

ROSILENE APARECIDA REIS RODRIGUES DOS SANTOS

**Efeitos do metoprolol sobre as alterações histomorfológicas
do coração produzidas pelo decanoato de nandrolona em
ratos**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de
Uberlândia como parte dos requisitos para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da
Saúde.**

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

**Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique
Vianna de Andrade**

Uberlândia –MG

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

-
- S237e Santos, Rosilene Aparecida Reis Rodrigues dos, 1972-
Efeitos do metoprolol sobre as alterações histomorfológicas do
coração produzidas pelo decanoato de nandrolona em ratos /
Rosilene Aparecida Reis Rodrigues dos Santos. - 2009.
85 f. : il.
Orientador: Elmiro Santos Resende.
Co-orientador: Carlos Henrique Vianna de Andrade.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.
1. Coração - Hipertrofia - Teses. 2. Esteróides anabólicos – Teses.
3. Metoprolol - Teses. I. Resende, Elmiro Santos. II. Andrade,
Carlos Henrique Vianna de. III. Universidade Federal de
Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
IV. Título.

CDU: 616.12-007.61

ROSILENE APARECIDA REIS RODRIGUES DOS SANTOS

**Efeitos do metoprolol sobre as alterações histomorfológicas
do coração produzidas pelo decanoato de nandrolona em
ratos**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Federal de
Uberlândia como parte dos requisitos para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da
Saúde.**

Área de concentração: Ciências da Saúde

Uberlândia, 20 de Agosto de 2009

Banca Examinadora:

Professor Dr. Valdo José Dias da Silva

Professor Dr. Paulo Tannus Jorge

Professor Dr. Elmiro Santos Resende

Professor Dr. Marcelo Emilio Beletti

AGRADECIMENTOS

A Deus, fiel e refúgio em todas as horas da minha vida.

Ao meu esposo, Welton, meu porto seguro e companheiro incondicional; pelo amor, dedicação, apoio e incentivo não me deixando esmorecer no meio do caminho.

Ao meu pequeno Lucas, que mesmo antes de conhecer o mundo, conviveu e cooperou com o mundo da pesquisa, obrigada pelo amor e companhia nas horas mais difíceis.

Agradeço as minhas filhas Mariana e Marina, que mesmo não entendendo muito bem a razão dos acontecimentos, sempre estiveram interessadas nos ratos da mamãe e demonstraram maturidade e compreensão nos meus períodos de ausência.

Aos meus pais, pelo incentivo e apoio.

Aos meus irmãos pelo amor e entusiasmo em toda minha vida.

Ao meu irmão Antonio Carlos, pelo acompanhamento e dedicação, passo a passo, de todo trabalho matemático e estatístico deste estudo.

À vovó Lourdes (in memória) que me ensinou e testemunhou a compreensão do convívio com os diferentes e o perdão.

À Dra. Daniele Pereira, minha amiga cunhada que por várias vezes me esclareceu, incentivou e me orientou com seu rico conhecimento sobre o mundo da pesquisa.

Tive a honra de encontrar um exemplo de profissional na pessoa do meu orientador Professor Dr. Elmiro Santos Resende, com quem aprendi a desenvolver o respeito e amor pelo ofício de pesquisador e professor. Agradeço por ter acreditado em mim e pela paciência, atenção e carinho demonstrados em todos os momentos.

Ao Professor Dr. Carlos Henrique Vianna de Andrade pelos seus esclarecimentos, apoio e amizade.

Ao Professor Dr. Marcelo Emílio Belletti, pela atenção e ensinamentos no período da avaliação histomorfológica.

“O Senhor é meu pastor, nada me faltará. Em verdes prados ele me faz repousar. Conduz-me junto às águas refrescantes, restaura as forças de minha alma. Pelos caminhos retos ele me leva, por amor do seu nome. Ainda que eu atravessasse o vale escuro, nada temerei, pois estais comigo. Vosso bordão e vosso báculo são o meu amparo. Preparais para mim a mesa à vista de meus inimigos. Derramais o perfume sobre minha cabeça, e transborda minha taça. A vossa bondade e misericórdia hão de seguir-me por todos os dias de minha vida. E habitarei na casa do Senhor por longos dias.”

Salmo 22 - Salmo de Davi

RESUMO

Os esteróides anabólico-androgênicos (EAA) são derivados da testosterona, de uso exclusivo na medicina para certas condições clínicas e, quando administrados corretamente, são em geral bem tolerados. Porém existe risco potencial à saúde quando o uso dos EAA ocorre sem vigilância médica, sem indicação clínica adequada e são empregadas doses acima das recomendadas, tornando-se prováveis os efeitos colaterais indesejados. Especialmente preocupante é o aumento do risco de efeitos adversos cardiovasculares. O uso abusivo de esteróides anabolizantes está associado ao aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). O decanoato de nandrolona (NAN) é um dos EAA mais utilizados no mundo. O tratamento visando a regressão da HVE vem se tornando, nos últimos tempos, um foco de interesse, principalmente pela possível redução do mau prognóstico que ela traz. Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem reverter às alterações associadas a este tipo de remodelamento e evidenciam seus benefícios na inibição da deterioração progressiva da disfunção ventricular. Neste estudo, avaliamos os efeitos do metoprolol sobre as alterações histomorfológicas do coração produzidas pelo NAN. Foram estudados quatro grupos de ratos com 10 animais em cada um deles e assim identificados: 1) Grupo Controle (C): ratos que receberam injeção duas vezes por semana de óleo de oliva por cinco semanas como grupo controle (1ml, via intramuscular); 2) Grupo Nandrolona (N): ratos que receberam injeção duas vezes por semana de NAN por cinco semanas (15mg/kg de peso, intramuscular); 3) Grupo Metoprolol (M): ratos que receberam injeção, duas vezes por semana, de óleo de oliva, por cinco semanas (1ml, intramuscular) e injeção diária de metoprolol por cinco semanas (4mg/kg de peso, intra peritoneal) e 4) Grupo Nandrolona-Metoprolol (NM): ratos que receberam injeção, duas vezes por semana, de NAN, por cinco semanas (15mg/kg de peso, intramuscular) e injeção diária de metoprolol por cinco semanas (4mg/kg de peso, intra peritoneal). Os animais foram controlados quanto ao peso e à frequência cardíaca. A relação entre o peso cardíaco e o peso corporal também foram quantificados. A avaliação do remodelamento ventricular foi obtida por processamento histológico e análises morfométricas, medindo-se o diâmetro dos miócitos usando o software HL Image. Por meio da análise de imagem computacional foram mensurados o diâmetro de 125 fibras musculares ventriculares de cada animal.

Verificou-se que os animais do grupo Nandrolona(N) apresentavam aumento significativo do diâmetro das fibras musculares ventriculares em relação ao grupo controle (C). Na associação da nandrolona com o metoprolol (N-M) o diâmetro foi 50% menor em relação ao grupo que recebeu somente nandrolona (N).

O decanoato de nandrolona causa remodelamento ventricular caracterizado por aumento do diâmetro transversal dos cardiomiócitos e o metoprolol, associado a este anabolizante, exerce efeito modulador neste processo reduzindo a HVE induzida.

Palavras-chave: Decanoato de nandrolona, esteróides anabólico-androgênicos, hipertrofia ventricular, metoprolol.

ABSTRACT

The anabolic androgenic steroids (AAS) came from testosterone, with restricted use in medicine in some specific clinical conditions, and when correctly administrated are well tolerated. However, there is a potential risk to health the use of AAS without medical prescription and above the recommended dose, becoming evident the collateral effects. The risk of adverse cardiovascular effects increasing is a main concerning. The abusive use of anabolic androgenic steroids (AAS) is associated with left ventricular hypertrophy. The decanoate of nandrolone (nandrolone) is one of the most used AAS in the world. The regression of left ventricular hypertrophy is a point of interest because of the possible reduction of bad prognostic that it causes to the individual. Beta-blockers can revert the variations associated to ventricular remodeling and can show the progressive deterioration benefits from ventricular dysfunction. In this study was evaluated the effects of metoprolol on histomorphological profile of heart induced by AAS in rats. Four groups, each with 10 rats, were studied: 1) Control Group (C): rats that received twice a week injections of olive oil during five weeks as a control group (1 ml intramuscular); 2) Nandrolone Group (N): rats that received twice a week injections of nandrolone during five weeks (15 mg/kg weight, intramuscular); 3) Metoprolol Group (M): rats that received twice a week injections of olive oil (1ml intramuscular) during five weeks and daily injections of metoprolol (4 mg/kg weight, intraperitoneal) during five weeks and 4) Nandrolone-Metoprolol Group (NM): rats that received twice a week injections of nandrolone (15 mg/kg weight, intramuscular) during five weeks and daily injections of metoprolol (4 mg/kg weight, intraperitoneal) during five weeks. The animals were weighed to control body weight and heart beat frequency. The heart weight/animal weight ratio was quantified. The evaluation of ventricular remodelling was obtained through histological processing and morphological analyses, measuring miocytes diameter using HL Image 97. These microphotographies allowed the transversal diameter measurement of, at least, five ventricular fibers, with a total of 125 fibers measured by animal. The diameter of each fiber, in micrometers, was obtained in the HL Image 97 program.

It was verified that the animals from Nandrolone (N) group showed a significant increasing of the ventricular fiber diameter compared with control group (C). In the association of nandrolone and metoprolol (NM) the diameter was 50 % lower than the group that received only nandrolone (N).

The nandrolone decanoate promotes ventricular remodeling characterized by the increasing of myocardiocytes transversal diameter and the metoprolol associated with this nandrolone causes cardioprotective and repairing effect, decreasing the induced myocardium hypertrophy

Keywords: nandrolone decanoate, anabolic androgenic steroids; ventricular hypertrophy; metoprolol.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Sinais comportamentais e corporais encontrados na terceira semana do experimento nos quatro grupos estudados	49
Tabela 2 -	Peso dos animais, em gramas, no início (P1), metade (P2) e ao final do tratamento (P3), nos diversos grupos.....	51
Tabela 3 -	Frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) no início (FC1) e ao final (FC2) do experimento.....	53
Tabela 4 -	Relação entre o peso do ventrículo esquerdo e septo interventricular em gramas (PVE) e o peso do animal em gramas ao final do tratamento (P3) nos grupos estudados	55
Tabela 5 -	Diâmetro transversal das fibras cardíacas ventriculares em micra dos animais dos diversos Grupos.....	57

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Efeitos androgênicos e anabólicos da testosterona.....	21
Figura 1 -	Biossíntese de testosterona. A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma sequência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, localizadas no interstício do testículo maduro.	22
Quadro 2 -	Lista dos esteróides anabólicos mais consumidos segundo o NIDA.....	25
Quadro 3 -	Razão anabólico-androgênica das drogas, tendo testosterona como referência.	26
Gráfico 1 -	Média dos pesos dos animais em gramas no início (P1), na metade (P2) e ao final (P3) do experimento nos grupos estudados.....	52
Gráfico 2 -	Média da variação dos pesos dos animais em gramas no início e ao final do experimento (P3-P1) nos grupos estudados.....	52
Gráfico 3 -	Média da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) no início (FC1) e ao final do experimento (FC2) nos grupos estudados.....	54
Gráfico 4 -	Médias da relação do peso do ventrículo esquerdo e septo interventricular em gramas (PVE) e o Peso do animal em gramas ao final do experimento (P3). 55	
Gráfico 5 -	Variação das médias entre PVE/P3 nos grupos estudados.....	56
Gráfico 6 -	Médias dos diâmetros das fibras ventriculares dos animais em micra ao final do experimento.....	57
Gráfico 7-	Variação da média do diâmetro transversal das fibras ventriculares em micra entre os grupos do experimento ao final do experimento.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	-American Academy of Pediatrics
AMPc	-Adenosina monofosfato cíclico
β	-Beta
bpm	-Batimentos por minuto
BB	-Betabloqueador
C	-Controle
Ca^{++}	-Cálcio
COBEA	-Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
DHT	-Dihidrotestosterona
dL	- Decilitro
DNA	-Ácido desoxiribonucleico
EAA	-Esteróide Anabólico-Androgênico
FC	-Frequência cardíaca
FC1	-Frequência cardíaca no início do experimento
FC2	-Frequência cardíaca no final do experimento
FEVE	-Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FSH	-Hormônio folículo estimulante
GnRH	-Hormônio liberador de gonadotrofina
Gs	-Proteína G estimuladora
H^{+}	-Hidrogênio
HE	-Hematoxilina e Eosina
HIV/AIDS	-Síndrome da imunodeficiência adquirida
HVE	-Hipertrofia Ventricular Esquerda
IC	-Insuficiência cardíaca
IGF-1	-Fator de crescimento semelhante à insulina

Kg	-Quilograma
LDL	-Lipoproteína de baixa densidade
LH	-Hormônio luteinizante
M	-Metoprolol
mg	-Miligrama
min	-Minuto
mL	-Mililitro
mRNA	-Ácido ribonucléico mensageiro
N	-Nandrolona
Na ⁺	-Sódio
ng	-Nanograma
NIDA	-National Institute on Drug Abuse
NYHA	-New York Heart Association
N-M	-Nandrolona-Metropolol
P1	-Peso dos animais no início do experimento
P2	-Peso dos animais na metade do experimento
P3	-Peso dos animais no final do experimento
PBS	-Tampão fosfato salino
PVE	-Peso do ventrículo esquerdo com septo interventricular
R	-Receptor
RNA	-Ácido ribonucleico
SF	-Soro fisiológico
SHBG	-Proteína ligante do hormônio sexual
T	-Testosterona
VE	-Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	Esteróides Anabólico-Androgênicos.....	20
2.2.	Decanoato de nandrolona.....	25
2.3.	Efeitos colaterais e o abuso dos EAA.....	27
2.4.	Alterações cardiovasculares causadas pelo abuso de EAA.....	29
2.5	Hipertrofia miocárdica e bloqueadores beta adrenérgicos.....	31
2.6	Estudos clínicos realizados com Metoprolol.....	35
3.	OBJETIVOS.....	40
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	42
4.1.	Modelo animal.....	43
4.2.	Grupos.....	43
4.2.1.	Grupo Controle (C).....	43
4.2.2.	Grupo Nandrolona (N).....	43
4.2.3.	Grupo Metoprolol (M).....	44
4.2.4.	Grupo Nandrolona-Metoprolol (N-M).....	44
4.3.	Procedimentos e Medidas Avaliadas.....	44
4.3.1.	Sinais Comportamentais e Corporais.....	44
4.3.2.	Peso.....	44
4.3.3.	Frequência cardíaca.....	45
4.3.4.	Peso do ventrículo esquerdo com septo interventricular.....	45
4.3.5.	Diâmetros das fibras musculares cardíacas.....	46
4.4.	Análises estatísticas.....	47
5.	RESULTADOS.....	48
5.1.	Sinais Comportamentais e Corporais.....	49
5.2.	Peso.....	50
5.3.	Frequência cardíaca.....	53
5.4.	Peso do ventrículo esquerdo com septo interventricular.....	54
5.5.	Diâmetro das fibras musculares ventriculares esquerdas.....	56
6.	DISCUSSÃO.....	59

7.	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69
	ANEXOS.....	81
	ANEXO A – Procedimentos.....	82
	ANEXO B – Anexos Estatísticos.....	83
	ANEXO C – Fotomicrografia de células cardíacas.....	85

1. INTRODUÇÃO

O uso abusivo de esteróides anabólico-androgênicos (EAA) está sob constante debate em todo o mundo. Um grande número de jovens adolescentes os utiliza para melhorar a sua aparência física e o desempenho esportivo (NIDA 2001).

Contudo, os EAA são um dos principais problemas relacionados com a saúde em esportes organizados devido à sua disponibilidade e baixo preço (KARILA, 2003).

KANAYAMA et al., 2001, demonstraram que, podem existir mais de 1,5 milhões de usuários de EAA frequentadores de academias nos Estados Unidos.

Um estudo realizado em adolescentes mostrou que 27% dos consumidores de EAA os utilizam única e exclusivamente para melhoria da aparência física (WU FCW, 1997).

Nos Estados Unidos, 50% dos usuários utilizam EAA por via intramuscular, sendo que, 20% destes, compartilham seringas, havendo grande risco adicional de contraírem alguma doença infecto-contagiosa (RICH et al.).

Esteróides anabólico-androgênicos têm-se revelado cardiotóxicos em animais (HARTGENS, CHERLEX, & KULPERS, 2003). Especialmente preocupante é o aumento do risco de efeitos adversos cardiovasculares associados com o uso abusivo de EAA, sobretudo entre as pessoas com predisposição para doenças ou eventos dessa natureza. Existem evidências conclusivas de que um aumento no número de eventos cardíacos em jovens seja causado por excesso de EAA (LUKAS 1993).

Alguns estudos em seres humanos têm mostrado que o uso de esteróides anabólico-androgênicos está associado à hipertrofia ventricular esquerda (KARILA et al., 2003; HARTGENS, CHERLEX, & KULPERS, 2003; URHAUSEN, ALBERS, & KINDERMANN, 2004).

Alguns trabalhos na literatura têm relacionado os EAA em atletas jovens, do sexo masculino, com diversos eventos cardiovasculares adversos, como hipercoagulabilidade, aumento da agregação plaquetária e diminuição da fibrinólise (FALKENBERG M. et al., 1997), espessamento da parede ventricular esquerda e aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo (DI BELO V. et al., 1999), trombose intraventricular e embolismo sistêmico (MCCARTHY K. et al., 1999), cardiopatia dilatada, infarto agudo do miocárdio por oclusão da artéria descendente anterior e morte súbita (FERRERA PC et al., 1997).

Além disso, um estudo demonstrou que o aumento da massa ventricular esquerda persiste por vários anos após a interrupção do uso de esteróides anabolizantes (URHAUSEN, ALBERS, & KINDERMANN, 2004).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um dos mais importantes fatores de risco independente de doença cardiovascular, porque predispõe o paciente à isquemia miocárdica e arritmias cardíacas (OIGMAN W, NEVES MFT; 2000).

Um dos EAA mais utilizados no mundo é o decanoato de nandrolona (KUTSCHER et al., 2002), de uso injetável, que, comparativamente à testosterona, apresenta maior ação anabólica e menor atividade androgênica (WILSON, 1988).

No Brasil, CONCEIÇÃO et al., em 1999, realizaram estudos em academias de Porto Alegre, demonstrando que o anabolizante mais utilizado foi a nandrolona (37%) e as principais motivações para o consumo dessas substâncias foram a aquisição de força (42,2%), ganho de beleza (27,3%) e a melhora de desempenho físico (42,2%).

A regressão da HVE vem se tornando, nos últimos tempos, um foco de interesse, principalmente pela possível redução do mau prognóstico que ela traz ao indivíduo. Uma classe de drogas comumente ligada a este efeito é a dos anti-hipertensivos. No entanto, os

diversos agentes anti-hipertensivos não apresentam o mesmo efeito sobre a massa ventricular esquerda (OIGMAN W, 2000). Os bloqueadores beta-adrenérgicos estão entre os hipotensores vinculados à regressão da HVE (CODY RJ, 1990).

É antiga a noção de que a ativação do sistema nervoso simpático contribui para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca, bem como para a deterioração funcional e estrutural do coração na hipertrofia descompensada (SABRIA, 2000).

O metoprolol é um bloqueador beta-adrenérgico seletivo, agindo sobre os receptores β_1 cardíacos, fato que minimiza os efeitos indesejáveis decorrentes do bloqueio de receptores β_2 (BORG et al., 1975; FORMGREN, 1976; CHAUDRON, LEFEBURE & LEBACQ, 1978). Em estudo preliminar em nosso laboratório, esta droga proporcionou proteção miocárdica reduzindo a hipertrofia dos cardiomiócitos em modelo experimental em ratos em tireotoxicose (FERREIRA, 2001).

O objetivo desse trabalho é avaliar as alterações no miocárdio induzidas pelo decanoato de nandrolona e verificar os possíveis efeitos do metoprolol nesse processo.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Esteróides Anabólico-Androgênicos

A história do uso indiscriminado e abusivo dos EAA na busca desinformada pela vitalidade e beleza é remota. Centenas de anos antes do surgimento da palavra hormônio, a força e o poder foram atribuídos aos órgãos genitais masculinos (SANTOS, 2003).

No final do século XIX, o fisiologista francês Charles Eduard Brown Séquard, ao injetar, em si mesmo, extratos testiculares de cães e porcos, relatou melhora na resistência física e em sua energia intelectual. A testosterona, hormônio sexual masculino, responsável por esses efeitos, só foi isolado em 1935, por Ruzica e Welstein. Em 1945, houve a popularização das ações deste hormônio no meio atlético com a publicação do livro *The Male Hormone*, largamente lido. A partir daí o uso da testosterona tornou-se comum entre os atletas de várias modalidades (YESALIS et al., 2000).

Por volta de 1954 surgiu o primeiro relato da utilização dos EAA com objetivos não terapêuticos, para melhoria do desempenho esportivo. Este fato ocorreu na Áustria, em um campeonato de levantamento de peso, por atletas do time russo. Com base nestas informações essas substâncias têm sido utilizadas com o objetivo de aumentar a massa muscular, melhorar o desempenho físico e a estética corporal tanto por atletas profissionais e como por amadores (CREUTZBERG & SCHOLS, 1999; CUNHA & CUNHA NS & MOURA & MARCONDES, 2004).

Os EAA foram desenvolvidos com o objetivo de minimizar os efeitos androgênicos e reforçar os efeitos anabolizantes da testosterona. Este perfil do medicamento aumenta a síntese protéica e o desenvolvimento muscular (SHAHIDI, 2001).

Trata-se de um grupo de compostos que incluem a testosterona e seus derivados. São hormônios derivados do colesterol e fazem parte da família dos esteróides, assim como o estradiol, o cortisol e a aldosterona, dentre outros (HAUPT & ROVERE, 1984; SULLIVAN et al., 1999).

Todos os mais de 100 EAA disponíveis no mercado possuem, de forma indissociável, efeitos androgênicos e anabólicos (KARILA, 2003; KUHN, 2002). Por isso é mais apropriado usar o termo esteróides anabólico-androgênicos (EAA) (YESALIS 2000, SHAHIDI 2001). Os efeitos anabólicos promovem síntese protéica, crescimento muscular e eritropoiese (SHAHIDI, 2001), enquanto os efeitos androgênicos são responsáveis pelo desenvolvimento dos órgãos reprodutores masculinos e características sexuais secundárias (HUHTANIEMI et al., 1992).

Os efeitos androgênicos e anabólicos da testosterona estão listados no QUADRO 1.

Efeitos androgênicos	Efeitos anabólicos
Crescimento do pênis	Aumento da massa muscular esquelética
Espessamento das cordas vocais	Aumento da concentração de hemoglobina
Aumento da libido	Aumento do hematócrito
Aumento da secreção nas glândulas sebáceas	Aumento da retenção de nitrogênio
Aumento de cabelos do corpo e da face	Redução dos estoques de gordura corporal
Padrão masculino dos pêlos pubianos	Aumento da deposição de cálcio nos ossos

Quadro 1 - Efeitos androgênicos e anabólicos da testosterona (GHAPHERY, 1995).

No homem adulto normal, a concentração de testosterona varia de 300 a 1.000 ng/dl e a taxa de produção diária entre 2,5 e 11 mg (HARDMAN, 1996). Neles, a maior parte da testosterona tem origem gonadal, produzida pelas células de Leydig nos testículos, (95%) e apenas 5% provem das supra-renais. Ao contrário, nas mulheres os ovários e adrenais contribuem igualmente para a sua produção, cada qual se responsabilizando por 25% do nível

total de testosterona circulante. Nelas, os outros 50% são derivados da conversão periférica de androstenediona no fígado, rim, cérebro e tecido adiposo (ROSENFELD 1972, LONGCOPE 1986, GAGLIARDI 1991).

A produção adrenal dos andrógenos está sob o controle da corticotropina. Já a produção das células testiculares está sob controle indireto do GnRH hipotalâmico (hormônio de liberação das gonadotrofinas). O GnRH estimula a hipófise anterior promovendo liberação de FSH (hormônio folículo estimulante), que estimula a gametogênese, bem como a liberação de LH (hormônio luteinizante) que estimula a secreção de androgênios, nas células de Leydig (HARDMAN et al., 1996; RANG et al., 1997).

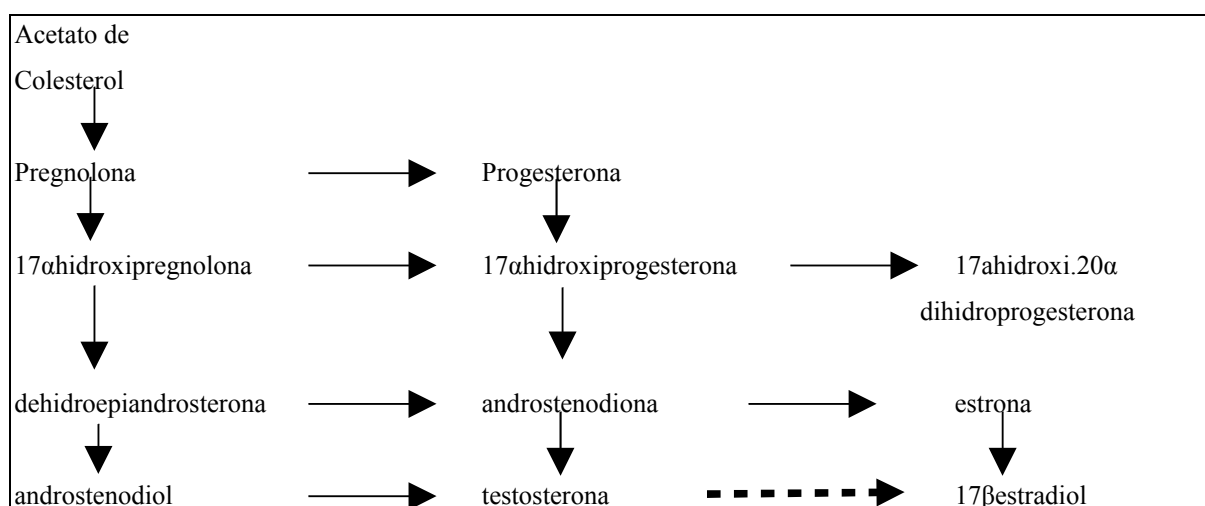


Figura 1 - Biossíntese de testosterona. A testosterona é sintetizada a partir do colesterol por uma sequência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, localizadas no interstício do testículo maduro. (Fonte: GEBARA et al., 1995 .)

Aproximadamente 44% da testosterona secretada é carregada no plasma por uma proteína denominada ligante do hormônio sexual (SHBG) e 2% circula de forma livre. Os demais 54% se liga à albumina e a outras proteínas plasmáticas. Existe um equilíbrio nessa relação de testosterona carregada e livre e estas moléculas podem ser convertidas em estrógeno e andrógeno (5 alfa-dihydrotestosterona), respectivamente (HUHTANIEMI et al., 1992).

Uma pequena porcentagem da testosterona é convertida em metabólitos biologicamente ativos. Cerca de 0,3 mg/dia de testosterona é convertido em DHT nas células alvo. Este parece ser o androgênio ativo em muitos tecidos-alvos, sendo considerado tão potente quanto à testosterona. Entretanto, a maioria da testosterona é convertida em metabólitos inativos e excretada pelos rins e vias biliares (VELDHUIS, 1988).

A DHT é o principal metabólito ativo da testosterona e possui maior afinidade pelo receptor androgênico do que esta última. Ele transforma-se mais rapidamente no complexo hormônio-receptor e dissocia-se mais lentamente do receptor do que a testosterona (KENNEDY 2000).

A testosterona é relativamente ineficaz quando administrada oralmente por ser rapidamente metabolizada no fígado antes de agir no alvo. Em função disto, foram introduzidas modificações químicas na molécula da testosterona, com o objetivo de minimizar ou excluir o metabolismo hepático para que seus derivados, os EAA, tenham maior tempo de ação (BAHRKE E YESALIS, 2004).

Alguns estudos têm descrito o método de uso dos EAA por atletas e ele obedece, basicamente, a três fases: a primeira, conhecida como "ciclo", refere-se a qualquer período de utilização, de tempos em tempos, que varia de quatro a 12 semanas; a segunda, denominada "pirâmide", começa com pequenas doses, aumentando-se progressivamente até o ápice e, após atingir esta dosagem máxima, existe a redução progressiva até o final do período. Há também entre os atletas o hábito comum de utilizar a mistura dos métodos descritos acima (COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 1990).

Os EAA podem ser utilizados por via oral ou intramuscular. Os EAA injetáveis mais comumente utilizados são o decanoato de nandrolona, o fenpropionato de nandrolona e o cipionato de testosterona (A.A.P., 1997).

Há também evidências para apoiar mecanismos anabolizantes anti-catabólicos em doses supra-farmacológicas de EAA (TINCELLO et al., 1997). Estudos mostram que os EAA podem se ligar aos receptores dos glicocorticóides, embora em baixa afinidade (DANHAIVE & ROUSSEAU, 1986, 1988). Essa baixa afinidade não seria eficaz a não ser em doses altas de EAA. Mais diretamente, os EAA podem bloquear os glicocorticóides induzindo a formação da tirosina amino-transferase no fígado, como a antagonista glicocorticóide RU 486 (DANHAIVE & ROUSSEAU 1986, 1988).

Efeitos complementares do uso abusivo de EAA são descritos com aumento da produção do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) (ROSENFELD et al., 1994; VELDHUIS & IRANMANESH, 1996). O IGF-1 pode estimular a formação do músculo esquelético (FLORINI et al., 1996). Aumentos do RNAm/IGF foram relatados em ratos após a administração de nandrolona e após tratamento com testosterona circulam IGF-1 e também encontram-se níveis aumentados de RNAm/IGF (URBAN et al., 1995; GAYAN-RAMIREZ et al., 2000).

Animais transgênicos que hiperexpressam IGF-1 no miocárdio apresentam aumento no número de miócitos sem que tenha sido detectada hipertrofia de miócitos individuais. No entanto, em estudos recentes demonstrou-se que a hiperexpressão de IGF-1 em corações de camundongos transgênicos pode induzir o fenótipo de hipertrofia e nesse caso os animais apresentaram também redução do desempenho sistólico ventricular (DELAUGHTER et al., 1999).

2.2 Decanoato de nandrolona

Durante as Olimpíadas de Sidney, em 2000, a nandrolona foi o EAA que ganhou destaque após revelação do exame de diversos atletas importantes de modalidades esportivas que geralmente não empregavam anabolizantes (ABBOTT 2000).

Estudos mostram que os anabolizantes mais utilizados são decanoato de nandrolona e ometalona, sendo que a maioria dos usuários tem entre 18 e 26 anos de idade, são, em geral, do sexo masculino, e são os instrutores de academias os que mais indicam o uso dos anabolizantes (ARAÚJO et al., 2002).

A lista de esteróides mais utilizados, segundo o National Institute on Drug Abuse está no quadro abaixo:

Esteróides orais	Esteróides injetáveis
Anadrol® (oximetolona)	Deca-Durabolin® (decanoato de nandrolona)
Oxadrin® (oxandrolona)	Durabolin® (feniilpropionato de nandrolona)
Dianabol® (metandrostenolona)	Deposteron® (cipionato de testosterona)
Winstrol® (estanozolol)	Equipoise® (undecilenato de boldenona)
Hemogenin® (ometalona)	Testosterona cipionato® (cipionato)

Quadro 2 - Lista dos esteróides anabólicos mais consumidos segundo o NIDA (2001).

O decanoato de nandrolona caracteriza-se como esteróide anabólico, apresenta efeitos poupadores protéicos e anticatabólicos, além de efeitos favoráveis ao metabolismo do cálcio (ADAMI & ROSSINI, 1993).

O decanoato de nandrolona, que foi utilizado nesse trabalho, tem uma proporção atividade anabólico-androgênica de 10:1, tendo a testosterona como referência de ação (KUHN 2002). Essa característica parece estar associada à presença da enzima 5 alfa redutase em tecidos contendo receptores androgênicos. Pela ação da 5 alfa redutase a nandrolona passa

a 5 alfa dihidronandrolona e esta se liga, menos fortemente, ao receptor androgênico do que a nandrolona. Isto explica o efeito relativamente forte da nandrolona nos tecidos destituídos da atividade da 5 alfa redutase, como é o caso do tecido muscular (GEUSENS, 1995).

Depois de injetado, o decanoato de nandrolona é gradualmente liberado do depósito intramuscular e hidrolisado pelas estearases do plasma até nandrolona. O pico sérico ocorre entre oito e vinte e quatro horas após a aplicação. O metabolismo é hepático e a excreção renal. A monografia do produto recomenda a utilização de 25 a 50 miligramas a cada três semanas para um indivíduo adulto de aproximadamente 70 quilos. (GUIMARÃES NETO, 2000; LLEWELLYN, 2000).

Razão Anabólico: Androgênico para Anabolizantes Seleccionados	
Esteróide Anabólico-androgênico	Razão Anabólico: androgênico
Testosterona, metiltestosterona	1
Metandrostenolona	2-5
Oximetolona	9
Oxandrolona	10
Nandrolona	10
Estanozolol	30

Quadro 3 - Razão anabólico-androgênica das drogas, tendo testosterona como referência de ação. (KUHN, 2002).

O decanoato de nandrolona é indicado em terapias específicas e medidas dietéticas, sendo o favorito por muitos usuários e algumas pesquisas revelam ser ele o agente mais disponível no mercado. A dosagem utilizada para os homens é de 200 a 400 mg/semana e, para as mulheres, de 50 a 100 mg/semana. Esta droga apresenta alta retenção de nitrogênio, mas tem mínima toxicidade ao fígado (RIBEIRO, 2000).

2.3 Efeitos colaterais e o abuso dos Esteróides Anabólico-Androgênicos:

Os esteróides anabólico-androgênicos são substâncias químicas de derivação sintética similares à testosterona. Ao sintetizar essas substâncias, popularmente chamadas de anabolizantes, os químicos potencializaram seus efeitos anabólicos e reduziram os androgênicos. Ao usar uma substância cujas propriedades anabólicas foram reforçadas, o indivíduo tem a massa muscular e a força física significativamente aumentada, com conseqüente aumento de rendimento esportivo (LIMA, 1999).

O mecanismo de ação dos esteróides anabolizantes inclui os efeitos: placebo (em nível psicológico), euforizante (diminuindo o cansaço), anticatabolizante (diminuindo a perda de massa muscular) e aumento da utilização e da síntese protéica (RIBEIRO, 2000).

Os efeitos dos EAA no uso médico, para restabelecimento dos níveis fisiológicos normais de testosterona nos homens com hipogonadismo, são incontestáveis, assim como, seus efeitos anabolizantes em homens que se tornam hipogonadais como resultado de condições crônicas como HIV/AIDS, câncer, queimados graves, anemia, falência hepática e renal e angioedema hereditário (BASARIA et al., 2001; SHAHIDI, 2001). A participação dos EAA na etiologia de várias doenças em animais e humanos ainda é desconhecida (FRIEDL, 2000).

Atualmente os EAA são usados predominantemente de forma abusiva e indiscriminada para aumentar o rendimento físico e proporcionar hipertrofia muscular, melhorando a aparência física. Em doses terapêuticas os EAA são bem tolerados, entretanto existe potencial risco à saúde associado com a dose excessiva empregada por atletas.

A toxicidade dos EAA pode ser atribuída em grande parte à superdosagem e à técnica de administração (SULLIVAN et al., 1998, LLEWWELLYN, 2000).

A mais importante e recente descoberta avaliando dose-resposta dos EAA revela que, para obter efeitos androgênicos da testosterona, são necessárias baixas doses, em contraste com efeitos anabolizantes, que requerem doses consideravelmente mais elevadas (BHASIN et al., 1999).

A superdosagem típica inclui aquelas que são de 10 a 100 vezes a dose terapêutica necessária (FUDALA et al., 2003). Existem relatos de utilização de doses até 3,5 vezes maior que a terapêutica e de associação de várias dessas drogas (GUIMARÃES NETO, 2000; SULLIVAN, 1998).

Os EAA são administrados, geralmente, em doses supra fisiológicas que poderão chegar até 500mg/dia, por várias semanas ou meses (HARDMAN et al., 1996; WU FCW, 1997; CATLIN, 2001). Os principais efeitos colaterais do uso de EAA são hepatotoxicidade, alterações cardiovasculares, distúrbios dos sistemas reprodutivos e endócrinos, dermatológicos e efeitos psiquiátricos.

A maioria dos efeitos colaterais está relacionada às propriedades androgênicas dos EAA. No sistema reprodutor masculino estão descritas diversas alterações como hipogonadismo hipogonadotrófico, oligospermia ou azoospermia, hipertrofia prostática, carcinoma prostático e atrofia testicular. Nas mulheres é comum o aparecimento de caracteres sexuais secundários masculinos como pilificação acentuada, alteração da voz, atrofia mamária, atrofia uterina, amenorréia e hipertrofia do clítoris. (LLOYD, 1996; JIN et al., 1996; AAP, 1997; WILSON, 1999).

As alterações hepáticas relacionadas com EAA podem variar desde alterações enzimáticas assintomáticas até tumores malignos potencialmente fatais. (SOE et al., 1992).

O principal risco associado ao sistema músculo esquelético é o fechamento precoce da lâmina da cartilagem epifisária em adolescentes, o que pode levar a uma diminuição da estatura do indivíduo, de forma irreversível (BLUE & LOMBARDO, 1999).

Acne, seborréia, cistos sebáceos, alopecia, estrias atróficas estão entre as alterações cutâneas que podem surgir nos usuários de EAA (SCOTT & SCOTT, 1992).

Alterações psicológicas e psiquiátricas também foram relacionadas ao uso de EAA. Entre as alterações encontradas estão principalmente distúrbios do humor e agressividade, além de crises de mania, comportamento anti-social, delírio, paranóia e até suicídio (BAHRKE et al., 1992; CORRIGAN, 1996).

2.4 Alterações cardiovasculares causadas pelo abuso de EAA:

O efeito anabólico do andrógeno no músculo esquelético é também evidente no coração uma vez que todos os tecidos têm receptores androgênicos (HAUPT, 1993; SHAHIDI 2000). No sistema cardiovascular humano são encontrados receptores androgênicos altamente específicos, saturáveis e de alta afinidade (ROCKHOLD, 1993).

Efeitos deletérios dos EAA sobre as células do miocárdio dependem da dose de EAA administrada e da duração da exposição. A toxicidade cardíaca resultante do abuso de EAA inclui um amplo espectro de doenças que vai desde anormalidades lipídicas até a morte súbita (BOWMAN, 1990).

Melchert & Welder propõem quatro mecanismos para explicar a toxicidade cardiovascular dos EAA: aterogênico (anormalidades das lipoproteínas), trombótico (hipercoagulabilidade), vasoespástico (disfunção endotelial e de óxido nítrico) e lesão direta do miocárdio.

Os EAA causam mudanças no metabolismo lipídico com redução das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e elevação nos níveis das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Este perfil favorece a aterogênese e, embora sejam mudanças reversíveis, estima-se um aumento do risco cardiovascular de três vezes para as pessoas que utilizam EAA (MELCHERT et al., 1995).

A formação de uma placa ateromatosa acentua a disfunção endotelial e promove a agregação plaquetária e formação de trombo intracoronário. Portanto, os EAA têm sido implicados como a principal causa de morte súbita por trombose da artéria coronária mesmo na ausência de placa aterosclerótica intracoronariana. Parece haver um efeito direto sobre o sistema fibrinolítico que aumenta a tendência pró-coagulante, tanto pela via intrínseca e quanto extrínseca. Além disso, há um aumento na produção de tromboxano A₂ e diminuição de prostaglandinas que podem causar um estado de hipercoagulabilidade e promover a agregação plaquetária (MELCHERT et al., 1995).

Os EAA inibem a enzima guanyl ciclase reduzindo a produção de guanosina monofosfato cíclico. Associado ao aumento dos níveis de LDL oxidada que também inibe a capacidade da guanyl ciclase de ser ativada pelo óxido nítrico, há resposta potencializadora da disfunção endotelial, o que favorece a ocorrência de infarto do miocárdio por vasoespasmos em pacientes jovens e sem evidências de doença arterial coronariana (MELCHERT et al., 1995).

Existem, na literatura, estudos ecocardiográficos realizados em fisioculturistas, comparando os que utilizam EAA e os que não utilizam agentes ou que os tinham suspenso meses antes. Os achados mostram aumento significativo da massa ventricular esquerda e do septo interventricular em usuários dos EAA. Estes dados nos levam a entender que os EAA

podem alterar as adaptações fisiológicas que ocorrem com a realização de atividade física (FLECK, 1993; SACHTLEBEN, 1993). Nestas condições, os EAA alterariam o remodelamento ventricular esquerdo induzido pelo exercício reduzindo os benefícios fisiológicos secundários à prática esportiva e que está relacionado, principalmente, às alterações microvasculares (TAGARAKIS, 2000; WOODISS, 2000).

Completando este cenário, Dickerman e Luke relataram casos de cardiomegalia com hipertrofia concêntrica em usuários de altas doses de EAA (DICKERMAN, 1995; LUKE, 1990).

2.5 Hipertrofia miocárdica e betabloqueadores adrenérgicos:

Os miócitos cardíacos são células diferenciadas com capacidade reduzida de se dividirem. Essa característica impõe restrições ao crescimento regenerativo em situações de demanda aumentada e/ou perda celular ampla. Alternativamente, os cardiomiócitos adultos apresentam crescimento vicariante com aumento global de suas dimensões e estruturas. No entanto, a própria natureza desse processo limita sua extensão, e a persistência dos estímulos termina por ser inadequada aos cardiomiócitos, levando à sua disfunção e à perda celular progressiva (FRANCHINI, 2001).

A hipertrofia miocárdica ocorre em quase todas as doenças que acometem o coração e é considerado um fenômeno adaptativo às sobrecargas hemodinâmicas. Nesse contexto, a hipertrofia miocárdica tem como substrato histológico o aumento da quantidade de elementos ultra-estruturais das células que resulta da ativação da síntese protéica (WEBER & BRILLA, 1991).

Os eventos que levam à hipertrofia miocárdica parecem agir em forma de cascata incluindo sinais inicializadores (fatores mecânicos, neurotransmissores e hormonais), mecanismos de acoplamento e de segundo mensageiro (AMPc) que aumentam o conteúdo intracelular de íons Na^+ , Ca^{++} e H^+ (via ativação de canais iônicos e de enzimas) e, finalmente, a participação de fatores de transcrição gênica (MORGAN & BAKER, 1991).

É importante salientar que a hipertrofia do ventrículo esquerdo é uma manifestação fenotípica complexa influenciada por um grande número de fatores ambientais e biológicos como, por exemplo, exercício, idade, sexo e pressão sanguínea (MONTGOMERY, 1997).

Em síntese, a hipertrofia cardíaca é controlada de maneira multifatorial e complexa e inclui fatores físico-hemodinâmicos, genéticos e neuro-humorais. O estímulo mecânico tem papel central no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca e na deterioração estrutural e funcional progressiva que caracteriza o estágio de descompensação (RUWHOF et al., 2000; MANN, 1999).

Nas hipertrofias patológicas, alguns aspectos relacionados à resposta hipertrófica são semelhantes às etapas em que ocorre o desenvolvimento do coração durante o período fetal ou perinatal, sendo, por isso, denominados “reprogramação fetal”. São observados em animais experimentais padrões de expressão gênica característicos do período fetal, como o reaparecimento de miosina de cadeia pesada do tipo beta e de alfa-actina esquelética (CHIEN & KNOWLTON, 1991). Além da indução de proteínas contráteis, a hipertrofia patológica também é caracterizada por alterações na expressão de genes como o do peptídeo natriurético atrial, outros relacionados ao metabolismo energético (subunidade M da lactato desidrogenase e subunidade beta da creatina quinase) e da enzima conversora da angiotensina I (FRANCHINI KG, 2001; SWYNGHEDAUW, 1999; CHIEN & KNOWLTON, 1991).

Um outro fator local cujas evidências apontam sua participação no desenvolvimento de hipertrofia por sobrecarga pressora é a hiperexpressão do IGF-1 que, no miocárdio, pode induzir ao fenótipo hipertrófico (REISS et al., 1996; REDAELLI et al., 1998).

A hipertrofia também tem sido demonstrada através de fatores neurais. São inúmeras as demonstrações que estímulos do sistema simpático ou a estimulação dos receptores adrenérgicos pelos neurotransmissores naturais ou agonistas sintéticos induzem hipertrofia cardíaca. Tanto a estimulação dos receptores α_1 como a dos receptores β_1 adrenérgicos podem induzir hipertrofia cardíaca. Nesta ação eles envolvem a geração dos sinais do sarcolema que ativam os mensageiros intracelulares os quais irão regular a atividade necessária ao crescimento celular (ROCKMAN et al., 1997).

Os efeitos das catecolaminas sobre os cardiomiócitos são mediados por receptores beta e alfa os quais pertencem à superfamília dos receptores acoplados às proteínas G. São conhecidos três subtipos de receptores β , sendo que os β_1 e β_2 são expressos no coração. A estimulação crônica de receptores β afeta múltiplas funções celulares, incluindo-se aqui a transcrição gênica, o crescimento celular e a morte celular (XIAO et al., 1999).

No miocárdio normal, cerca de 80% dos receptores são do subtipo β_1 . Sua estimulação regula a atividade da adenilato ciclase via proteínas Gs, aumentando a concentração intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), responsável pela maioria dos efeitos da hiperatividade adrenérgica (BRISTOW et al., 1982; BRISTOW et al., 1990).

Os bloqueadores adrenérgicos são usados para tratar muitas alterações cardiovasculares. As principais indicações são: hipertensão sistêmica, angina, ansiedade e arritmias cardíacas (SISSOM & KITTLESON, 1999). Os bloqueadores beta adrenérgicos podem ser classificados em seletivos ou não seletivos, de acordo com a afinidade por receptores. Assim, eles podem

bloquear predominantemente os receptores β 1 existentes no coração e/ou os β 2 presentes nos vasos sanguíneos e brônquios. Os bloqueadores beta seletivos para os receptores β 1 são: metoprolol, atenolol, esmolol e acebutolol (MEHVAR & BROCKS, 2001).

Os mecanismos pelos quais os bloqueadores beta adrenérgicos produzem efeitos benéficos nos pacientes com IC não são totalmente conhecidos. Entre os vários mecanismos propostos temos: diminuição dos níveis de noradrenalina plasmática e tecidual por redução da atividade simpática; aumento do clearance de noradrenalina e bloqueio dos efeitos tóxicos das catecolaminas sobre os miócitos com redução de apoptose e morte celular. Estes medicamentos permitem o restabelecimento da densidade dos beta receptores diminuída em consequência da ativação adrenérgica crônica. Isto faz com que o miocárdio possa responder adequadamente à estimulação das catecolaminas endógenas resultando em melhora sintomática e maior tolerância ao exercício. De maneira análoga ocorre considerável aumento dos níveis de proteína G estimuladora (Gs), com maior atividade da adenilciclase, maior produção de energia e maior eficiência das unidades contráteis. Também é identificada redução dos níveis de secreção de renina pelo bloqueio simpático, mimetizando, assim, a ação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e prevenindo eventual escape da supressão de angiotensina II. Como ações adicionais ocorrem melhora da função barorreflexa, redução da impedância aórtica (pós-carga) e melhora da eficiência circulatória. O resultado final das ações dos bloqueadores beta adrenérgicos implica em melhora da função de bomba com menor consumo de oxigênio pelo miocárdio, melhora da função diastólica, aumento de fluxo coronariano e redução de isquemias, das arritmias ventriculares e, em consequência, da morte súbita (NETO et al., 2006) .

2.6 Estudos Clínicos com Metoprolol

Como mencionado, o metoprolol é um bloqueador beta1 seletivo, lipofílico, sem atividade simpaticomimética intrínseca. Dentre os bloqueadores beta adrenérgicos, (BB), o metoprolol foi o primeiro e mais estudado em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). Vários pequenos estudos não controlados com os BB foram realizados antes do primeiro ensaio clínico randomizado na IC, publicado por ANDERSON e et al. em 1985. Em pacientes com IC, o metoprolol melhora a função de bomba, o remodelamento ventricular esquerdo e a tolerância aos exercícios físicos. (FISCHER, 1994, ENGELMEIER, 1985). No estudo de ENGELMEIER et al., (1985), 8 pacientes recebendo metoprolol aumentaram sua capacidade física ao exercício e melhoraram a classe funcional de IC. Contudo, o numero pequeno de pacientes incluídos no grupo metoprolol e no grupo placebo e outros problemas no desenho do estudo, tornaram o seu resultado difícil de interpretar e pouco convincente. Posteriormente, CUCCHINI et al., (1988) estudaram a ação do metoprolol em 20 pacientes com cardiomiopatia dilatada, os quais foram seguidos por um período de seis meses. No grupo metoprolol houve melhora da classe funcional com aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; o volume sistólico final bem como a pressão de capilar também foram reduzidos. Estes resultados não foram observados no grupo placebo.

O MDC (1993), foi o primeiro grande estudo realizado com metoprolol. Trezentos e oitenta e três pacientes com cardiomiopatia dilatada foram incluídos; 94% estavam em classe funcional II ou III (NYHA). O estudo tinha como desfecho primário combinado a mortalidade e necessidade de transplante cardíaco. Houve 34% de redução de necessidade de transplante ($p<0.058$), porém não houve alteração na mortalidade. No seguimento, houve uma

significante melhora funcional no grupo que recebeu metoprolol com redução do número de hospitalizações, mas sem atingir significância estatística.

Os efeitos hemodinâmicos benéficos do metoprolol em pacientes com miocardiopatia dilatada não isquêmica foram avaliados por EICHHORN et al., (1994). Neste estudo, 24 pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco antes e após três meses de tratamento com metoprolol (n=15) ou placebo (n=9), em adição a terapia até então convencional. No grupo metoprolol houve aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo sem aumento do consumo miocárdico de oxigênio, sugerindo melhora na eficácia de bomba.

FISHER et al.,(1994) estudaram 50 pacientes com IC associada com doença arterial coronariana. Após um período de seis meses, o metoprolol promoveu uma redução no número de hospitalizações, melhora na classe funcional, na capacidade física ao exercício e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Em escala maior, o estudo RESOLVD (2000), incluiu 426 pacientes com IC de causas variadas. O estudo utilizou um desenho duplo-cego, placebo controlado, com dois estágios de randomização. No estágio I, os pacientes foram randomizados para receber candesartan, enalapril ou uma combinação destes medicamentos. No estágio II, os pacientes foram randomizados para receber 200 mg/dia de metoprolol ou placebo. O metoprolol não afetou o resultado da caminhada de seis minutos, da classe funcional (NYHA) ou da qualidade de vida. Contudo, houve uma importante melhora na função ventricular esquerda, com redução dos volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo e aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na presença de metoprolol.

Apesar de todas estas evidências do benefício do uso do metoprolol em pacientes com IC, o estudo MERIT-HF foi o que demonstrou de maneira inequívoca que este fármaco

diminui a mortalidade em pacientes com IC. O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do metoprolol na mortalidade e num desfecho combinado de mortalidade total e todas as causas de hospitalização. Como objetivo secundário verificou-se o número de hospitalizações, classe funcional de IC (NYHA) e qualidade de vida. O estudo foi planejado para dois anos, mas acabou sendo interrompido prematuramente, após um ano, por ter havido uma redução importante e precoce na mortalidade. Foram selecionados 3 391 pacientes com IC em classe funcional II a IV(NYHA) e fração de ejeção do VE < 40%. Os pacientes foram randomizados para metoprolol ou placebo, buscando-se atingir a dose de 200 mg/dia de metoprolol. A formulação galênica do metoprolol utilizada neste estudo - o succinato de metoprolol de liberação prolongada - foi diferente daquela usada nos estudos prévios, como o MDC, no qual o sal empregado foi o tartarato de metoprolol. Com isso, uma concentração plasmática constante de metoprolol é obtida com intervalo de administração de 24 horas com a vantagem da velocidade de liberação do succinato independer de fatores fisiológicos como o pH gástrico e o peristaltismo intestinal. Devido à inexistência de picos na concentração plasmática, a seletividade clínica aos receptores β_1 é aumentada, quando comparada às formulações convencionais de outros bloqueadores β_1 seletivos.

Estes estudos demonstraram progressivamente que o metoprolol melhora a classe funcional, a função ventricular esquerda e o prognóstico em termos de mortalidade e necessidade de internações, independentemente da etiologia da IC.

O COMET (2003) foi um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego desenhado para comparar diretamente os efeitos de carvedilol e metoprolol na sobrevida e morbidade de indivíduos com IC sistólica, com FEVE $\leq$ 35%. A sua hipótese principal era que havia um benefício maior do carvedilol em relação ao tartarato de metoprolol, uma vez que o carvedilol

é um bloqueador alfa e beta adrenérgico, não seletivo com variadas ações potencialmente favorável, como maior efeito antiisquêmico, inibição de apoptose e ação antioxidante. Os resultados do COMET demonstraram que carvedilol reduziu significativamente (17%) o risco de morte por todas as causas em relação ao metoprolol, com uma diminuição absoluta de 5,7% na mortalidade em 5 anos. A mortalidade anual foi de 10% no grupo metoprolol e 8,3% no carvedilol. Na análise de desfechos combinados (mortalidade total ou admissão por qualquer causa), embora numericamente a favor do carvedilol, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Algumas considerações, entretanto, merecem ser feitas diante da referida superioridade do carvedilol frente ao tartarato de metoprolol no estudo COMET. Inicialmente, a taxa de mortalidade anual descrita para o grupo metoprolol neste trabalho (10%) parece alta, quando comparada às registradas em outros ensaios clínicos recentes avaliando o efeito de BB na morbi-mortalidade de IC. No estudo MERIT-HF, com o succinato de metoprolol versus placebo, a mortalidade no grupo BB foi de 7,2%. No estudo CIBIS II, comparando bisoprolol e placebo, a taxa de mortalidade anual no grupo bisoprolol foi de 8,8%. Essas taxas parecem mais próximas da mortalidade anual descrita para o grupo carvedilol no próprio COMET (8,3%). Junto a isso, observa-se que a dose média diária de metoprolol (85 mg) atingida no COMET foi inferior às de ensaios clínicos prévios. No estudo Metoprolol Dilated Cardiomyopathy (MDC), a dose média “real” do tartarato de metoprolol foi de 108 mg/dia (dose alvo de 100-150 mg/dia), provocando uma redução média da frequência cardíaca (FC) de 15 batimentos/minuto (bat/min), bem superior aos 11,7 bat/min de queda da FC alcançados no COMET.

Todos estes resultados reforçam o papel dos bloqueadores beta adrenérgicos na IC e, dentre eles, o metoprolol se destaca como um importante agente terapêutico nesta grave condição clínica.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

Avaliar as alterações do miocárdio ventricular de ratos em resposta ao decanoato de nandrolona utilizando-se a histomorfometria.

Verificar a influência do tartarato de metoprolol nas alterações miocárdicas decorrentes do decanoato de nandrolona.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Modelo Animal

Foram utilizados 40 ratos albinos da linhagem Wistar, machos e adultos, com peso individual com média de 250g. Na condução do experimento foram obedecidas as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas (100x50x30cm) com média de cinco ratos por gaiola. A temperatura ambiente dentro do Biotério foi mantida entre 22-25^o C, em sala de controle de foto-período 12/12h de claro-escuro. Todos os animais foram alimentados com ração balanceada padrão (Purina[□] - São Paulo - Brazil) e água "ad libitum". A ração foi extrusado com forma cilíndrica (diâmetro entre 13 mm/15 mm) e trocado diariamente.

4.2 Grupos

4.2.1 Grupo Controle (C)

Os ratos foram submetidos, duas vezes por semana, durante cinco semanas consecutivas à injeção intramuscular de um veículo composto de óleo de oliva na dose de 1ml.

4.2.2 Grupo Nandrolona (N)

Os ratos receberam, duas vezes por semana, durante cinco semanas consecutivas, uma injeção intramuscular de decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin® –Akzo Nobel Ltda – Divisão Organon), na dose de 15 mg/kg de peso.

4.2.3 Grupo Metoprolol (M)

Os ratos foram submetidos, duas vezes por semana, durante cinco semanas consecutivas, à injeção intramuscular de um veículo composto de óleo de oliva com o volume de 1ml e, diariamente, durante este mesmo período, receberam também injeção intra-peritoneal de tartarato de metoprolol na dose de 4mg/kg de peso.

4.2.4 Grupo Nandrolona – Metoprolol (N-M)

Os ratos foram submetidos duas vezes por semana, durante cinco semanas consecutivas, à injeção intramuscular de decanoato de nandrolona na dose de 15 mg/kg de peso e também, diariamente, recebiam injeção intra-peritoneal de tartarato de metoprolol na dose de 4mg/kg de peso.

4.3 Procedimento e Medidas avaliadas

4.3.1 Sinais comportamentais e corporais

Os ratos foram observados, semanalmente, por um observador que não tinha conhecimento prévio da composição dos grupos. Foram analisadas as alterações corporais e mudanças comportamentais dos animais nos diversos grupos quantificadas em um sistema de pontuação quanto a sua presença (+) e sua ausência (-).

4.3.2 Peso

Após o período de adaptação de sete dias, os animais foram pesados (P1) e distribuídos, de forma randomizada, nos quatro grupos experimentais. Os animais foram identificados com traços de tinta na cauda.

Os animais tiveram seus pesos avaliados no início do experimento (P1), no décimo oitavo dia (P2) e ao final de cinco semanas (no dia do sacrifício dos animais) (P3). A pesagem foi realizada em balança digital (Marte LCV.0-Brasil).

4.3.3 Eletrocardiograma

Todos os animais foram anestesiados recebendo, via intramuscular, 0,1 ml da mistura anestésica (0,1 ml de cloridrato de cetamina + 0,2 ml de cloridrato de xilazina + 1 ml de SF 0,9%) para cada 100 g de animal vivo. Após anestesia, os animais foram colocados em decúbito dorsal, com os membros estendidos, e conectados ao aparelho de eletrocardiograma para obtenção do traçado eletrocardiográfico. A partir de então os animais foram incluídos no protocolo experimental já apresentado. Ao final de cinco semanas, os animais foram anestesiados e submetidos à realização de novo traçado eletrocardiográfico e sacrificados para remoção do coração.

O traçado eletrocardiográfico foi realizado por técnica convencional.

4.3.4 Peso do Ventrículo Esquerdo e Septo Interventricular

O coração foi removido por abertura torácica. Posteriormente, o órgão foi lavado em Ringer Lactato e pesado. Os vasos da base e átrios foram cortados ainda a fresco. Após a retirada dos átrios e da gordura e lavagem com soro fisiológico, os ventrículos foram secados em papel de filtro e pesados em balança analítica.

4.3.5 Diâmetro Transversal das Fibras Ventriculares

Após reparo dos ventrículos, estes foram colocados em solução fixadora de formol a 10% diluído em PBS e mantidos nessas condições por 24 horas. No dia seguinte, o ventrículo direito foi retirado do conjunto, e o ventrículo esquerdo juntamente com o septo interventricular foram encaminhados para processamento histológico em glicol metacrilato.

A fixação em resina foi feita utilizando uma infiltração intermediária, na proporção de 1:1, com álcool a 95% e solução de hidroxietil metacrilato + ativador; a peça permaneceu por duas horas nesta solução. Posteriormente a mesma foi transferida e mantida em solução de infiltração pura durante a noite e até o dia seguinte, quando foi incluída em molde plástico adequado.

Os blocos obtidos foram trimados em micrótomo, utilizando-se navalhas de vidro. De cada órgão foram obtidos cinco cortes, de três micra de espessura cada. Finalmente, os fragmentos de tecido foram distendidos em piscina de água destilada gelada, coletados em lâminas de vidro e corados com coloração de Hematoxilina e Eosina (HE) em historesina para a análise morfológica.

Do coração de cada animal contendo parede do ventrículo esquerdo e septo interventricular foram obtidos cinco cortes, de cada corte capturadas cinco imagens digitalizadas, com no mínimo cinco fibras em cortes transversais cada, as quais foram medidas correspondendo a um total de 125 fibras analisadas por animal.

As lâminas tiveram suas identificações trocadas e o analisador não tinha o conhecimento da real identificação dos grupos.

4.4 Análises Estatísticas

Os dados obtidos durante o estudo foram analisados utilizando-se o teste t de Student para comparações entre amostras do início e final do experimento. A comparação entre os grupos foi feita pela análise de variância e, quando observadas diferenças significativas, foram complementados pelo teste de Tukey. Foram considerados como significantes valores de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 Sinais comportamentais e corporais

A partir da terceira semana de utilização de decanoato de nandrolona foram observados maior agressividade, agitação e pelos eriçados nos Grupos N e N-M. O pelo dos animais destes grupos tornou-se opaco e amarelado. Nos Grupos C e M não houve mudança aparente do comportamento nem na aparência do pelo quando comparado com as semanas iniciais do experimento. As alterações de cada animal estudado estão apresentadas na TABELA 1.

Tabela 1 - Sinais comportamentais e corporais encontrados na terceira semana do experimento nos quatro grupos estudados.

Grupo N	R01	R02	R03	R04	R05	R06	R07	R08	R09	R10
Agitação	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
Agressividade	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
Pêlo eriçado	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Pêlo amarelado	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Grupo C										
Agitação	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Agressividade	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pêlo eriçado	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pêlo amarelado	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Grupo M										
Agitação	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Agressividade	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pêlo eriçado	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pêlo amarelado	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Grupo N-M										
Agitação	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
Agressividade	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Pêlo eriçado	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)
Pêlo amarelado	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)

Grupo C: Controle

Grupo N: Nandrolona

Grupo M: Metoprolol

Grupo N-M: Nandrolona-Metoprolol

R = rato

(+) = presente (-) = ausente

5.2 Peso

Os valores das médias dos pesos dos animais em gramas no início (P1), na metade (P2) e ao final (P3) do experimento nos grupos estudados estão descritos na TABELA 2 e representados no GRÁFICO 1.

Não houve diferença estatística entre o peso dos animais no início do experimento (P1), assim como não houve diferença estatisticamente significativa entre o peso inicial (P1) e o peso dos animais na metade do experimento (P2) entre os grupos estudados.

Ao final do experimento houve diferença estatisticamente significativa no peso entre o Grupo C e N, entre o Grupo C e N-M e não houve diferença estatística entre o Grupo C e M. Os animais do Grupo N apresentaram ganho de peso semelhante aos animais do Grupo N-M, sendo estes valores estatisticamente diferentes dos encontrados dos Grupos C e M.

Os animais que receberam decanoato de nandrolona (Grupos N e N-M) apresentaram peso corporal maior que os dos Grupos C e M.

O GRÁFICO 2 representa a média da variação dos pesos dos animais em gramas no início e ao final do experimento (P3-P1). Todos os grupos apresentaram uma variação positiva do peso, sendo que o Grupo N ganhou maior peso, seguido pelo Grupo N-M, Grupo M e finalmente o Grupo C.

Tabela 2 – Peso dos animais, em gramas, no início (P1), metade (P2) e ao final do tratamento (P3), nos diversos grupos

Grupos	C Controle			N Nandrolona			M Metropolol			N-M Nandrolona-Metropolol		
Animal Fase	Início	Meio	Final	Início	Meio	Final	Início	Meio	Final	Início	Meio	Final
1	278	331	328	290	365	374	298	371	374	320	394	443
2	323	404	383	325	431	440	316	364	358	297	373	376
3	255	297	278	306	422	433	282	355	347	320	384	389
4	290	335	323	290	374	385	287	356	350	285	363	367
5	280	369	337	280	381	393	293	370	361	302	376	380
6	303	355	337	317	427	432	284	367	362	298	357	345
7	317	392	359	280	358	365	332	383	362	270	354	348
8	290	345	317	260	362	362	289	365	350	270	369	373
9	323	409	372	275	369	371	307	350	333	295	378	384
10	284	358	337	320	392	399	255	314	352	280	361	372
Nr	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Média	294,30	359,5	337,10 (a1)	294,30	388,1	395,40 (a2)	294,30	359,50	354,9 (a1)	293,70	370,90	377,70(a2)
Dp:	21,73	28,39	29,74	21,73	28,39	29,74	20,96	18,54	11,11	17,86	12,60	27
Nr = nº elementos				Dp = Desvio padrão								

(a1) e (a2) – estatisticamente diferentes entre si.

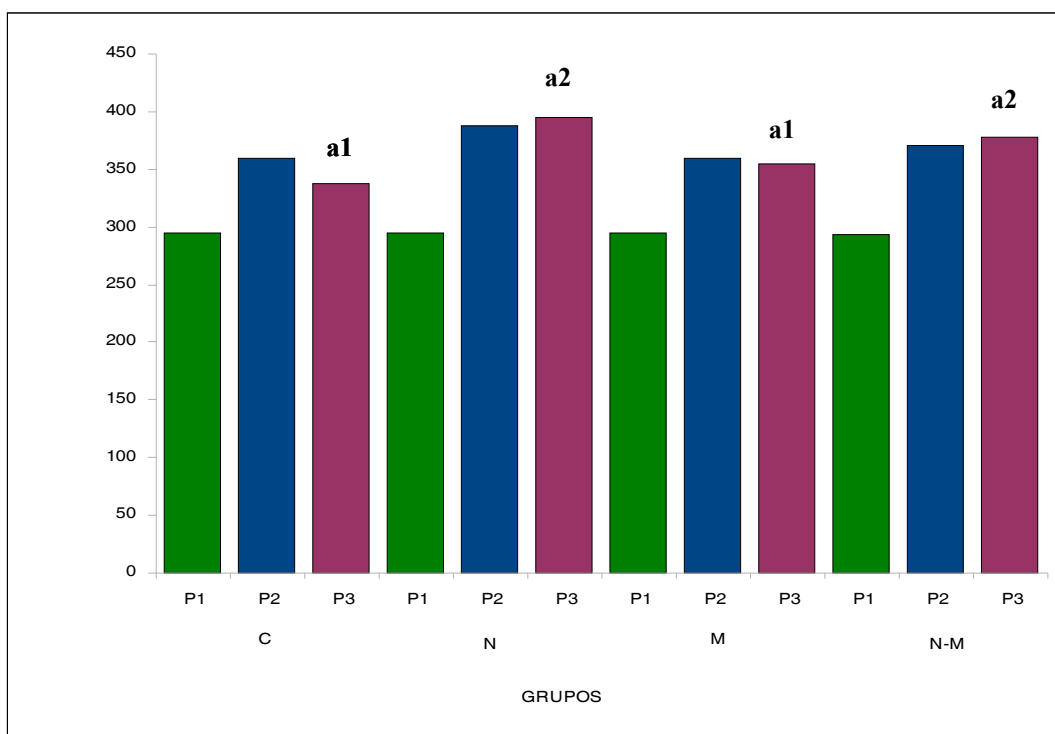


Gráfico 1 - Média dos pesos dos animais em gramas no início (P1), na metade (P2) e ao final (P3) do experimento nos grupos estudados.
(a1 e a2 – estatisticamente diferentes entre si.)

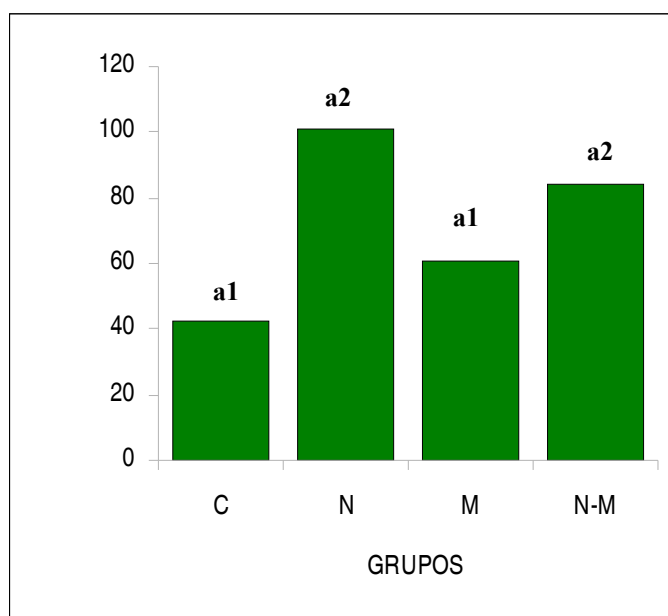


Gráfico 2 - Média da variação dos pesos dos animais em gramas no início e ao final do experimento (P3-P1) nos grupos estudados.
(a1 e a2 – estatisticamente diferentes entre si)

5.3 Frequência cardíaca

A média da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) no início (FC1) e ao final do experimento (FC2) nos grupos estudados está indicada na TABELA 3 e representada no GRÁFICO 3.

Tabela 3 - Frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) no início (FC1) e ao final (FC2) do experimento.

	Grupo C		Grupo N		Grupo M		Grupo N-M	
	(Controle)		(Nandrolona)		(Metoprolol)		(Nandrolona-Metoprolol)	
Animal	FC1	FC2	FC1	FC2	FC1	FC2	FC1	FC2
1	250	214	250	254	300	294	294	313
2	250	243	258	258	250	242	258	250
3	250	250	250	300	254	250	263	214
4	288	245	214	258	238	242	254	254
5	258	250	254	288	258	246	250	246
6	250	241	217	283	294	258	300	313
7	223	221	187	294	283	250	250	245
8	288	290	241	333	214	188	245	250
9	241	214	230	300	250	250	241	214
10	245	250	250	313	294	300	258	300
Nr	10	10	10	10	10	10	10	10
Média	254,3	241,8	235,1	288,1	263,5	252	261,3	259,9
	(a1a2)	(a1)	(a1)	(a2)	(a2)	(a1)	(a1a2)	(a1a2)
Dp	20,01	22,40	22,84	25,72	28,20	30,64	19,94	36,68
Nr= nº de elementos Dp= desvio padrão								
α crítico= 0,05								
(a1 e a2 - letras diferentes: estatisticamente diferentes entre si)								

Analisando a variação das médias das frequências cardíacas dos traçados de ECG realizados no início e ao término do experimento, só houve elevação significativa no Grupo N. Em todos os demais grupos não houve variação estatisticamente significativa como demonstrado no GRÁFICO 3.

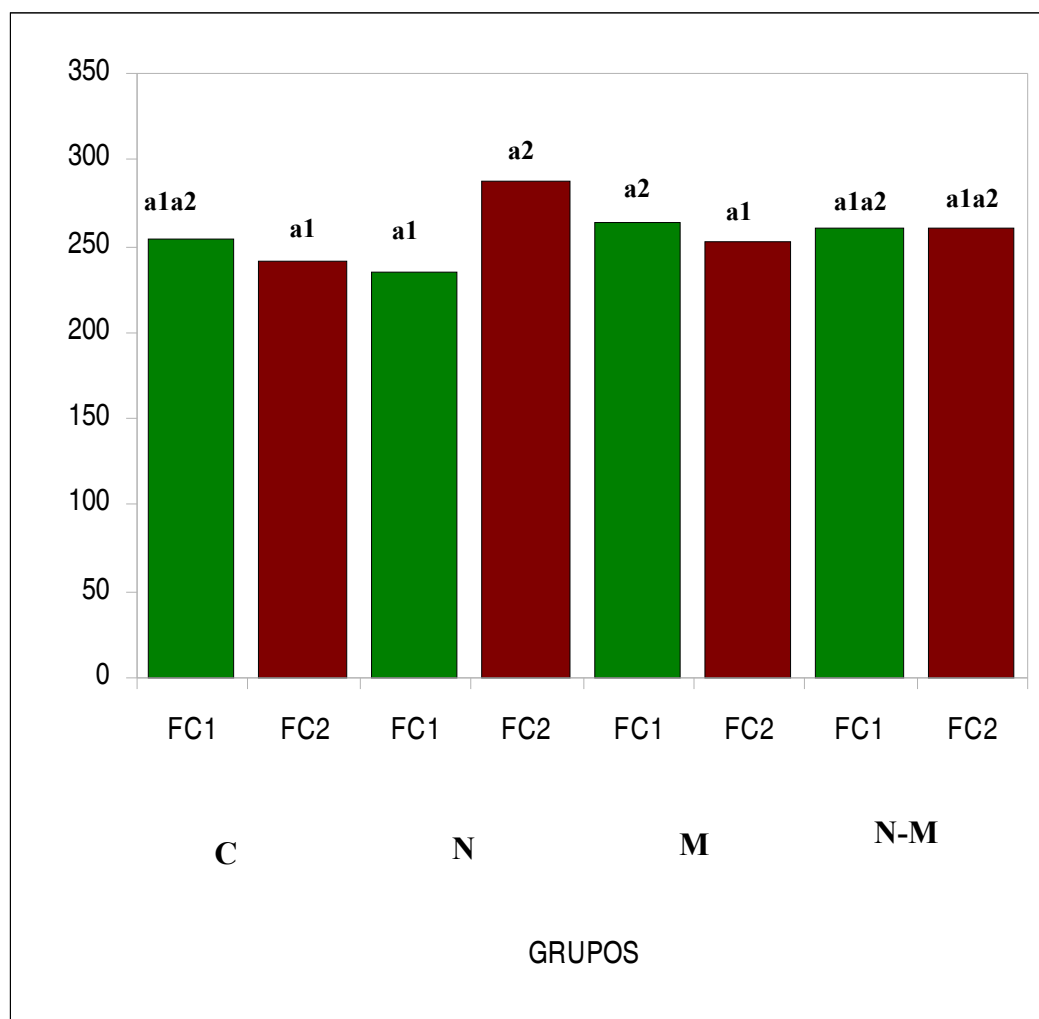


Gráfico 3 - Média da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) no início (FC1) e ao final do experimento (FC2) nos grupos estudados.
(a1a2 -letras diferentes: estatisticamente diferentes entre si)

5.4 Peso do ventrículo esquerdo com septo interventricular

Os valores da relação entre o peso do ventrículo esquerdo com o septo interventricular (PVE) e o peso do respectivo animal ao final do experimento (P3) estão demonstrados na TABELA 4. Estes mesmos dados estão representados no GRÁFICO 4.

O GRÁFICO 5 representa a variação das médias da relação entre o peso do ventrículo esquerdo com o septo interventricular (PVE) e o peso do respectivo animal ao final do experimento (P3) nos grupos estudados.

Tabela 4 - Relação entre o peso do ventrículo esquerdo e septo interventricular em gramas (PVE) e o peso do animal em gramas ao final do tratamento (P3) nos grupos estudados.

Animal	Nandrolona-			
	Grupos Controle	Nandrolona	Metoprolol	Metoprolol
1	3,35	3,48	3,21	3,16
2	3,39	3,07	3,35	3,19
3	3,96	3,93	3,46	2,83
4	3,41	3,14	3,43	3,27
5	3,56	3,44	3,05	3,42
6	3,26	3,24	3,31	3,19
7	3,34	2,93	2,76	3,16
8	3,79	3,31	3,14	3,49
9	3,23	3,23	3,00	3,39
10	3,56	3,28	3,07	3,23
N	10	10	10	10
Média	3,48	3,31	3,18	3,23
DP	0,23	0,27	0,22	0,18

N = nº elementos Dp = desvio padrão

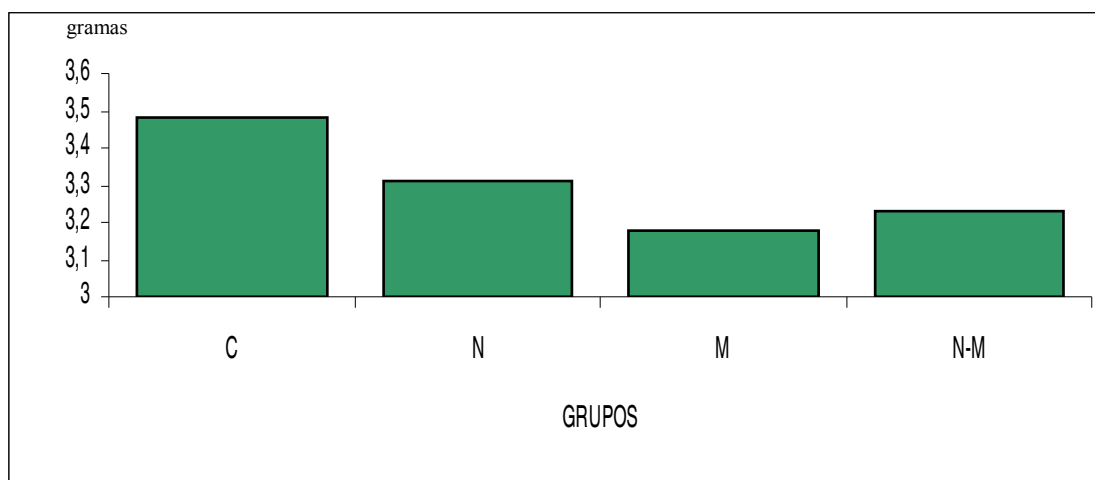


Gráfico 4 - Médias da relação do peso do ventrículo esquerdo e septo interventricular em gramas (PVE) e o Peso do animal em gramas ao final do experimento (P3).

Os valores da relação de PVE/P3 em ordem crescente foram: 3,48 no Grupo C, 3,31 no Grupo N, 3,23 no Grupo N-M e 3,18 no Grupo M. As maiores médias de peso do ventrículo estão nos grupos que receberam N; os resultados demonstram que houve diferença estatisticamente significante entre os Grupos C e N e entre os Grupos N e M.

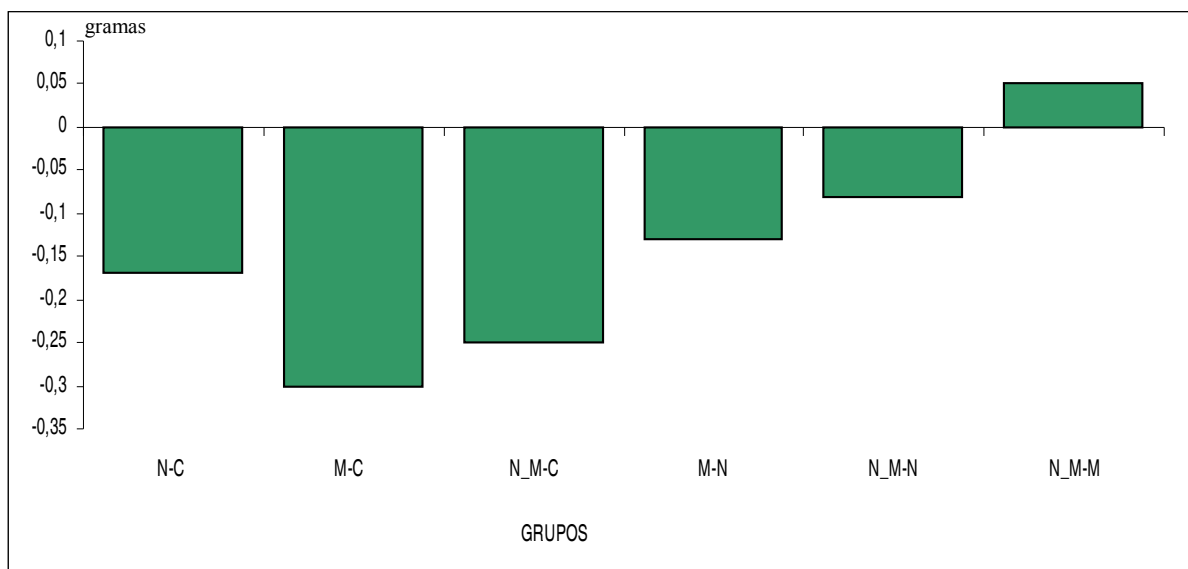


Gráfico 5 - Variação da relação entre o PVE/PV3 nos grupos estudados.

5.5 Diâmetros das fibras musculares ventriculares

A média das medidas de 125 fibras ventriculares de cada um dos animais e a média de cada um dos grupos deste estudo estão demonstrados na TABELA 5 e representados no GRÁFICO 6.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa na análise do diâmetro transversal das fibras ventriculares entre os Grupos C e N, Grupos C e M e entre C e N-M. Não houve diferença somente entre os Grupos M e N-M.

Os valores obtidos demonstram que a média do diâmetro das fibras ao final do experimento podem ser ordenadas de forma decrescente em: Grupo N, Grupo C, Grupo M e finalmente o Grupo N-M.

Tabela 5 - Diâmetro transversal das fibras cardíacas ventriculares em micra dos animais dos diversos grupos.

Grupos	C	N	M	N-M
	Controle	Nandrolona	Metoprolol	Nandrolona-
Animal				Metoprolol
1	11,51	18,91	9,41	9,33
2	11,06	19,15	9,17	9,64
3	10,72	19,09	8,93	9,13
4	10,66	19,13	8,95	8,57
5	10,70	19,21	8,87	8,05
6	9,85	18,87	8,64	8,62
7	9,74	19,17	8,81	8,68
8	10,17	19,08	8,80	8,41
9	9,97	19,26	8,98	8,43
10	10,35	18,87	9,11	8,65
Nr *	1250	1250	1250	1250
Média	10,47	19,074	8,967	8,751
	(a1)	(a2)	(a3)	(a3)
Dp	1,64	2,03	1,38	1,53

Nr = nº elementos

Dp = Desvio Padrão

Nr *: Total de 1250 fibras cardíacas medidas em 10 animais (125 fibras/animal)

(a1 a2 a3 – letras diferentes – estatisticamente diferentes entre si)

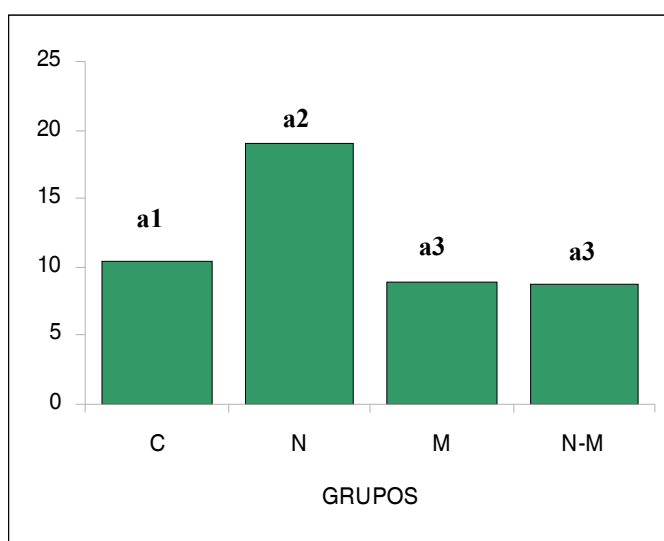


Gráfico 6 - Médias dos diâmetros das fibras ventriculares dos animais em micra. ao final do experimento.

(a1 a2 a3 – letras diferentes – estatisticamente diferentes entre si)

O GRÁFICO 7 mostra a variação das médias dos diâmetros das fibras ventriculares dos animais ao final do experimento. Fica evidente o aumento do diâmetro das fibras ventriculares do Grupo N em relação ao Grupo C, como também a redução do diâmetro das fibras do Grupo M e do Grupo N-M em relação ao Grupo N.

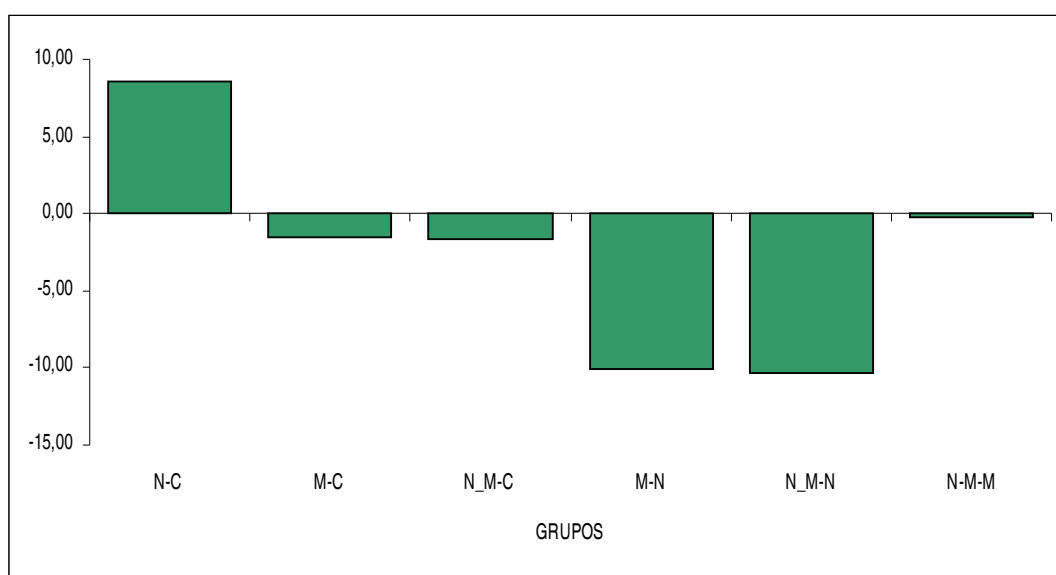


Gráfico 7 - Variação da média do diâmetro transversal das fibras ventriculares em micra entre os grupos do experimento ao final do experimento.

6. DISCUSSÃO

O modelo experimental utilizado já foi motivo de investigações em nosso laboratório (FERNANDES, 2007; FERREIRA, 2001). As respostas obtidas em diferentes protocolos de pesquisa indicam estabilidade e propriedade do experimento ora proposto.

O EAA escolhido foi o decanoato de nandrolona por ser um dos mais utilizados no mundo (KUTSCHER et al., 2002). A dosagem empregada de nandrolona foi supra fisiológica, assemelhando-se às dosagens empregadas com o intuito de melhorar a aparência e a força física. Já foram descritas na literatura o emprego de doses de 10 a 100 vezes a terapêutica (FUDALA et al., 2003).

Foram observadas algumas alterações comportamentais nos ratos que receberam nandrolona. Os animais foram nitidamente mais agitados e agressivos quando comparados aos dos Grupos C e M, a partir da terceira semana do experimento. A literatura mostra uma associação positiva entre os níveis de testosterona e conduta agressiva e hostil (POPE et al., 2000) parecendo ser estas as mais proeminentes alterações psicológicas observadas em atletas utilizando esteróides anabolizantes. Também são descritas diversas mudanças comportamentais como depressão, mania e hipomania (POPE e KATZ, 1994), irritabilidade (BAHRKE et al., 1990), dependência (BROWER, 2002), conduta anti-social (YATES et al., 1990), delírio (TILZEY et al., 1981), assassinato (POPE et al., 1996), violência doméstica (SCHULTE et al., 1993), esquizofrenia (ANNITTO e LAYMAN, 1980), suicídio (THIBLIN et al., 1999) e personalidade narcisística (PORCERELLI e SANDLER, 1995).

Observamos também o aparecimento de pêlos de coloração amarelada e opaca apenas nos animais do grupo N e N-M. Esta observação esteve presente em outros estudos que utilizaram EAA (YU-YAHIRO, 1989). Em seres humanos foram descritas o aparecimento de acne e alteração do padrão de distribuição dos pelos (WILSON, 1998).

O estudo evidenciou diferença significativa quanto ao peso do animal nos grupos estudados ao final do experimento. Os animais dos grupos que usaram nandrolona ganharam

mais peso do que os dos grupos C e M. Este achado é compatível com a literatura que enfatiza segundo o informe do COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS (Estados Unidos) de 1998, que os esteróides anabolizantes podem aumentar o peso corporal devido em parte à retenção de fluidos e em parte ao aumento da massa livre de gordura. YU-YAHIRO, (1989) mostrou que esta alteração do peso é marcante a partir da terceira semana de uso da nandrolona.

O aumento da frequência cardíaca observado no grupo que recebeu esteróide anabolizante (decanoato de nandrolona), reproduz os resultados encontrados na literatura. Alterações no controle reflexo e tônico no sistema cardiovascular foram demonstradas em animais tratados cronicamente com o esteróide anabólico estanozolol detectando-se neles a presença de hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca e alterações no controle barorreflexo da frequência cardíaca. (BEUTEL et al., 2005).

Outros efeitos adversos são associados ao uso de esteróides anabolizantes, tais como perda do controle parassimpático e, ainda, uma tendência à hipererestimulação do sistema nervoso simpático em ratos que receberam administração crônica de nandrolona (PEREIRA et al., 2006). Também foram descritas alterações degenerativas nos neurônios simpáticos intracardíacos causadas por EAA e acompanhadas por processo regenerativo num período de seis semanas (HARTMANN, 1986).

Neste estudo o metoprolol não alterou a FC dos animais, porém a taquicardia observada no grupo que recebeu nandrolona não foi reproduzida na presença deste medicamento. Os bloqueadores beta adrenérgicos são efetivos no controle de várias situações de taquiarritmias (LEVY, 1976; LEVY 1990). O metoprolol empregado em nosso estudo é um bloqueador beta seletivo, lipofílico, sem atividade simpaticomimética intrínseca.

A ausência de taquicardia induzida pela administração experimental de altas doses de anabolizante simultaneamente ao metoprolol demonstra o efeito modulador da frequência cardíaca deste agente.

Diversas alterações cardiovasculares, tais como a insuficiência de bomba, doença isquêmica e infarto do miocárdio vêm sendo observados em atletas usuários de esteróides anabolizantes (NIEMINEM et al., 1996; SULLIVAN et al., 1998, THIBLIN, 2000). Além disso, a ocorrência de morte súbita também vem sendo relatada em associação ao uso crônico de doses elevadas destas drogas (FINESCHI et al., 2001; FINESCHI et al., 2007).

Alguns estudos que avaliaram o efeito do uso de esteróides anabolizantes na função vascular observaram que a participação do endotélio na produção de substâncias vasodilatadoras pode estar comprometida (AMMAR e et al., 2004; EBENBICHLER et al., 2001). O endotélio é um importante modulador da resposta vasomotora sendo capaz de produzir fatores vasoativos que podem promover o relaxamento ou a contração do vaso. A presença de disfunção endotelial pode ocasionar prejuízo à regulação do tônus vascular contribuindo para o desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares particularmente as de natureza isquêmica.

O uso de esteróides anabólico-androgênicos, associados ou não à atividade física, resulta em várias alterações morfológicas e fisiológicas no coração similares às encontradas nos quadros iniciais de cardiomiopatias e insuficiência cardíaca (SULLIVAN et al., 1988; LUKE et al., 1990; FERENCHICK, 1991). Os animais deste estudo não realizaram qualquer tipo de atividade física programada com o objetivo de não criar viés ao estudo da hipertrofia miocárdica uma vez que o exercício pode levar ao aparecimento de alterações funcionais e anatômicas neste órgão, aumentando, inclusive, a sensibilidade dos receptores androgênicos.

São muitos os mecanismos adaptativos do coração em resposta ao crescimento, ao exercício e outras mudanças fisiológicas que estão sob influência dos esteróides, sejam eles endógenos ou não (SULLIVAN et al., 1998).

A análise do peso do ventrículo esquerdo com o septo interventricular permite avaliação mais precisa da ação do decanoato de nandrolona na estrutura desta câmara. No presente

estudo demonstrou-se, nitidamente, um aumento da massa ventricular esquerda nos animais que receberam anabolizante em relação ao grupo C e M. Os maiores pesos ventriculares foram encontrados nos animais que receberam apenas o anabolizante e os menores naqueles que receberam apenas o metoprolol. No entanto, quando se analisa a relação entre o peso do ventrículo esquerdo com o septo interventricular (PVE) e o peso final dos animais (P3), o Grupo C apresenta média mais alta do que os grupos que receberam nandrolona. Isto se deve ao intenso efeito sobre o ganho de peso corporal que acompanha o crescimento ventricular durante o uso da nandrolona.

Em 1977, BEHRENDT & BOFFIN demonstraram que a exposição de ratos a metandrostenolona provocava um aumento do ventrículo esquerdo com o aparecimento de mitocôndrias de aparência arredondada, membrana de aspecto defeituoso e alterações na matriz intersticial. Os mesmos autores observaram, em experimento com suínos, que este fármaco induz a destruição mitocondrial e aumento da relação mitocôndria x miofibrilas.

O espaço extracelular no miocárdio de ratos tratados com metandrostenolona é ocupado com feixes de fibrilas colágenas e as células têm aparência de estarem mais separadas, como visto em fases iniciais da fibrose da insuficiência cardíaca congestiva (SULLIVAN et al., 1998). Sabe-se que os EAA causam aumento e redistribuição transmural de colágeno em cães, (KARHUNEN ., 1988).

Uma redução na complacência ventricular esquerda foi observada em ratos com a administração crônica de decanoato de nandrolona (TRIFUNOVIC et al., 1995).

A vídeo-histomorfometria realizada mostra resultados concordantes com outros estudos nos quais o anabolizante teve papel importante no remodelamento ventricular esquerdo independentemente de atividade física associada. Uma vez que os animais que receberam apenas nandrolona apresentaram aumento do diâmetro das fibras musculares ventriculares, estes achados são similares aos relatados por DAMASCENO (2003) que também em um

estudo com ratos, após três semanas de utilização de altas doses de decanoato de nandrolona, observou o aparecimento de remodelamento ventricular esquerdo. O trabalho experimental realizado por MEIRELLES, (2006), também demonstrou hipertrofia miocárdica significativa em coelhos quando foram empregadas doses elevadas de decanoato de nandrolona

Existem relatos na literatura demonstrando que o uso de EAA está geralmente relacionado à resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo. Um estudo bem delineado, em atletas de força, demonstrou, empregando a ecocardiografia, que o remodelamento cardíaco que ocorre como efeito do uso de esteróides anabolizantes não é reversível após a suspensão da droga (DICKERMAN et al., 1997).

LEGNSFELD (1988) demonstrou que a testosterona favorece a expressão da isoenzima α -miosina de cadeia pesada independente dos estímulos hemodinâmicos existentes. Além disso, foram avaliados atletas de elite levantadores de peso e verificou-se que aqueles que eram usuários de esteróides anabolizantes apresentavam maior aumento na espessura da parede ventricular esquerda do que os não expostos a estas drogas (URHAUSEN e et al., 1989).

ZAUGG (2002) relata o aparecimento, in vitro, de apoptose em miócitos de ventrículo esquerdo de ratos expostos a EAA, o que poderia estar implicado na patogênese do remodelamento ventricular, na cardiomiopatia e na morte súbita associada ao abuso de EAA.

Em trabalho recentemente publicado verificou-se que os EAA podem causar hipertrofia de ventrículo esquerdo com restrição da função diastólica e estes efeitos persistem após a interrupção do seu uso (PAYNE, KOTWINSKI & MONTGOMERY, 2004). Outro estudo também concluiu que o uso de anabolizantes associado ao treinamento de força em atletas provocou redução da função diastólica do ventrículo esquerdo (NOTTIN ., 2006).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a indução da hipertrofia do miocárdio pelos EAA e, dentre eles, destaca-se um possível efeito tóxico direto sobre o

miocárdio. Esta lesão direta causaria necrose tecidual e consequentemente áreas fibróticas, locais estes que favorecem o aparecimento de arritmias fatais (MELCHERT et al., 1992; MELCHERT, 1995).

Estudos recentes demonstraram que a ativação de receptores $\beta 1$ induz à apoptose enquanto a ativação de $\beta 2$ pode implicar em sobrevivência celular. Camundongos com hiperexpressão de receptores $\beta 1$ evoluíram com hipertrofia dos cardiomiócitos, fibrose e declínio progressivo da função ventricular resultando em falência cardíaca e elevada mortalidade (ZHU et al., 2001).

Os bloqueadores beta adrenérgicos atuam também reduzindo a atividade do sistema renina angiotensina. O bloqueio $\beta 1$ adrenérgico inibe a formação de renina e de angiotensina II antagonizando parcialmente seus efeitos deletérios na insuficiência cardíaca. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores beta adrenérgicos agem, portanto, sinergicamente (SACKNER-BERNSTEIN & MANCINI, 1995).

Sabe-se que as alterações do aparelho cardiovascular secundárias ao uso de EAA são semelhantes às da insuficiência cardíaca em suas fases iniciais. Vários trabalhos demonstram que os bloqueadores beta reduzem a morbidade e a mortalidade dos portadores de insuficiência cardíaca (THE CIBIS II, 1999; MERIT-HF 1999; PACHER et al., 1996). Também é conhecido que os bloqueadores beta adrenérgicos podem reverter significativamente as alterações associadas ao remodelamento ventricular, inibindo ou retardando a deterioração progressiva da função ventricular (DU TOIT et al., 2005). NETO et al., (2006) demonstraram que a adição do tartarato de metoprolol ao tratamento de pacientes portadores de IC promove redução da frequência cardíaca, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diminuição dos diâmetros ventriculares e melhora da classe funcional.

O metoprolol utilizado neste estudo também propiciou redução do remodelamento

ventricular desencadeado pela nandrolona demonstrando um grau considerável de ação antagônica. De forma semelhante, o carvedilol apresentou resultados favoráveis no remodelamento ventricular desencadeado pelo uso da nandrolona (MEIRELLES, 2006). Isto vai de encontro aos achados de WENDT (2003), que em um estudo clínico similar com cães com cardiomiopatia dilatada obteve remodelamento e redução da silhueta cardíaca.

Contrariamente, DAMASCENO (2002), em um estudo experimental com ratos, utilizou enalapril que não teve implicação no remodelamento ventricular induzido por nandrolona.

As medidas microscópicas das fibras musculares cardíacas demonstram que o efeito do metoprolol na hipertrofia cardíaca desencadeada pelo uso de doses elevadas de decanoato de nandrolona parece se dever, pelo menos em parte, à redução do diâmetro das fibras miocárdicas. A modificação da hipertrofia foi importante, com redução de 50% do diâmetro da fibra em relação à exposição apenas à nandrolona. Eventuais efeitos sobre a matriz de colágeno precisam ser verificados, pois poderiam estar vinculados às arritmias e morte súbita descritas em usuários destas substâncias. O bloqueador adrenérgico utilizado exerceu efeito cardioprotetor e reparador, prevenindo o remodelamento e reduzindo a hipertrofia miocárdica induzida pela nandrolona. Seu exato mecanismo de ação nestas condições experimentais permanece não elucidado. Nestas circunstâncias são necessários outros estudos com desenhos metodológicos específicos para tal fim.

As alterações estruturais e funcionais da musculatura cardíaca decorrente do uso de esteróides anabolizantes, por efeitos diretos e/ou indiretos, podem provocar e perpetuar doenças cardiovasculares podendo seu uso indiscriminado aumentar o risco de morte. É de extrema importância que o conhecimento destes fatos chegue aos indivíduos que utilizam ou que pensam fazer uso destes agentes, com finalidades esportivas ou estéticas, para que os mesmos avaliem se os benefícios potencialmente alcançáveis são maiores ou mais importantes que os riscos deles advindos.

7. CONCLUSÃO

O decanoato de nandrolona administrado em dose elevada em ratos induz o remodelamento hipertrófico ventricular esquerdo.

Este remodelamento se deve ao aumento do diâmetro transversal dos cardiomiócitos e pode ser constatado após cinco semanas de tratamento.

O metoprolol foi capaz de reduzir em 100% o remodelamento hipertrófico quando administrado concomitantemente ao decanoato de nandrolona.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOTT, A. What price the Olimpian ideal? **Nature**, 407:124-7, 2000.
- ADAMI, S.; ROSSINI, M. Anabolic steroids in corticoid-induced osteoporosis. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, Austria, 143 (14):395-397, 1993.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Sports Medicine. Adolescents and Anabolic Steroids: **A Subject Review**. Pediatrics, Illinois, v 99. p.1 904-913, 1997.
- AMMAR, E.M.; SAID, S.A.; HASSAN, M.S. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolonein hypercholesterolemic rabbits. **Pharmacol Res.**, 50(3):253-9, 2004.
- ANDERSON, J.L.; LUTZ, J.R.; GILBERT, E.M.; et al. A randomised trial of low-dose beta-blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.**, 55: 471-75, 1985.
- ANNITO, W.J.; LAYMAN, W.A. Anabolic steroids and acute schizophrenic episode. **J. Clin. Psychiatry**, 41:143-44, 1980.
- ARAÚJO, L.R.; ANDREOLO, J.; SILVA, M.S. Utilização de suplemento alimentar e anabolizante por praticantes de musculação nas academias de Goiânia-GO. **Rev. Bras. Ciên. e Mov. Brasília**, 10(3):13-18, 2002.
- BAHRKE, M.S.; YESALIS, C.H. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sports and exercise. **Curr. Opin. Pharmacol.**, 4:614-20, 2004.
- BASARIA, S.; WASHISTROM, J.T.; DODS, A.S. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatmente of chronic diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 86:5108-17, 2001.
- BEHRENDT, H.; BOFFIN, H. Myocardial Cell Lesions Caused by Anabolic Hormone **Cell Tiss. Res.**, 181:423-426, 1977.
- BEUTEL, A.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. **J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.**, 93(1):43-8, 2005.
- BHASIN, S.; STORER, T.W.; JAVANBAKHT, M.; BERMAN, N.; YARASHESKI, K.E.; PHILIPS, J.; DIKE, M.; S INHA-HIKIM I, SHEN R; HAYS R.D.; BEALL, G. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infested men whit weight loss and low testosterone levels. **J. Am. Med.** 283:763-770, 1999.
- BLUE, J. G; LOMBARDO, J.A. Steroids and steroid-like compounds. **Clinics in Sports Medicine**, 18(3):667-689, 1999.
- BORG, K.O.; CALRSON, E.; HOFFMANN, K.J; JÖNSSON, T.E.; THORIN, H.; WALLIN, B. Metabolism of metoprolol –(3H) in man, the dog and the rat. **Acta Pharmacol Toxicol**, 36: 125-35, 1975.
- BOWMAN, S. Anabolic steroids and infarction. **B.M.J.**, 300:750, 1990.

BRISTOW, M.R.; GRINBERG, R.; MINOBE, W.; et al. Decreased catecholamine sensitivity and b-adrenergic receptor density in failure human hearts. **N. Engl. J. Med.**; 307:205-11, 1982.

_____; HERSHBERGER, R.E.; PORT, J.D.; et al. b-adrenergic pathways in non-failing and failing human ventricular myocardium. **Circulation**, 82(suppl I):12-25, 1980.

BROWER, K.J. Anabolic steroid abuse and dependence. **Curr. Psychiatry Rep.**, 4(5):377-387, 2002.

CATLIN, D.H. Use and abuse of anabolic steroids. In: De Groot LJ, Jameson JL, editors. **Endocrinology Philadelphia**: Saunders, 2232-42, 2001.

CHAUDRON, J.M.; LEFEBURE, P.; LEBACQ, L.G. The effectiveness and the selective effect on heart of metoprolol. In: **Abstracts of papers from the VIII World Cong. Of Cardiol.**, Tokyo, Japan, Abstr. Book I:185, 1978.

CHIEN, K.R.; KNOWLTON, K.U.; et al. Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. **FASEB J.**, 5:3037-3046, 1991.

CODY, R.J. Regression of left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 16: 143-4, 1990.

CONCEIÇÃO, C.A.; WANDER, F.S.; MASSILI, L.P.; VIANNA, L.A.F.; GONÇALVES, D.M.; FOSSATI, G. Uso de anabolizantes entre praticantes de musculação em academias. **Revista Pesquisa Médica**, 33:103-16, 1999.

CORRIGAN, B. Anabolic steroids and the mind. **Medical Journal of Australia**, 165:222-226, 1996.

COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Medical and nonmedical uses of anabolic-androgenic steroids. **Journal of the American Medical Association**, 264:2923-2927, 1990.

CREUTZBERG, E.C.; SCHOLS, A.M.W.J. Anabolic steroids. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care**, 2(3):243-53, 1999.

CUCCHINI, F.; COMPOSTELLA, L.; PAPALIA, D.; DE DOMENICO, R.; IAVERNARO, A.; ZEPPELINI, R. Trattamento cronico della cardiomiopatia dilatativa con betabloccanti. **G. Ital. Cardiol.**, 18:835-842, 1988.

CUNHA, T.S.; CUNHA, N.S.; MOURA, M.J.C.S.; MARCONDES, F.K. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Rev. Bras. Ciênc. Farmac.**, 40(2):165-79, 2004.

DAMASCENO, M.C.T. Prevenção do remodelamento ventricular esquerdo induzido pelo decanoato de nandrolona. São Paulo, 2003. 75 f. **DISSERTAÇÃO** (Mestrado em Emergências Clínicas)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DANHAIVE, P.A.; ROUSSEAU, G.G. Binding of glucocorticoid antagonists to androgen and glucocorticoid hormone receptors in rat skeletal muscle. **J. Steroid Biochem.**, 24:481-487, 1986.

_____. Evidence for sex-dependent anabolic response to androgenic steroids mediated by muscle glucocorticoid receptors in the rat. **J. Steroid Biochem.**, 29:575-581, 1988.

DELAUGHTER, M.C.; TAFFET, G.E.; FIOROTTO, M.L.; ENTMAN, M.L.; SCHWARTZ, E.J. Local insulin-like growth factor-1 expression induces physiologic, then pathologic, cardiac hypertrophy in transgenic mice. **FASEB. J.**, 13:1923-1929, 1999.

DI BELO, V.; GIORGI, D.; BIANCHI, M.; BERTINI, A.; CAPUTO, M.T.; VALENTI, G.; et al. Effects of anabolic-androgenic steroids on weight-lifters myocardium: an ultrasonic videodensitometric study. **Med. Sci. Sport Exerc.**, 31:514-21, 1993.

DICKERMAN, R.D.; MCCONATHY, W.J.; SCHALLER, F.; et al. Echocardiography in fraternal twin bodybuilders with one abusing anabolic steroids. **Cardiology**, 88:50-51, 1997.

DICKERMAN, R.D.; SCHALLER, F.; PRATHER, I.; MCCONATHY, W.J. Sudden cardiac death in 20 year old bodybuilder using anabolic steroids. **Cardiology**, 86:172-173, 1995.

DU TOIT EF, ROSSOUW E, VAN ROOYEN J, LOCHNER A. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/ reperfusion injury. **Cardiovasc. J. Southern Africa**, 16(1):21-8, 2005.

EBENBICHLER, C.F.; STURM, W.; GANZER, H.; BODNER, J.; MANGWETH, B.; RITSCH, A.; et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. **Atherosclerosis**, 158(2):483-90, 2001.

EICHHORN, E.J.; HEESCH, C.M.; BARNET, J.H.; et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 24:1310-20, 1994.

ENGELMEIER, R.S.; O'CONNEL, J.B.; WALSH, R.; RAD, N.; SCANLON, P.J.; GUNNAR, R.M. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. **Circulation**, 72:536-546, 1985.

FALKENBERG, M.; KARLSSON, J.; ÖRTENWALL, P. Peripheral arterial thrombosis in two young men using anabolic steroids. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.**, 13:223-6, 1997

FERENCHICK, G.S. Association of steroid abuse with cardiomyopathy in athletes. **American Journal of Cardiology**, 91:588-596, 1991.

FERNANDES, M.L.P. Efeitos da espironolactona sobre as alterações miocárdicas induzidas pelo hormônio tireoideano em ratos. **Arq. Bras. Cardiol.**, 89(6):398-402, 2007.

FERREIRA, M.B. Efeitos do Metoprolol sobre as alterações histomorfológicas do miocardiócito produzidas pelo hipertireoidismo experimental em ratos. Uberlândia, 2001.34f. **DISSERTAÇÃO** (Mestrado do Curso de Pós graduação em Clínica Médica)- Universidade Federal de Uberlândia.

FERRERA, P.C.; PUTNAM, D.L.; VERDILE, V.P. Anabolic Steroid use as possible precipitant of dilated cardiomyopathy. **Cardiology**, 88:218-20, 1997.

FINESCHI, V.; BAROLDI, G.; MONCIOTTI, F.; et al. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death. A pathologic study. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, 253-255, 2001.

FINESCHI, V.V.; RIEZZO, I.; CENTINI, F.; SILINGARDI, E.; LICATA, M.; BEDUSCHI, G.; KARCH, S.B. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse:morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. **Int. Legal Med.**, 121(1):48-53, 2007.

FISHER, M.L.; GOTTLIEB, S.S.; PLOTNICK, G.D.; et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, 23:943, 1994.

FLECK, S.J.; PATTANY, P.M.; STONE, M.H.; et al. Magnetic resonance imaging determination of left ventricular mass: junior Olympic weightlifters. **Med. Sci. Sports. Exer.**, 25,:522-527, 1993.

FLORINI, J.R.; EWTON, D.Z.; ROOF, S.L. IDF-1 stimulates terminal myogenic differentiation by induction of myogenin gene expression. **Mol. Endocrinol.**, 5:718-724, 1991.

FORMGREN, H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatic. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 3:1007-14, 1976.

FRANCHINI, K.G. Hipertrofia cardíaca: mecanismos moleculares. **Rev. Bras. Hipertens.**, 8: 125-142, 2001.

FRIEDL, K. E. Effect of anabolic steroids on physical health. In:CE. Yesalis, Editors, Anaolic Steroids in sport and exercise (edn2), **Human Kinetics, Champaign** (2000), p. 175-225.

FUDALA, P.J.; WEINRIEB, R.M.; CALARCO, J.S.; et al. An evaluation of anabolic-androgenic steroid abuser over a period of 1 year: seven cases studies. **Ann. Clin. Psychiatry**, 15:121-130, 2003.

GAGLIARD, I C. in **Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis& Treatment**. Pernoll ML eds, Appleton & Lange, East Nordwalk. 1991: 1046.

GAYAN-RAMIREZ, G.; ROLLIER, H.; VANDERHOYDONC, F.; VERHOEVEN, G.; GOSSELINK, R.; DECRAMER, M. Nandrolone decanoate does not enhance training effects but increases IGF-1 mRNA in rat diaphragm. **J. Appl. Physiol.**, 88:26-34, 2000.

GEBARA, O.C.E.;VIEIRA, N.W.; MEYER, J.W.; CALICH, A.L.G.; TAI, E.J.; PIERRI, H.; WAJNGARTEN, M.; ALDRIGHI, J.M. Efeitos cardiovasculares da testosterone. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 79 (6):644-649, 2002.

GEUSENS, P. Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis. **Clinical Rheumatology**, Pellenberg, n. 14, suppl. 3, p. 32-39, 1995.

GHAPHERY, N.A. Performance-enhancing drugs. **Orthop. Clin. North. Am.**, 6:433-42, 1995.

GUIMARÃES NETO, W.M. **Musculação Anabolismo Total**. 4. ed. São Paulo: Editora Phorte, 2000.

GUYTON, A.C.M.D. **Tratado de Fisiologia Médica**. 8ª ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro: p. 49-58. 1992.

HANDELSMAN, D. J. Androgen action and pharmacologic uses. In: DE GROOT, L. J.; JAMESON, J. L. **Endocrinology Philadelphia**: W. B. Saunders Company, p. 232-242, 2001.

HARDMAN, J.G.; GILMANN, A.G.; LINBIRD, L.E.; editors. Godman and Gilman's. **The pharmacological basis of therapeutics**. New York: McGraw-Hill, 1996.

HARTGENS, F.; CHERLES, E.; & KULPERS, H. Prospective echocardiographic assessment of androgenic-anabolic steroids effects on cardiac structure and function in strength athletes. **International Journal of Sports Medicine**, 24: 344-351, 2003.

HARTMANN, G.; ADDICKS, K.; DONIKE, M.; SCHÄNZER, W. Testosterone application influences sympathetic activity of intracardiac nerves in non-trained and trained mice. **J. auton. Nerv. Sys.**, 12:469-84, 1986.

HAUPT, H.A.; ROVERE, G.D. Anabolic steroids: A review of the literature. **Am. J. Sports Med.**, 12: 469-484, 1984.

HEDGE, G.A.; COLB, H.D.; GOODMAN, R.L. **Fisiologia Endócrina Clínica**. São Paulo: Interlivros Edições Ltda, 1988. pp. 151-175.

HUHTANIEMI, I.; KOSKIMIES, A.; PELKONEN, R.; KIVEKSET. in **Klininen Endokrinologia**. Lamberg B-A, Koivisto V, Pelkonen R eds. Duodecim, Jyväskylä. ; 458-478, 1992.

JÄNNE, O.A.; PALVIMO, J.; KALLIO, P.; et al. Androgen receptor and mechanism of androgen action. **Ann. Med.**, 25: 83-89, 1993.

JIN, B ; TURNER, L ; WALTERS, W A ; HANDELSMAN, D.J. The effects of chronic high dose androgen or estrogen treatment on the human prostate. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Dec, 81(12), 4290-5, 1996.

KANAYAMA, G.; GRUBER, A.J.; POPE, J.R.; H.G., BOROWIECKI, J.J.; HUDSON, J.L. Over the counter drug use in gymnasiums: an underrecognized substance abuse problem? **Psychother Psychosom**, 70:137-40, 2001

KARHUNEN, M.K.; RAMO, M.P.; KETTUNEN, R.; HIRVONEN, L. The cardiovascular effects of reconditioning after endurance training in rats. **Acta Physiologica Scandinavica**, Oxford, 133: 307-314, 1988.

KARILA, T. et al. Anabolic-androgenic steroids produce dose dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. **International Journal of Sports Medicine**, 24:237-343, 2003.

KENNEDY, M.C. Newer drugs used to enhance sporting performance. **Med. J. Aust.**, 173:314-7, 2000.

_____; LAWRENCE, C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. **Med. J. Aust.**, 158:346-348, 1993.

KUHN, C.M. Anabolic steroids. **Recent Progress in Hormone Research**, 57:411-434, 2002.

KUTSCHER, E.C.; LUND, B.C.; PERRY, P.J. Anabolic steroids: A review for the clinician. **Sports Med.**, 32(5):285-96, 2002.

LENGSFELD, M.; MORANO, I; GANTEN, U., et al. Gonadectomy and hormonal replacement changes systolic blood pressure and ventricular myosin isoenzymes pattern of spontaneously hypertensive rats. **Circ. Res.**, 63:1090-1094, 1988.

LEVY, G.S. The adrenergic nervous system in hyperthyroidism: therapeutic role of beta adrenergic blocking drugs. **Pharmacol. Ther.**, 1:431-42, 1976.

_____; KLEIN, I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. **Am. J. Med.**, 88:642-6, 1990.

LIMA, F.V. Nada substitui o treinamento. **Ciência Hoje**. Minas Gerais: 26(153), 1999.

LLEWELLYN, W. **Anabolic Steroid Reference Manual - Anabolics 2000** 1. ed. Estados Unidos, Anabolics.com Inc, 2000.

LLOYD, F.H. Lesson of the week: Anabolic steroid abuse by body builders and male sub fertility. **British Medical Journal**, 313:100-101, 1996.

LONGCOPE, C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. **Clin. Endocrinol. Metab.**, 15: 213-228, 1986.

LUKAS, S.E. Current perspectives on anabolic-androgenic steroids abuse. **Trends. Pharmacol Sci.**, 14:61-68, 1993.

LUKE, L.J.; FARB, A.; VIRMANI, R.; SAMPLE, R.H.B. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathologic and toxicological findings. **Journal Forensic Science Society**, 35:1441-1447, 1990.

MANN, D.L. Mechanism and models in heart failure. A combinatorial approach. **Circulation**, 100:999-1008, 1999.

MCCARTHY, K.; TANG, A.T.M.; DLRYMPLE-HAY, M.J.R.; HAW, M.P. Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management. **Ann. Thorac. Surg.**, 70:658-60, 2000.

MEHVAR, R.; BROCKS, D. R. Stereospecific Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Beta-Adrenergic Blocker in Humans. **Journal Pharmacology Pharmaceutical Science**, Amarillo, 4(2):185-200, 2001.

MEIRELLES, A.C.F. Efeitos do Carvedilol em alterações cardiovasculares induzidas experimentalmente em coelhos, Curitiba, 2006. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Veterinárias)- Universidade Federal do Paraná.

MELCHERT, R.B.; HERRON, T.J.; WELDER, A.A. The effect of anabolic-androgenic steroids on primary myocardial cell culture. **Med. Sci. Sports Exerc.**, 24:206-212, 1992.

_____; WELDER, A.A. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. **Med. Sci. Sports. Exerc.**, 27:1252-1262, 1995.

MONTGOMERY, H.E. Should the contribution of ACE gene polymorphism to left ventricular hypertrophy be reconsidered? **Heart**, 77:489-490, 1997.

MORGAN, H.E.; BAKER, K.M. Cardiac hypertrophy: mechanical, neural and endocrine dependence. **Circulation**, 83:13-25, 1991.

NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE, 2001. Disponível em: <<http://www.nida.nih.gov/>>, acesso em 18 abr. 2005.

NETO, J.A.F.;MADY, H.; GRUPI, C. Efeitos do tartarato de Metoprolol em pacientes portadores de insuficiência cardíaca **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 87(3):329-335, 2006.

NIEMINEN, M.S.; RÄMÖ, M.P.; VIITASALO, M.; et al. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. **Eur. Heart J.**, 17:1576-1583, 1996.

NOTTIN, S.; NGUYEN, L.D.; TERBAH, M.; OBERT, P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue doppler imaging. **Am. J. Cardiol.**, 97(6):912-5, 2006.

OIGMAN, W.; NEVES, M.F.T. Sistema renina-angiotensina e hipertrofia ventricular esquerda. **Revista Brasileira de Hipertensão**, 3:261-7, 2000.

PACKER M, COLLUCCI WS, SACKNER-BERNSTEIN JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. **Trial.Circulation**, 94:2793-9, 1996.

PAYNE, J. R.; KOTWINSKI, P. J.; MONTGOMERY, H.E. Cardiac effects of anabolic steroids, **Heart**, 90:473-475, 2004.

PEREIRA, J.R. P.P.; CHAVES, E.A.; COSTA, E.; SOUSA, R.H.; MASUDA, M.O.; CARVALHO, A.C.; NASCIMENTO, J.H. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. **Eur. J. Applied Physiol.**, 96(5):487-94, 2006.

POOLE-WILSON, P.A.; SWEDBERG, K.; CLELAND, J.G.F.; et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. **Lancet**, 362:7-13, 2003.

POPE, H.G.; PHILLIPS, K.A.; OLIVARDIA, R.O. **O Complexo de Adonis - A obsessão masculina pelo corpo**. 1º. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 2000.

_____, J.R.; KOURI, E.M.; POWELL, K.F.; et al. Anabolic-androgenic use among 133 prisoners. **Compr. Psychiatry**, 37:322-7, 1996.

_____, J.R.H.J.; KATZ, D.L. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use: a controlled study of 160 athletes. **Arch. Gen. Psychiatry**, 51:375-82, 1994.

PORCERELLI, J.H.; SANDLER, B.A. Narcissism and empathy in steroid users. **Am. J. Psychiatry**, 152(11):1672-4, 1995.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

REDAELLI, G.; MALHOTRA, A.; LI, B.; LI, P.; SONNENBLICK, E.H.; et al. Effects of constitutive overexpression of insulin-like growth factor-1 on the mechanical characteristics and molecular properties of ventricular myocytes. **Circ. Res.**, 82:594-603, 1998.

REISS, K.; CHENG, W.; FERBER, A.; KAJSTURA, J.; LI, P.; et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in the heart is coupled with myocyte proliferation in transgenic mice. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 93:8630-8635, 1996.

RIBEIRO, P.C.P. O uso indevido de substâncias: esteróides anabolizantes e energéticos. In: Associação Mineira de adolescência e cidadania. Associação Brasileira de Adolescência. Belo Horizonte- Minas Gerais: p. 97-101. 2000.

RICH JD, DICKINSON BP, FELLER A, PUGATCH D, MYLONAKIS E. The infectious complications of anabolic-androgenic steroid injection. **Int. J. Sports Med.**, 20:563-6, 1999.

ROCKHOLD, R.W. Cardiovascular toxicity of anabolic steroids. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, 33:497-520, 1993.

ROCKMAN, H.R.; KOCH, W.J.; et al. Cardiac function in genetically engineered mice with altered adrenergic receptor signaling. **Am. J. Physiol.**, 272:1553-1559, 1997.

ROSENFELD, R.G.; ROSENBLOOM, A.L.; GUEVARA-AGUIRRE, J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. **Endocr. Rev.**, 15:369-390, 1994.

_____, R.L. Role of androgens in growth and development of the fetus, child, and adolescent. **Adv. Pediatr.**, 19: 172-213, 1972.

RUWHOF, C.; VAN DER LAASERSE, A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. **Cardiovas. Res.**, 47:23-37, 2000.

SABRIA; PAK, E.; ALCOTT, S.A.; WILSON, B.A.; STEINBERG, S.F. Coupling function of endogenous {alfa} 1-and {beta}-adrenergic receptors in mouse cardiomyocytes. **Circ. Res.**, . 86:1047-1053, 2000.

SACHTLEBEN, T.R.; BERG, K.E.; ELIAS, B.A.; CHEATHAM, J.P.; FÉLIX, G.L.; HOFSCHE, P.J. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 25 (11): 1240-1245, 1993.

SACKNER-BERNSTEIN J.D.; MANCINI D.M. Rationale for treatment of patients with chronic heart failure with adrenergic blockade. **JAMA**, 274:1462-7, 1995.

SANTOS, A.M. **O mundo anabólico: Análise do uso de esteróides anabólicos no esporte. Barueri- São Paulo: Manole. 2003.**

SCHULTE, H.M.; HAIL, M.; BOYER, M. Domestic violence associated with anabolic abuse. **Am. J. Psychiatry**, 150:348, 1993.

SCOTT, M.J. III; SCOTT, A.M. Effects of anabolic-androgenic steroids on the pilosebaceous unit. **Cutis**, 50:113-116, 1992.

SHAHIDI, N.T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clin. Ther.**, 23:1355-1390, 2001.

SILVA, P.R.P.; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M.A. Esteróides anabolizantes no esporte. **Rev. Bras. Med Esporte**, 8(6):235-243, 2002.

SISSON, D.; KITTLESON, M. D. Management of the heart failure: Principles fo treatment, therapeutic strategies and pharmacology. In: **FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, S. N. Textbook of Canine and Feline Cardiology - Principles and Clinical Praticce**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999, Cap. 12, p. 216-249.

SOE, K.L.; SOE, M.; GLUUD, C. Liver pathology associated whit the use of anabolic-androgenic steroids. **Liver**, 12:73-79, 1992.

SULLIVAN, M.L.; MARTINEZ, C.M.; GALLAGHER, E.J. Atrial fibrillation and anabolic steroids. **J. Emer. Med.**, 17:851-857, 1999.

_____; MATINEZ, C.M.; GENIS, P.; GALLAGHER, E.J. The cardiac Toxicology of anabolic steroids. **Progress in Cardiovascular Diseases**, Philadelphia, 41:1-15, 1998.

SWYNGHEDAUW, B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. **Physiol. Rev.**, 79: 215-262, 1999.

TAGARAKIS, C.V.; BLOCH, W.; HARTMANN, G.; HOLLMANN, W.; et al. Anabolic steroids impair the exercise-induced growth of the cardiac capillary bed. **Int. J. Sports. Med.**, 21:4123-418, 2000).

THE CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS- II): a randomized trial. **Lancet**, 353:9, 1999.

THE RESOLVD investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. **Circulation**, 101:378±384, 2000.

THIBLIN, I.; LINDQUIST, O.; RAJS, J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. **J. Forensic Sci.**, 45(1):16-23, 2000.

THIBLIN, I T.; RUNESON, B.; RAJS, J. Anabolic Androgenic Steroid and Suicide. **Annals of clinical Psychiatry**, 11(4):223-231, 1999.

TILZEY, A.; HEPTONSTALL, J.; HAMBLIN, T. Toxic confusional state and choreiform movements after treatment with anabolic steroid. **B.M.J** , 283:349-350, 1981.

TINCELLO, D.G.; SAUNDERS, P.T.K.; HODGINS, M.B.; SIMPSON, N.B.; EDWARDS, C.R.W.; HARGREAVE, T.B.; WU, F.C.W. Correlation of clinical, endocrine and molecular abnormalities with in vivo responses to high-dose testosterone in patients with partial androgen insensitivity syndrome. **Clin. Endocrinol.**, 46:497-506, 1997.

TRIFUNOVIC, B.; NORTON, G.R.; DUFFIELD, M.J.; AVRAAM, P.; WOODIWISS, A.J. An androgenic steroid decreases left ventricular compliance in rats. **Am. Physiological Society**, 01:H1096-H1105, 1995.

URBAN, R.J.; BODENBURG, C.; GILKISON, C.; FOXWORTH, J.; COGGAN, A.R.; WOLFE, R.R.; FERRANDO, A. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. **Am. J. Physiol.**, 269:820-826, 1995.

URHAUSEN, A.; HOPLES, R.; KINDERMAN, W. One and dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids. **Eur. J. Appl Physiol.**, 58:633-640, 1989.

URHAUSEN, A; ALBERS, T.; AND KINDERMANN, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? **Heart**, 90:496-501, 2004.

VANDER, A.; SHERMAN, J.; LUCIANO, D. **Human Physiology**-The mechanisms of body function. 8^{ed}. New York- USA: McGraw-Hill, 2001.

VELDHUIS, J.D.; CARLSON, M.L.; JHONSON, M.L. The pituitary gland secrets in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**; 84: 7686-90, 1988.

VELDHUIS, J.D.; IRANMANESH, A. Physiological regulation of human growth hormone (GH)-insulin-like-growth factor type I (IGF-1) axis: predominant impact of age, obesity, gonadal function and sleep. **Sleep 19(10 supp1)**: S221-S224, 1996.

WAAGSTEIN, F.; BRISTOW, M.R.; SWEDBERG, K.; et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. **Lancet**, 342:1441, 1993.

WEBER, K.T.; BRILLA, C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. **Circulation**, 83:1849-1865, 1991.

WENDT, H. Estudo do uso do carvedilol em cães com cardiomiopatia dilatada. Curitiba, 2003. 144p. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

WILSON, J.D. Androgen abuse by athletes. **Endocr. Rev.**, 09:181-199, 1998.

_____. Androgens. In: **Williams Textbook of Endocrinology**, 9^a ed, Baltimore: W. B. Saunders Company, 1999.

WOODIWISS, A.J.; TRIFUNOVIC, B.; PHILIPPIDES, M.; NORTON, G.R. Effects of an androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. **J. Appl Physiol.**, 88: 409-415, 2000.

WU, .FC.W. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin Chem.**, 43:1289-92, 1997.

XIAO, R.P.A.V.; DONIN, P.; ZHOU, Y.Y.; CHENG, H.; AKHTER, S.A.; ESCHENHAGEN, T.; LEFKOWITZ, R.J.; KOCH, W.J.; LAKATTA, E.G. Coupling of b2-adrenoreceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. **Circ Res.**, .84: 43-52, 1999.

YATES, W.R., PERRY, P.J.; ANDERSEN, K.H. Illicit anabolic steroid use: a controlled personality study. **Acta Psychiatr Scand.** ,81:548-50, 1990.

YESALIS, C.E.; COURSON, S.P.; WRIGHT, J. E. History of anabolic steroid use in sport and exercise. In: Yesalis C, editor Anabolic steroids in sport and exercise. 2 nd. Ed. Champaing (IL): **Human Kinetics**, 2000 p.51-72.

YU-YAHIRO, J.A.; MICHAEL, R.H.; NASRALLAH, D.V.; SCHOFIELD, B. Morphologic and histologic abnormalities in female and male rats treated with anabolic steroids. **Am. Journal of Sports Medicine**, 17:686-689, 1989.

ZAUGG, M.; JAMALI, N.Z.; LUCCHINETTI, E.; XU, W.; et al. Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. **J. Cell Physiol.**, 187:90-95, 2002.

ZHU, W. Z.; ZHENG, M.; KOCH, W.J.; LEFKOWITZ, R.J.; KOBILKA, B.K.; XIAO, R.P. Dual modulation of cell survival and cell death by beta 2-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes . **Proc Natl Acad Sci USA**, 98:1607-1612, 2001.

ANEXOS

ANEXO A – Esquema de procedimentos

Esquema dos Procedimentos



ANEXO B – Anexos Estatísticos

1) Tukey - Relação peso do animal na metade do experimento

Grupos	C 359,5	N 388,1	M 359,5	N-M 370,9
C (a1)	--	3,5855	0	1,4292
N (a1)	3,5855	--	1,4292	2,1563
M (a1)	0	1,4292	--	1,4292
N-M (a1)	1,4292	2,1563	1,4292	--
Q crit = 3,82	* valores estatisticamente diferentes entre si Tukey a 0,05			

2) Tukey - Relação peso do animal ao final do experimento

Grupos	C 337,1	N 395,4	M 354,95	N-M 377,7
C (a1)	--	7,1980*	2,1977	5,0127*
N (a2)	7,1980*	--	5,0003*	2,1853
M (a1)	2,1977	5,0003*	--	V
N-M (a2)	5,0127*	2,1853	1,4292	--
Q crit = 3,82	* valores estatisticamente diferentes entre si Tukey a 0,05			

3) Tukey - Relação das médias da FC1

Grupos	C 254,3	N 235,1	M 263,5	N-M 261,3
C (a1a2)	--	2,6405	1,2653	0,9627
N (a1)	2,6405	--	3,9058(*)	3,6032
M (a2)	1,2653	3,9058(*)	--	0,3026
N-M (a1a2)	0,9627	3,6032	0,3026	--
Q crit = 3,82	* valores estatisticamente diferentes entre si Tukey a 0,05			

4) Tukey - Relação das médias da FC2

Grupos	C 241,8	N 288,1	M 252,0	N-M 259,9
C (a1)	--	4,9874(*)	1,0987	1,9497
N (a2)	4,9874(*)	--	3,8887(*)	3,0377
M (a1)	1,0987	3,8887(*)	--	0,8510
N-M (a1a2)	1,9497	3,0377	0,8510	--
Q crit = 3,82	* valores estatisticamente diferentes entre si Tukey a 0,05			

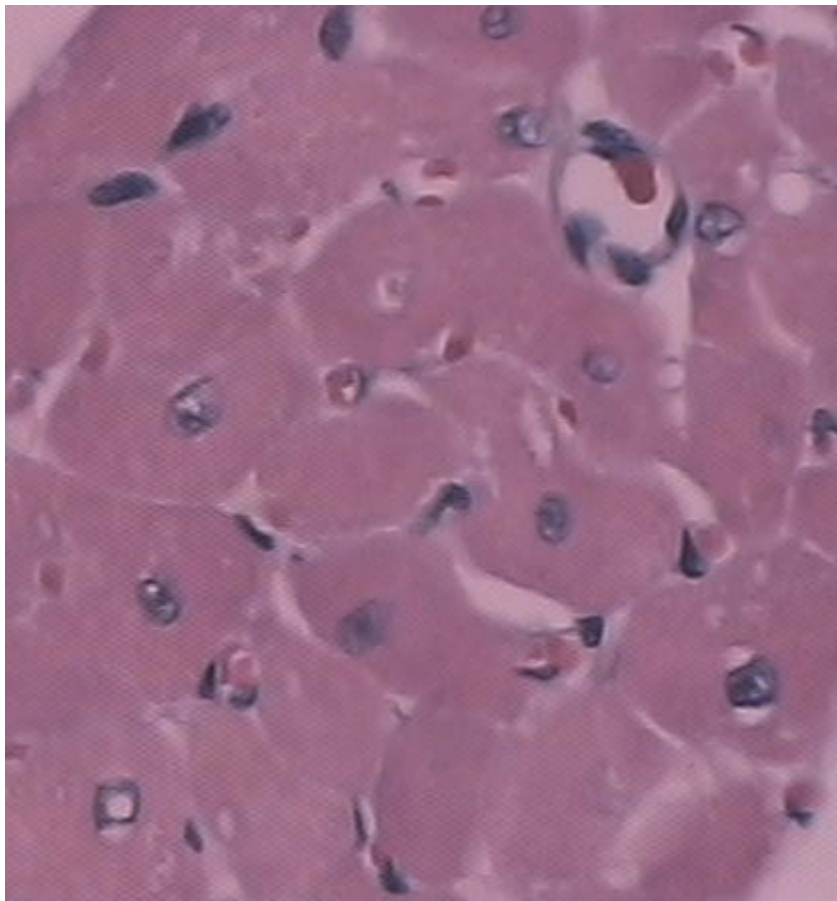
5) Tukey – Relação das médias do Diâmetro das Fibras

Grupos	C 10,47	N 19,07	M 8,97	N-M 8,75
C (a1)	--	69,5341 *	12,1751 *	13,9214 *
N (a2)	69,5341 *	--	81,7092 *	83,4554 *
M (a3)	12,1751 *	81,7092 *	--	1,7462
N-M (a3)	13,9214 *	83,4554 *	1,7462	--
Q crit = 3,82	* valores estatisticamente diferentes entre si Tukey a 0,05			

6) Tukey - Relação das médias de PVE / Peso Animal ao final

Grupos	C 2,97	N 3,94	M 3,0	N-M 3,44
C (a1)	--	6,2687(*)	0,1361	3,0209
N (a2)	6,2687(*)	--	6,1326(*)	3,2478
M (a1)	0,1361	6,1326(*)	--	2,8848
N-M (a1a2)	3,0209	3,2478	2,8848	--
Q crit = 3,82	* valores estatisticamente diferentes entre si Tukey a 0,05			

ANEXO C – Fotomicrografia de corte transversal de células musculares cardíacas do ventrículo esquerdo.



Fotomicrografia de corte transversal de células musculares cardíacas do ventrículo esquerdo de animal do Grupo Nandrolona (Objetiva de 40x, coloração Hematoxilina Eosina- HE).