MULLER, M.; FELMY, F.; SCHWALLER, B.; SCHNEGGENBURGER, R. Parvalbumin is a mobile presynaptic Ca²⁺ buffer in the calyx of held that accelerates the decay of Ca²⁺ and short-term facilitation. **J. Neurosci.**, 27(9): 2261-2271, 2007.

NEEPER, A. S.; GÓMEZ-PINILLA, F.; CHOI, J.; COTMAN, C. W. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. **Brain Res.**, 726: 49-56, 1996.

OSAWA, H. Steroid hormones, their receptors and neuroendocrine system. **J. Nippon Med. Sch.**, 72 (6): 316-325, 2005.

POPE, H. G. JR.; KATZ, D. L. Psychiatric and medical effects of anabolic androgenic steroid use: a controlled study of 160 athletes. **Arch. Gen. Psychiatry**, 51: 375-382, 1994.

POWROZEK, T. A.; SARI, Y.; SINGH, R. P.; ZHOU, F. C. Neurotransmitters and substances of abuse: effects on adult neurogenesis. **Curr. Neurovasc. Res.**, 1(3): 251-260, 2004.

PURDY, R. H.; MORROW, A. L.; MOORE, P. H. JR.; PAUL, S. M. Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 88: 4553–4557, 1991.

RUPPRECHT, R.; HOLSBOER, F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. **Trends Neurosci.**, 22: 410–416, 1999.

SAALMANN, Y. B.; KIRKCALDIE, M. T. K.; WALDRON, S.; CALFORD, M. B. Cellular Distribution of the GABA_A Receptor-Modulating 3 α -Hydroxy, 5 α -Reduced Pregnane Steroids in the Adult Rat Brain. **Journal of Neuroendocrinology**, 19: 272–284, 2007.

SAXTON, J. M.; ZWIERSKA, I.; MATHUR, A.; CHANNER, K. S. Study protocol to the investigate the effects of testosterone therapy as an adjunct to exercise rehabilitation in hypogonadal males with chronic heart failure. **BMC Cardiovascular Disorders**, 6: 46-53, 2006.

SCHALLERT, T.; LEASURE, J. L.; KOLB, B. Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, 20: 1513-1528, 2000.

SCORZA, F. A.; GUERRA, A. B. G.; CAVALHEIRO, E. A.; CALIL, H. M. Neurogenesis and depression: etiology or new illusion? **Rev. Bras. Psiquiatr.**, 27 (3): 249-253, 2005.

SILVA, A. C. J. S. R.; SÁ, M. F. S. Effect sexual steroids on mood and cognition. **Rev. Psiqu. Clín.**, 33 (2): 60-67, 2006.

THIBLIN, I.; KRISTIANSSON, M.; RAJS, J. Anabolic androgenic steroids and behavioural patterns among violent offenders. **J. Forensic. Psych.**, 8: 299-310, 1997.

TIRASSA, P.; THIBLIN, I.; GREN, G.; VIGNETI, E.; ALOE, L.; STENFORS, C. High-dose anabolic androgenic steroids modulate concentrations of nerve growth factor and expression of its low affinity receptor (p75-ngfr) in male rat brain. **Journal of Neuroscience Research**, 47: 198-207, 1997.

TROJAN, S.; POKORNÝ, J. Theoretical aspects of neuroplasticity. **Physiol. Res.**, 48: 87-97, 1999.

VAN PRAAG, H.; KEMPERMANN, G.; GAGE, F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. **Nat. Rev. Neurosci.**, 2: 266-270, 1999.

VISSING, J.; ANDRESEN, M.; DIEMER, N. H. Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, 16: 729-736, 1996.

XU, J. H.; LONG, L.; TANG, Y. C.; HU, H. T.; TANG, F. R. Ca(v)1.2, Ca(v)1.3, and Ca(v)2.1 in the mouse hippocampus during and after pilocarpine-induced status epilepticus. **Hippocampus**, 17(3):235-251, 2007.

WARD, N. S. Neural plasticity and recovery of function. **Progress in Brain Research**, 150: 527-535, 2005.

WEBSTER, M. J.; KNABLE, M. B.; O'GRADY, J. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. **Mol. Psychiatry**, 7: 985-994, 2002.

WILLIAMSON, D.J. & YOUNG, A.H. Psychiatric effects of androgenic and anabolic-androgenic steroid abuse in men: a brief review of the literature. **J. Psychopharmacol**, 6: 20-26, 1992.

WOOD, R. I. Reinforcing aspects of androgens. **Physiology & Behavior**, 83: 279-289, 2004.

WOODRUFF, A. R.; SAH, P. Networks of parvalbumin-positive interneurons in the basolateral amygdala. **J Neurosci.**, 27(3):553-563, 2007.

YANG, P.; JONES, B. L.; HENDRSON, L. P. Mechanisms of anabolic androgenic steroid modulation of $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ GABA_A receptors. **Neuropharmacology**, 43: 619-633, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)