

Efeitos Crônicos do Exercício e da Nandrolona sobre Parâmetros Endócrinos, Metabólicos e Imunológicos, em Ratos

Autores

Silvia Cristina Crepaldi Alves
Claudia Regina Cavaglieri
Rozangela Verlengia
Carlos Alberto da Silva

Apoio Financeiro

Fap

1. Introdução

A administração de esteróides anabólicos em humanos aumenta a síntese protéica e causa hipertrofia da musculatura esquelética, e estas respostas são realçadas quando os esteróides anabólicos são combinados com exercícios de força (TAMAKI *et al.*, 2001).

O crescente número de pesquisas sobre os efeitos dos Esteróides Androgênicos Anabólicos (EAA), demonstra o interesse científico pelo tema. Isso justifica-se não somente pelo abuso no uso dessas substâncias com finalidades estéticas (BAHRKE MS, YESALIS CE, 2004) e de melhora no rendimento (HARTGENS F, KUIPERS H, 2004), mas também pelo seu uso clínico, na terapêutica de diversas doenças, tais como HIV, osteoporose e hipogonadismo (HARTGENS, 2001).

Também são relatados diversos efeitos negativos do uso indiscriminado dos EAA, tais como, hipertensão, retenção hídrica, problemas cardiovasculares, ginecomastia, acnes severas, problemas hepáticos (LINDQVIST *et al.*, 2001), aumento da agressividade e violência (BREUER *et al.*, 2001), aumento na resistência a insulina e redução da tolerância a glicose (MOTTRAM *et al.*, 2000). Nos diferentes estudos existe uma variação nas doses (0,1 a 20 mg/Kg de peso) e nos protocolos de exercícios (KINDLUNDH *et al.*, 2003; LINDBLOM *et al.*, 2003; FARREL *et al.*, 2003; FERRANDÉZ *et al.*, 1996; GEORGIEVA *et al.*, 2004; BENJAMIN *et al.*, 2000; LONG *et al.*, 2000).

2. Objetivos

Os objetivos do presente trabalho foram analisar os efeitos crônicos de diferentes doses do EAA decanoato de nandrolona associado ao exercício, em ratos *Wistar*, sobre a secreção de insulina, o ganho de peso e o limiar de lactato.

3. Desenvolvimento

Foram utilizados ratos *Wistar*, machos adultos jovens fornecidos pelo Biotério da UNIMEP. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas recebendo água e ração *ad libitum*. O peso corpóreo foi medido diariamente. Os protocolos de exercício foram: um programa de treinamento anaeróbio (35 sessões de saltos em água), com sobrecarga (ROGATTO, 2001) e um protocolo de subida em escada de 3 vezes semanais (HORNBERGER; FARRAR, 2004) e 5 vezes semanais. A nandrolona foi injetada por via intramuscular, nas doses de 0,1 e 20,0 mg/dia/kg/3x/semana; em diferentes grupos experimentais. Os animais do grupo Controle receberam injeções de Propileno Glicol, veículo utilizado para solubilizar o DN. No início e no final do treinamento, foram feitas coletas de sangue da

extremidade distal da cauda do animal, por meio de uma pequena incisão, para análise do lactato sanguíneo, dosado pelo método enzimático descrito por Engels & Jones (1978). Após o treinamento, os animais foram submetidos a testes de tolerância à glicose e à insulina e a seguir sacrificados por decapitação. Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM); após teste t de Student ($p < 0,05$).

4. Resultados

Protocolo de Escalada

Os grupos experimentais que receberam 20 mg/kg de peso de DN, após aproximadamente 60 dias de experimento (treino 3x semanais), tiveram uma evolução ponderal de peso corpóreo muito abaixo da média dos outros grupos. Estudos de LEVIS *et al.* (1999) e PREZANT *et al.* (1997) demonstram que altas doses de um esteróide pode reduzir o ganho de peso do animal significativamente, citam também que há muitas controvérsias no mundo atlético a respeito do ganho ou não de peso por parte dos usuários de esteróides.

O grupo treinado controle detém uma evolução de peso diferente e menor em relação ao Grupo Controle Sedentário. O treinamento participa deste ganho de peso, provavelmente sobre a diminuição da gordura corporal, um efeito comum á adaptações fisiológicas resultantes do exercício. NOREMBERG, FITTS (2004) em seu estudo, demonstram que o grupo controle sedentário obteve maior ganho de peso em relação ao treinado controle, o que corrobora com nossos resultados.

A nandrolona potencializa a secreção de mRNA o que potencializa a síntese protéica podendo assim aumentar significativamente a massa muscular e a força (LEE *et al.* 2003). Visto que a dose tratada no grupo T0,1 é baixa e não tóxica como a de 20 mg, podemos considerar uma possível contribuição da nandrolona no aumento de força nos animais do grupo T0,1.

Encontramos durante o protocolo de escala original um limiar de lactato de aproximadamente 3,0 mM, o que para GOBATTO *et al.* (2001) esta caracterizando um exercício transitório entre aeróbio e anaeróbio.

A intensidade do esforço se modificou no protocolo de escalada de 5x semanais, atingindo o limiar de lactato de 4,0 mmol/litro que era esperado para este protocolo atingindo a média de 11,0 mmol/litro de lactato sanguíneo. Portanto o presente estudo padroniza um protocolo de força para ratos, modificado de HORNBERGER, FARRAR, 2004.

Protocolo de Salto

Os animais experimentais apresentaram um ganho de peso corporal, dentro dos valores de normalidade, porém altas doses de DN, associado ou não ao exercício causou menor evolução no peso corpóreo. Observamos que os grupos Sed01s, ContrSs e Sham apresentaram um ganho de peso corporal significantemente maior em relação aos grupos Sed20s e T20s. Isto pode ser evidenciado devido a uma modificação no balanço energético destes animais que receberam altas doses do esteróide anabólico DN associado ao exercício. Nossos resultados foram também demonstrados por Cunha (2005), que após um treinamento de salto em água, o mesmo utilizado em nosso trabalho, observou um ganho maior de peso corporal dos ratos sedentários em relação aos treinados no final do treinamento. Outro estudo realizado com ratas dos quais foram aplicadas 3 doses de fenilpropionato de nandrolona (1,4 e 10 mg/Kg de peso) durante 10 dias, demonstrou um aumento signficante no ganho de peso dos animais, mas verificaram que doses mais altas (10mg/Kg) não resultou em nenhuma mudança no peso corporal das mesmas (CHOO *et al.* 1991).

A análise da secreção da insulina, medida indiretamente pelo teste de tolerância à glicose (GTT) não mostrou diferenças induzidas pelo exercício ou pelo decanoato de nandrolona. Estudos com exercícios têm demonstrado melhoras na sensibilidade à insulina em uma variedade de grupos (DEFRONZO *et al.* 1987; DELA *et al.* 1995). Entretanto, a importância das mudanças na sensibilidade à insulina tem sido variada. Esta variabilidade pode ocorrer devido à relativamente poucas amostras, aos tempos de medidas, as diferentes características dos participantes, ou concomitantes mudanças na adiposidade ou atividade física. Outra variabilidade que pode ser considerada são os fatores genéticos que contribuem para a heterogeneidade nas medidas da homeostase da glicose em resposta a um exercício regular. Num estudo realizado com 316 mulheres e 280 homens (173 negros e 423 brancos) que participaram de um treinamento de 60 sessões de um treinamento em bicicleta ergométrica, 3 dias por semana, sob uma intensidade de 55% do VO_2 máx de 30 minutos por sessão até 75% do VO_2 máx de 50 minutos, observou-se, através de um iv GTT (WALTON *et al.*, 1992), que houve em média um aumento de 10% na sensibilidade à insulina. Os homens tiveram melhoras mais altas comparados às mulheres. Melhoras na glicemia de jejum foram transitórias, desaparecendo 72 h após a última sessão de exercício. Também houve aumento significativo no índice desaparecimento da glicose (3%) e na efetividade da mesma (11%). Não existem publicações sobre os efeitos do DN, associado ao exercício sobre os parâmetros glicêmicos analisados.

5. Considerações Finais

Em nosso trabalho encontramos um efeito negativo no aumento de peso corporal dos ratos submetidos ao tratamento com altas doses do DN. Esse efeito pode estar relacionado segundo alguns autores, a modificações fisiológicas, tais como: uma diminuição do apetite quando há excesso de androgênio; uma excessiva conversão de testosterona em estradiol e uma redução na produção natural de testosterona. Além disso, pode ter havido uma down-regulation na número de receptores de androgênios. Em relação à análise da ação insulínica ou sensibilidade tecidual, medida por meio do teste de tolerância à insulina (ITT), também não houve diferenças entre os grupos. Portanto, os resultados indicam que no modelo experimental utilizado o DN, associado ou não ao exercício, não alterou parâmetros importantes da homeostasia glicêmica.

Referências Bibliográficas

- BAHRKE MS, YESALIS CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr Opin Pharmacol.* 2004 Dec;4(6):614-20
- BENJAMIN, D.P., et al., Combined Cardiac Effects of Cocaine and the Anabolic Steroid, Nandrolone, in the Rat. *Europ. Journal of Pharmacology.* 2000; 398: 263-272.
- BREUER, M. E. et al., Aggression in Male Rats Receiving Anabolic Androgenic Steroids - Effects of Social and Environmental Provocation. *Hormones and Behavior.* 2001; 40:409-418.
- CHOO, J. *et al* Dose-dependent effects of an anabolic steroid, nandrolone phenylpropionate (Durabolin), on body composition and muscle protein metabolism in female rats. [Ann Nutr Metab.](#) 35(3) p.141-147, 1991.
- [CHOO, J.J.](#); [EMERY, P.W.](#); [ROTHWELL, N.J.](#) Dose-dependent effects of an anabolic steroid, nandrolone phenylpropionate (Durabolin), on body composition and muscle protein metabolism in female rats. [Ann Nutr Metab.](#);35(3):141-7, 1991.
- CUNHA, T.S *et al* Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. *Life Sciences* v.77: p.1030-1043, 2005.
- DEFRONZO, R.A. *et al* Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 36:p.1379–1385, 1987.
- DELA, F. *et al* Insulin stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM: effects of one-legged

physical training. *Diabetes* 44: p.1010–1020, 1995.

FARREL, S. et. al., Effects of Pubertal Anabolic-Androgenic Steroid Administration on Reproductive and Aggressive Behaviors in Male Rats. *Behavioral Neuroscience*. 2003; 117(5): 904-911.

FERRÁNDEZ, M.D. et. al., Anabolic Steroids and Lymphocyte Function in Sedentary and Exercise-Trained Rats. *Journal Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1996; 59(2): 225-232.

GEORGIEVA, K. N., et al., Effects of Nandrolone Decanoate on VO_2 max Running Economy, and Endurance in Rats. *Medicine Science Sports Exercise*. 2004; 36(8):1336-1341.

GOBATTO, C. A. et al. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. *Comparative Biochem. And Physiol.* 130: 21-27, 2001.

HARTGENS F, KUIPERS H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med*. 2004; 34(8):513-54.

HARTGENS, F. et al, Androgenic-Anabolic Steroid Use in Strength Athletes; Effects on Body Composition and Cardiovascular System. 2001.

HORBERGER, T. A. Jr. & FARRAR, R. P., Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. *Can. Journal Appl. Physiol.* 2004; 29: 16-31.

KINDLUNDH, A. M. et al, The Anabolic-Androgenic Steroid Nandrolone Induces Alterations in The Density of Serotonergic 5HT1A and 5HT2 Receptors in The Male Rat Brain. *Neuroscience*. 2003; 119: 113-120.

LEE, W. J. et al. Overload-induced androgen receptor expression in the aged rat hindlimb receiving nandrolone decanoate. *J. Appl. Physiol.* 94: 1153-1161, 2003.

LEWIS, M. I. et al. Alterations in diaphragm contractility after nandrolone administration: an analysis of potential mechanisms. *J. Appl. Physiol.* 99: 985-992, 1999.

LINDBLOM, J. et al., Anabolic Androgenic Steroid Nandrolone Decanoate Reduces Hypothalamic Proopiomelanocortin RNA Levels. *Brain Research*, 2003; 986: 139-147

LINDQVIST, A. S. Anabolic androgenic steroid affects competitive behaviour, behavioural response to ethanol and brain serotonin levels. *Behavioural Brain Research*, 2001; 133: 21-29.

LONG, S. F. et al., The Effects of Nandrolone Decanoate on Cocaine-Induced Kindling in Male Rats. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 2442-2447.

MOTTRAM, D. R. et al., Anabolic Steroids. Baillière's *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000; 14(1):55-69.

NORENBERG, K. M., FITTS R. H. Contractile responses on the rat gastrocnemius and soleus muscles to isotonic resistance exercise. *J. Appl. Physiol.* 97: 2322-2332, 2003.

PREZANT, D. J. Short-and long term effects of testosterone on diaphragm in castrated and normal male rats. *J. Appl. Physiol.* 82: 134-143 1997.

ROGATTO, G. P. *Efeitos do Treinamento Físico de Alta Intensidade Sobre Aspectos Endócrino-Metabólicos de ratos Wistar* [dissertação]. Rio Claro: UNESP / Instituto de Biociências.

TAMAKI, T. et al, Anabolic Steroids Increase Exercise Tolerance, *American Journal Endocrinology Metabolism*. 2001; 280:E973-E981.

WALTON, C. *et al*/ Evaluation of four mathematical models of glucose and insulin dynamics with analysis of effects of age and obesity. *Am J Physiol* 262: p.755– 762, 1992.

WALTON, C.; GODSLAND, I.F.; PROUDLER, A.J.; FELTON, C.; WYNN, V.: Evaluation of four mathematical models of glucose and insulin dynamics with analysis of effects of age and obesity. *Am J Physiol* 262: p.755– 762, 1992.