

EFEITOS CARDIOVASCULARES DA ASSOCIAÇÃO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS COM TREINAMENTO FÍSICO RESISTIDO

Vander José Neves¹; Vinícius Guzzoni², Tiago Fernandes¹; Edilamar Menezes Oliveira¹ e
Fernanda Klein Marcondes²

¹Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Exercício, Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo - EEFPE/USP

²Departamento de Ciências Fisiológicas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, FOP/UNICAMP. Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Exercício, Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo - EEFPE/USP.

Correspondência para: vajneves@hotmail.com

Submetido em 04 de outubro de 2015

Aceito em 13 de março de 2016

RESUMO

Este artigo teve o objetivo de discutir os efeitos colaterais do uso recreativo do esteroide anabólico androgênico Decanoato de Nandrolona no sistema cardiovascular, abordando os mecanismos responsáveis por alterações estruturais, funcionais e moleculares promovidas pelo uso não terapêutico deste composto. Além disso, esta revisão discute os efeitos da associação deste esteróide anabólico com o treinamento físico resistido de alta intensidade em ratos. Como este composto é o esteroide anabólico sintético mais utilizado no Brasil e um dos mais utilizados no mundo, foram discutidos vários aspectos importantes a este respeito nesta revisão. Por fim, objetivou-se contribuir para o esclarecimento de jovens praticantes de atividades físicas, de atletas e de estudantes de educação física sobre os graves problemas promovidos no organismo devido ao uso, desnecessário, de doses supra fisiológicas de esteroides anabólicos androgênicos.

Palavras-Chave: Sistema Cardiovascular; Exercício físico; Esteroides anabolizantes; Decanoato de nandrolona.

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ANABOLIC-ANDROGENIC STEROIDS ASSOCIATED WITH RESISTANCE TRAINING

ABSTRACT

The aim of this manuscript was to discuss the side effects of recreational use of anabolic-androgenic steroid Nandrolone Decanoate on the cardiovascular system, addressing the mechanisms that are responsible for structural, functional and molecular changes promoted by non-therapeutic use of this drug. In addition, this review discusses the effects of this anabolic steroid in combination with high-intensity exercise training in rats. As Nandrolone Decanoate is the most synthetic anabolic steroid used in Brazil and one of the most used around the world, we put it as the main focus in this review. Additionally, we intended to contribute to clarification of young fitness enthusiasts, athletes and physical education students about the serious problems induced by unnecessary use of supraphysiological doses of anabolic-androgenic steroids.

Keywords: Cardiovascular system; Physical exercise training; Anabolic steroids; Nandrolone Decanoate.

INTRODUÇÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são compostos sintéticos derivados da testosterona. São utilizados no tratamento de diferentes patologias e, devido às suas propriedades anabólicas, maximizadas por alterações moleculares, também têm sido muito utilizados no meio esportivo como forma de melhorar o desempenho atlético entre competidores (KUHN, 2002), bem como em academias como forma de melhorar a aparência física (TANNER; MILLER; ALONGI, 1995). As indicações terapêuticas dos EAA têm sido cada vez menos respeitadas pelo público jovem que abusa no uso destes compostos, muitas vezes por falta de conhecimentos prévios dos graves efeitos colaterais que eles são capazes de promover no organismo humano. Além disso, a associação do uso destes compostos sintéticos com treinamentos físicos pode potencializar alguns efeitos colaterais capazes de induzir danos irreversíveis em órgãos e sistemas, culminando, em casos extremos, até mesmo na morte do usuário (FRATI *et al.*, 2015).

Ao contrário dos efeitos benéficos promovidos pelo treinamento físico sobre o sistema cardiovascular, muitos estudos têm mostrado que o uso de EAA, isoladamente ou em associação com o treinamento físico, pode, muito pelo contrário, promover efeitos deletérios sobre este mesmo sistema. Dentre os efeitos colaterais mais graves causados pelos EAA, pode-se destacar a cardiomiopatia dilatada (KALMANOVICH *et al.*, 2014), fibrose miocárdica (LUKE *et al.*, 1990), alterações eletrocardiográficas (STOLT *et al.*, 1999), aumento da pressão arterial (GELFAND e WITA, 1997), prejuízo no fluxo sanguíneo coronariano (ILHAN *et al.*, 2010), disfunção endotelial em fisiculturistas (EBENBICHLER *et al.*, 2001), arritmia cardíaca, infarto do miocárdio (URHAUSEN; ALBERS; KINDERMANN, 2004) e até mesmo morte cardíaca súbita em levantadores de peso (TURILLAZZI *et al.*, 2011; KALMANOVICH *et al.*, 2014; FRATI *et al.*, 2015).

O uso recreativo de EAA aumentou muito no Brasil na última década (ABRAHIN; SOUSA; SANTOS, 2014) e, apesar de todos os relatos de abuso e de todo conhecimento já descrito na literatura sobre os riscos do uso destes compostos com finalidades anabólicas, muitos jovens ainda desconhecem os sérios problemas causados pelos EAA sobre seus órgãos e sistemas. No Brasil, o EAA Decanoato de Nandrolona, cujo nome comercial é Deca-Durabolin[®], tem sido o composto mais utilizado na atualidade (ABRAHIN *et al.*, 2013). Com base nestas informações e no fato de o Decanoato de Nandrolona ser o principal esteroide anabólico estudado por nosso grupo de pesquisa nestes últimos dez anos, em associação ou não com o treinamento físico resistido, escolhemos este composto como foco desta revisão, cujo objetivo foi esclarecer alguns dos efeitos colaterais que o EAA Decanoato de Nandrolona é capaz de promover no sistema cardiovascular. Pretendeu-se também, alertar o leitor de que o uso não terapêutico de EAA, apenas por motivos estéticos ou mesmo esportivos, pode causar graves e irreversíveis efeitos colaterais em sua saúde.

Efeitos cardiovasculares: Estrutura, função e utilização dos EAA

Os EAA são compostos sintéticos derivados da testosterona, que foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica para uso no tratamento de disfunção do sistema reprodutor masculino, tratamento de deficiência no metabolismo proteico, câncer de mama, anemias, osteoporose, politraumatismos, queimaduras e síndrome da imunodeficiência adquirida (CUNHA *et al.*, 2004; CREUTZBERG e SCHOLS, 1999). Estes compostos apresentam efeitos anabólicos e androgênicos, sendo que a proporção entre tais efeitos no organismo varia entre os diferentes EAA. Alterações em suas moléculas possibilitaram o desenvolvimento de compostos com maiores efeitos anabólicos e reduzidos efeitos androgênicos (BINAYI *et al.*, 2015), sendo, por isso, muito utilizados no meio esportivo por competidores profissionais e amadores para melhorar o rendimento físico (KUHN, 2002) e por não competidores como forma de melhorar a aparência física (TANNER; MILLER; ALONGI, 1995). Atletas que

utilizam EAA buscando melhora do desempenho físico geralmente associam o consumo destas substâncias ao treinamento de força ou ao exercício físico anaeróbio (GROGAN et al., 2006).

Os EAA podem ser utilizados de várias formas, seja por ingestão de comprimidos, por meio de selos de fixação na pele, ou por meio de injeção intramuscular de compostos líquidos (RIBEIRO, 2000). No caso dos compostos injetáveis, o Decanoato de Nandrolona é um dos mais utilizados no mundo por se tratar de uma solução anabólica injetável com ação prolongada, que dura de duas a três semanas, após administração intramuscular em humanos (KUTSCHER; LUND; PERRY, 2002).

O Decanoato de Nandrolona é um composto sintético modificado que, ao contrário da testosterona, não apresenta o radical metil na posição 19 da molécula e, no lugar do grupo funcional hidroxila, apresenta um ácido decanoico. Após administração intramuscular, o Decanoato de Nandrolona sofre hidrólise no organismo, perde o ácido decanoico e então recupera o grupo funcional hidroxila, transformando-se em um esteroide biologicamente ativo, a nandrolona (TYLICKI *et al.*, 2007). Em comparação com a testosterona, a nandrolona apresenta maior ação anabólica e menor ação androgênica (WILSON, 1988). Isto se deve ao fato de que a dissociação de efeitos androgênicos e anabólicos parece estar associada com a presença ou ausência da enzima 5 α -redutase em tecidos contendo receptores androgênicos. Pela ação da 5 α -redutase, a nandrolona se torna 5 α -diidronandrolona e esta se liga mais fracamente ao receptor androgênico do que a própria nandrolona. Nos músculos, onde há baixa atividade da enzima 5 α -redutase, a própria nandrolona interage com receptores para esteroides, produzindo efeitos anabólicos relativamente maiores (CELOTTI e NEGRI, 1992). Isso explica os efeitos relativamente fortes da nandrolona nos tecidos destituídos de atividade da enzima 5 α -redutase comparado aos efeitos relativamente fracos nos tecidos com atividade 5 α -redutase, tanto em humanos quanto em animais de laboratório.

A figura 1 representa as diferenças entre as moléculas de testosterona e de Decanoato de Nandrolona, bem como a estrutura da molécula de nandrolona, o esteroide sintético biologicamente ativo.



Figura 1: Fórmula estrutural das moléculas de testosterona, Decanoato de Nandrolona e nandrolona.

Efeitos colaterais do uso indevido de EAA

O uso de EAA sem prescrição médica tem sido relacionado a vários efeitos colaterais em humanos, tais como atrofia do tecido testicular, disfunção erétil, ginecomastia (SONDERGAARD; THUNE; GUSTAFSSON, 2014), engrossamento da voz e crescimento dos pelos em mulheres, tumores hepáticos e de próstata, distúrbios hidroeletrólíticos (OLIVARES *et al.*, 2014) e alterações de humor (GRUBER e POPE, 2000), podendo até ocasionar suicídio em indivíduos predispostos a depressão (THIBLIN; RUNESON; RAJS, 1999). No sistema cardiovascular, já foram observados distúrbios parassimpáticos (MARQUES NETO *et al.*, 2013), alterações eletrocardiográficas, aumento de pressão arterial (AKÇAKOYUN *et al.*, 2014), cardiomiopatia (CLARK e SCHOFIELS, 2005) e aumento da massa do ventrículo esquerdo associado a um incremento do tempo de duração da fase de

relaxamento isovolumétrico do ciclo cardíaco em fisiculturistas usuários de EAA (NOTTIN *et al.*, 2006). Além disso, em animais de laboratório, já foram observadas alterações no metabolismo lipídico (CUNHA *et al.*, 2005), hipertrofia cardíaca concêntrica associada a disfunção sistólica e diastólica e reexpressão de genes característicos da vida fetal no ventrículo esquerdo de ratos tratados com nandrolona (TANNO *et al.*, 2011), bem como a ocorrência de redução da resposta inotrópica mediada por adrenorreceptores beta (NORTON; TRIFUNOVIC; WOODIWISS, 2000) e diminuição da complacência do miocárdio de ratos tratados com nandrolona (WOODIWIS *et al.*, 2000). Chaves *et al.* (2006) observaram que animais tratados com nandrolona não apresentaram aumento cardíaco da atividade de enzimas antioxidantes em resposta ao exercício físico, um efeito negativo da nandrolona sobre um efeito benéfico do exercício físico na pressão intraventricular. Segundo Frankenfeld *et al.* (2014), o Decanoato de Nandrolona é capaz de gerar grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio no fígado, coração e rins por romper o equilíbrio redox nesses órgãos.

Adaptações normais e patológicas do sistema cardiovascular

Durante o treinamento físico, o organismo é retirado de sua homeostase em função de toda a demanda energética que a atividade física requer (BRUM *et al.*, 2004). Nesse processo, a quantidade de sangue bombeado pelo coração é alterada para suprir com oxigênio a musculatura esquelética e o organismo como um todo. Para que esse processo seja bem sucedido, ocorrem alterações nos sistemas nervoso simpático e parassimpático com a finalidade de aumentar a frequência cardíaca, efeitos estes que ocorrem por intermédio do nodo sinoatrial devido à interação das catecolaminas endógenas com receptores adrenérgicos presentes no marcapasso cardíaco. Já em repouso, observa-se bradicardia por redução do tônus simpático no coração, resultando também em diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial (NEGRÃO e RONDON, 2001). Porém, essas adaptações benéficas desencadeadas pelo treinamento físico tornam-se prejudicadas quando o uso de EAA está associado (GROGAN *et al.*, 2006). Nesse sentido, a literatura tem demonstrado que esta associação pode até mesmo potencializar certos efeitos colaterais destes compostos sobre o sistema cardiovascular (DO CARMO *et al.*, 2011; TANNO *et al.*, 2011), podendo, inclusive, induzir morte súbita de jovens atletas (FINESCHI *et al.*, 2007; URHAUSEN *et al.*, 2004).

Mecanismos moleculares da hipertrofia cardíaca fisiológica e patológica

Com relação aos efeitos da associação de treinamento físico resistido e EAA sobre a estrutura e função cardíacas, faz-se necessário entender alguns mecanismos moleculares envolvidos no processo de remodelamento hipertrófico do coração. A hipertrofia cardíaca é um termo que significa aumento na massa ventricular em resposta ao estresse aplicado, além de ser um processo adaptativo que ocorre em resposta a uma série de estímulos fisiológicos e patológicos (CONRAD *et al.*, 1991; FERNANDES; SOCI; OLIVEIRA, 2011). A hipertrofia cardíaca fisiológica decorre de estímulos intermitentes, tais como sobrecargas de trabalho impostas por exercícios físicos estáticos ou dinâmicos realizados por longos períodos. A hipertrofia cardíaca patológica, por outro lado, decorre de estímulos crônicos tais como hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, hiperatividade simpática e estenose da aorta (OLIVEIRA *et al.*, 2006; FERNANDES; SOCI; OLIVEIRA, 2011). Ambos os tipos de hipertrofia, devido às diferentes alterações estruturais que nelas ocorrem, podem também ser classificadas como hipertrofia cardíaca excêntrica (normalmente é uma hipertrofia fisiológica) ou concêntrica (podendo esta ser fisiológica ou patológica). No caso da hipertrofia cardíaca excêntrica, o crescimento dos cardiomiócitos acontece em decorrência da adição de sarcômeros em série, permitindo que a célula cardíaca aumente seu tamanho em comprimento, e na hipertrofia concêntrica ocorre adição de sarcômeros em paralelo, permitindo que a célula cardíaca aumente seu tamanho em diâmetro (GARCIA e INCERPI,

2008; FERNANDES; SOCI; OLIVEIRA, 2011). Todavia, a hipertrofia cardíaca concêntrica nem sempre é patológica, podendo ser causada por sobrecargas hemodinâmicas tais como exercícios físicos resistidos dinâmicos ou isométricos. Esse tipo de hipertrofia não resulta em prejuízos funcionais para o miocárdio, tampouco promove a reexpressão de genes característicos da vida fetal que sejam considerados marcadores de hipertrofia cardíaca patológica (TANNO *et al.*, 2011).

Na hipertrofia cardíaca patológica, a qual geralmente é do tipo concêntrica, observa-se diminuição do diâmetro da câmara ventricular esquerda, além de aumento na espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e na espessura do septo interventricular no final da diástole, bem como redução na amplitude de contração da fibra muscular, podendo esta levar a uma insuficiência cardíaca (HART, 2003). Esse tipo de hipertrofia pode aumentar a duração do tempo de relaxamento do ventrículo esquerdo e provocar alterações no metabolismo do cálcio (CHIEN *et al.*, 1991), além de promover a reexpressão de genes característicos da vida fetal e alterações na expressão de proteínas contráteis e não contráteis, como o peptídeo natriurético atrial (ANP), α -actina esquelética e beta-miosina de cadeia pesada (β -MCP) (IZUMO; NADAL-GINARD; MAHDAVI, 1988; Tanno *et al.*, 2011).

Em resposta a diversos estímulos (genético, hormonal, sobrecarga de pressão e volume, hipertensão arterial), na hipertrofia patológica ocorre a reexpressão do ANP nas células ventriculares, o que representa a reprogramação de um gene embrionário na hipertrofia cardíaca. Supõe-se que o ANP possa participar da gênese das transformações fenotípicas observadas na hipertrofia cardíaca, embora o significado fisiológico da expressão aumentada do ANP no ventrículo esquerdo ainda permaneça desconhecido. A expressão do gene que codifica o ANP ocorre tanto no ventrículo quanto no átrio apenas durante o desenvolvimento embrionário, porém, logo após o nascimento, a expressão do gene do ANP é diminuída no ventrículo e mantida no átrio ao longo da vida adulta (SILVA e KRIEGER, 2000). Em situações normais, no adulto, o ANP é produzido somente pelo átrio em resposta ao aumento de volume do líquido extracelular e da pressão atrial. Este peptídeo, ao ser secretado pelo átrio, promove relaxamento da musculatura lisa vascular, resultando em vasodilatação e diminuição da resistência vascular periférica total. No rim, esta vasodilatação promove maior excreção de sódio e água, e como consequência, o volume do líquido extracelular e o volume sanguíneo são diminuídos, diminuindo também a pressão arterial. Além do ANP, a reexpressão do gene da α -actina esquelética no miocárdio hipertrofiado é um indicativo muito bem aceito de que a hipertrofia cardíaca é patológica. Se durante o desenvolvimento embrionário dos cardiomiócitos ocorre a coexpressão de α -actina esquelética e α -actina cardíaca, no final do desenvolvimento embrionário passa a predominar o tipo α -actina cardíaca, a qual persiste ao longo de toda a vida. Todavia, a expressão padrão destas isoformas de actina é altamente influenciada por condições patológicas, de modo que o acúmulo de mRNA para α -actina esquelética é observado em situações patológicas no coração hipertrofiado (DRIESEN *et al.*, 2009).

Além da reexpressão de genes de proteínas não contráteis no miocárdio hipertrofiado, mudanças na composição de proteínas contráteis também ocorrem e este fato determina alterações na capacidade contrátil do miocárdio, podendo levar a diminuição na velocidade de encurtamento dos sarcômeros (OLIVEIRA e KRIEGER, 2002). As proteínas contráteis estão organizadas em filamentos finos de actina e grossos de miosina na unidade contrátil do miocárdio. No ventrículo da maioria dos mamíferos, inclusive do homem, já foram identificados dois tipos de miosina de cadeia pesada (MCP), α e β . A α -MCP apresenta maior atividade ATPásica e, portanto, está relacionada a uma maior velocidade de encurtamento dos sarcômeros, enquanto a β -MCP apresenta menor atividade ATPásica e, portanto, está relacionada a uma menor velocidade de encurtamento dos sarcômeros (FRANCHINI, 2001). As alterações hemodinâmicas que ocorrem após o nascimento são capazes de promover

regulações na expressão destas proteínas. Durante a vida fetal, a grande maioria dos mamíferos expressa predominantemente a β -MCP no ventrículo, porém, em mamíferos pequenos (rato e coelho), imediatamente antes do parto, ocorre um aumento da expressão da α -MCP, que passa a corresponder à isoforma dominante durante toda a vida adulta. Mas a distribuição destas isoformas de proteínas contráteis pode ser modificada em resposta a sobrecargas de trabalho, tanto em condições fisiológicas quanto patológicas (OLIVEIRA e KRIEGER, 2002). Por este motivo, muita atenção tem sido dada no meio científico para as modificações relacionadas à expressão dos genes da α -MCP e da β -MCP no que diz respeito à hipertrofia cardíaca. Na hipertrofia cardíaca fisiológica já foi demonstrado aumento na atividade da ATPase miosínica, secundário ao aumento na expressão da isoforma α -MCP, levando a uma melhora da função sistólica no coração de ratos treinados por natação (SCHAIBLE e SCHEUER, 1979). Nesta espécie, com predomínio da isoforma α -MCP e alta atividade ATPase miosínica, uma sobrecarga patológica como coarctação da aorta ou hipertensão arterial, resulta em rápida mudança do padrão α -MCP para a isoforma β -MCP, em questão de apenas dois a três dias, o que representa a reexpressão de um fenótipo fetal associado com a diminuição da ATPase miosínica no miocárdio hipertrofiado (OLIVEIRA e KRIEGER, 2002).

A reexpressão do gene do ANP no ventrículo esquerdo, as alterações da expressão de α -MCP e β -MCP, bem como da α -actina esquelética, podem ser consideradas critérios que podem distinguir a presença de estímulos simplesmente tróficos, que aceleram o crescimento normal, como o treinamento físico, de estímulos que geram hipertrofia cardíaca patológica (KRIEGER, 1995). Todo este conjunto de alterações moleculares faz parte do quadro das características da hipertrofia cardíaca patológica, determinando as modificações morfológicas, estruturais, bioquímicas e genéticas do miocárdio hipertrofiado, como ocorre na hipertensão. Estudos com hipertrofia cardíaca induzida por treinamento de natação (SCHEINOWITZ *et al.*, 2003) e corrida (MACHIDA *et al.*, 2000) em animais experimentais têm mostrado uma expressão destes genes diferente da expressão encontrada na hipertrofia patológica. SCHEINOWITZ *et al.* (2003), por exemplo, encontraram uma diminuição na expressão da β -MCP no coração de ratos treinados com natação por duas semanas de treinamento, mas esta redução não foi significativa após 6 semanas de treinamento, contrariando o que ocorre na hipertrofia patológica, que é um aumento na expressão deste gene. No treinamento em esteira não foi encontrada alteração na expressão da β -MCP no coração de ratos Sprague-Dawley e a hipótese sugerida para tal resultado foi de que o estímulo simultâneo, tanto da sobrecarga hemodinâmica quanto do sistema nervoso simpático sobre o ventrículo esquerdo dos animais treinados, pode ter induzido elevações em proporções iguais de α -MCP e β -MCP (MACHIDA *et al.*, 2000).

Associação de EAA e treinamento físico em estudos de laboratório

Há alguns anos, nosso grupo de pesquisa tem realizado experimentos em ratos de laboratório associando um protocolo de treinamento físico resistido de alta intensidade, capaz de mimetizar situações que ocorrem com humanos em academias, nas quais há muitos jovens realizando exercícios sem respeitar seus limites físicos e, tantas vezes, associando seus treinamentos ao uso de doses supra-fisiológicas de EAA. Assim, esse tipo de experimento tem nos permitido complementar estudos em humanos e esclarecer muitas das divergências científicas encontradas na literatura.

Nossos estudos ajudam a entender que a nandrolona isolada ou combinada com o treinamento físico resistido de alta intensidade é capaz de induzir hipertrofia cardíaca patológica associada com a reexpressão de genes característicos da vida fetal. Embora o treinamento físico de alta intensidade, isoladamente, seja capaz de promover hipertrofia cardíaca, esta não ocorre acompanhada da reexpressão de genes capazes de caracterizá-la

como sendo hipertrofia cardíaca patológica. Tanno *et al.* (2011) demonstraram que a nandrolona foi capaz de reduzir a expressão de mRNA para α -MCP ventricular, tanto em animais não treinados quanto naqueles submetidos a treinamento físico resistido de alta intensidade. Estes autores demonstraram também que este treinamento físico foi capaz de reduzir a expressão de mRNA para β -MCP em animais que não receberam nandrolona. Todavia, a nandrolona cancelou a redução da expressão do gene da β -MCP nos animais submetidos ao treinamento físico, um efeito negativo exercido pela nandrolona sobre um efeito benéfico do treinamento físico no miocárdio hipertrofiado. Além disso, a nandrolona promoveu significativa reexpressão do gene da α -actina esquelética e do gene do ANP no miocárdio hipertrofiado de ratos submetidos ao treinamento físico, demonstrando que a associação de nandrolona com treinamento físico resistido de alta intensidade foi capaz de promover expressiva reprogramação gênica no miocárdio, caracterizando a hipertrofia cardíaca resultante como patológica.

Quanto à hipertrofia cardíaca induzida por nandrolona, o trabalho de Tanno *et al.* (2011) demonstrou, por ecodopplercardiograma, que a nandrolona foi capaz de promover hipertrofia cardíaca concêntrica associada à disfunção sistólica tanto em animais treinados quanto não treinados, efeito este que é capaz de reduzir o suprimento sanguíneo tanto para músculos quanto para órgãos vitais, seja durante o treinamento físico ou no repouso. Além disso, a nandrolona foi capaz de reduzir a função diastólica tanto em animais treinados quanto não treinados, alterando a dinâmica fisiológica entre o enchimento passivo e ativo do ventrículo esquerdo, demonstrando redução na complacência do miocárdio hipertrofiado. E neste caso, a complacência reduzida foi associada ao aumento do conteúdo de colágeno no ventrículo esquerdo, induzido por administração de doses suprafisiológicas do EAA Decanoato de Nandrolona (TANNO *et al.*, 2011; DO CARMO *et al.*, 2011).

Em animais submetidos ao mesmo tipo de treinamento físico e tratados com as mesmas doses do EAA Decanoato de Nandrolona, NEVES *et al.* (2013) demonstraram que a nandrolona foi capaz de induzir importantes alterações eletrocardiográficas associadas com aumentada expressão gênica e proteica de receptores β -adrenérgicos no átrio direito (sem alterações significativas no ventrículo esquerdo) do coração de ratos submetidos ou não ao treinamento físico. Na eletrocardiografia, a nandrolona induziu prolongamento do intervalo QT, independente do treinamento físico, sugerindo que esse prolongamento possa ter sido causado pela hipertrofia cardíaca patológica devido a um retardo no processo de repolarização do ventrículo esquerdo. Por sua vez, o aumento da expressão gênica e proteica de receptores β -adrenérgicos no átrio direito, induzido pela nandrolona, não resultou em qualquer mudança na frequência cardíaca de repouso. Todavia, isso não significa que o aumento de receptores β -adrenérgicos no átrio direito não possa alterar o cronotropismo cardíaco durante o treinamento físico. Pelo contrário, esse aumento de receptores β -adrenérgicos no átrio direito sugere possibilidade de incremento do cronotropismo cardíaco durante o treinamento físico, algo que poderia também resultar em arritmia cardíaca e até morte súbita. No entanto, para esta hipótese a literatura ainda carece de explicações.

Os constantes relatos da literatura mostrando hipertrofia cardíaca patológica induzida por abuso de EAA têm levantado hipóteses de que estes compostos possam induzir hipertensão arterial, o que poderia explicar as mudanças estruturais observadas no coração, já que a hipertensão tem sido a causa principal de hipertrofia cardíaca patológica em estudos populacionais (MANCIA *et al.*, 2007). Todavia, há muitos relatos contraditórios e nem sempre conclusivos na literatura sobre os efeitos hipertensivos dos EAA em humanos, e a maioria destes estudos têm demonstrado que tais efeitos são transitórios e que ocorre normalização da pressão arterial algum tempo após interrupção do uso de EAA (URHAUSEN; ALBERS; KINDERMANN, 2004). Sendo assim, estudos em animais de laboratório têm sido muito utilizados para pesquisar quais mecanismos estariam envolvidos

no processo de hipertensão induzida por EAA em associação ou não com o treinamento físico e se a hipertrofia cardíaca poderia ou não ser secundária à hipertensão induzida por EAA.

Estudo realizado por Rocha *et al.* (2007) demonstrou que em ratos tratados com EAA e submetidos a treinamento de natação (5 vezes por semana, 60 minutos diários, durante 10 dias) de características aeróbias, o Decanoato de Nandrolona (5mg/kg, 2 vezes por semana) não cancelou a bradicardia de repouso promovida pelo treinamento físico, bem como, demonstrou que os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média não foram estatisticamente diferentes entre os grupos estudados. Rivera-Arce *et al.* (2006) demonstraram que a infusão de EAA no hipotálamo dorsomedial de ratas Sprague-Dawley foi capaz de promover redução da pressão arterial sistólica. Porém, outros estudos têm demonstrado que EAA são capazes de promover variações pressóricas em diferentes intensidades de treinamentos e dependendo do tempo de tratamento com o EAA. Bruder-Nascimento e Cordellini (2011) demonstraram que a nandrolona foi capaz de aumentar a pressão arterial sistólica tanto de ratos sedentários quanto de ratos submetidos a treinamento físico aeróbio (natação) de baixa a moderada intensidade (com animais carregando sobrecarga de 5% do peso corporal) a partir da quinta semana de treinamento. Por sua vez, Neves *et al.* (2013), empregando treinamento físico resistido de alta intensidade por salto em água (com animais carregando sobrecarga que chegava a 70% do peso corporal) e com característica anaeróbia, a nandrolona promoveu aumento da pressão arterial sistólica ao longo do tempo dentro de um mesmo grupo experimental, independente do treinamento físico, ou seja, a nandrolona induziu aumento de pressão arterial tanto no grupo não treinado quando no grupo treinado na quinta semana de treinamento em relação à primeira e segunda semanas. Este aumento de pressão arterial induzido por nandrolona pode ter ocorrido porque este EAA já foi descrito como sendo capaz de reduzir a produção de óxido nítrico endotelial (CUNHA *et al.*, 2005), assim contribuindo com alterações estruturais e funcionais que aumentam a resistência vascular periférica e, como consequência, a pressão arterial (BEUTEL *et al.*, 2005). Além disso, EAA são capazes de desregular o balanço autonômico cardíaco (Do Carmo *et al.*, 2011), o que também pode contribuir para elevação da pressão arterial. Entretanto, se esse aumento da pressão arterial observado em ratos for também um aumento transitório, tal como é observado em vários estudos com humanos, a elevação da pressão arterial estaria contribuindo com a gênese da hipertrofia cardíaca patológica somente durante o período de uso do EAA, assim sugerindo que o efeito direto do EAA sobre o coração possa ser a causa principal desta hipertrofia patológica. Novos estudos ainda precisam ser realizados para que possamos melhor entender o comportamento da pressão arterial durante o uso de EAA e para que seja elucidada qual a parcela de participação deste aumento de pressão na gênese da hipertrofia cardíaca patológica.

A Tabela 1 resume os principais efeitos cardiovasculares da associação de Decanoato de Nandrolona com treinamento físico resistido em ratos de laboratório.

Tabela 1. Síntese dos principais efeitos cardiovasculares induzidos por Decanoato de Nandrolona em ratos, submetidos ou não ao treinamento físico resistido de alta intensidade.

	Treinamento	Nandrolona	Treinamento + Nandrolona
Hipertrofia cardíaca fisiológica	+		
Hipertrofia cardíaca patológica		+	+
α -miosina de cadeia pesada ventricular	—	↓	↓
β -miosina de cadeia pesada ventricular	↓	—	↑
α -actina esquelética	—	—	↑
Peptídeo Natriurético Atrial	—	—	↑
Função cardíaca sistólica	—	↓	↓
Função Cardíaca diastólica	—	↓	↓
Complacência cardíaca	—	↓	↓
Colágeno ventricular (fibrose)	—	↑	↑
Intervalo QT	—	↑	↑
Receptores β -adrenérgicos (AD)	—	↑	↑
Pressão arterial sistólica	—	↑	↑
Pressão arterial diastólica	↓	↑	↑
Óxido nítrico endotelial	↑	↓	↓

+, indica presença de hipertrofia cardíaca fisiológica ou patológica; —, indica ausência de efeito; ↑ ou ↓, indicam aumento ou diminuição, respectivamente; Intervalo QT, tempo percorrido pelo estímulo elétrico cardíaco desde o início do complexo QRS ao final da onda T no eletrocardiograma; AD, átrio direito.

CONCLUSÃO

Este trabalho revisou e discutiu efeitos estruturais, funcionais e moleculares do uso - isolado ou em associação com o treinamento físico resistido de alta intensidade - do esteroide anabólico androgênico Decanoato de Nandrolona sobre o sistema cardiovascular. Foi discutido que a nandrolona, associada ou não com o treinamento físico, é capaz de causar hipertrofia cardíaca associada com a reexpressão de genes característicos da vida fetal, os quais são considerados marcadores de hipertrofia cardíaca patológica. Ainda, foi discutido que a nandrolona, associada ou não ao treinamento físico, é capaz de causar elevação da pressão arterial sistólica dependendo do tempo de tratamento. Foi discutido também que a nandrolona é capaz de promover prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e aumentar a expressão de receptores β -adrenérgicos no átrio direito de ratos, treinados ou não. Deste modo, esta revisão discutiu os efeitos colaterais do uso de EAA sobre o sistema cardiovascular, um trabalho que é importante e fundamental para que jovens entendam os riscos para a saúde do uso e abuso de EAA. Além disso, considerando que no Brasil o uso de EAA tem aumentado vertiginosamente nos últimos dez anos, sendo que quase dobrou o número de estudantes de educação física que usam tais substâncias entre os anos de 2007 e 2013 (ABRAHIN; SOUZA; SANTOS, 2014), esta revisão torna-se ainda mais relevante porque pode influenciar a decisão de jovens quanto ao uso desnecessário de esteroides anabólicos androgênicos, principalmente aqueles que são usuários e desconhecem os graves efeitos colaterais que tais substâncias são capazes de causar no sistema cardiovascular.

Esta revisão abre perspectivas para que novos grupos de pesquisa brasileiros possam também realizar experimentos que ajudem a elucidar outros mecanismos associados às alterações da fisiologia cardiovascular induzidas pelo uso abusivo de EAA. Além disso, deverá ajudar estudantes e professores de Educação Física na compreensão da patofisiologia do sistema cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHIN, O.S.; SOUSA, E.C.; SANTOS, A.M. Prevalence of the use of anabolic-androgenic steroids in Brazil: a systematic review. *Substance use & misuse*, v. 49, n. 9, p. 1156-62, 2014.

ABRAHIN, O.S., *et al.* Prevalence of the use of anabolic androgenic steroids by physical education students and teachers who work in health clubs. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.19, n.1, p.27-30, 2013.

AKÇAKOYUN, M., *et al.* Long-term anabolic androgenic steroid use is associated with increased atrial electromechanical delay in male bodybuilders. *BioMed Research International*, v. 2014, n. 451520, p. 8, 2014.

BEUTEL, A.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 93, n. 1, p. 43-8, 2005.

BINAYI, F. *et al.* The Effects of Nandrolone Decanoate Along with Prolonged Low-Intensity Exercise on Susceptibility to Ventricular Arrhythmias. *Cardiovascular Toxicology*, v. 16, n. 1, p.23-33, 2016.

BRUDER-NASCIMENTO, T.; CORDELLINI, S. Vascular adaptive responses to physical exercise and to stress are affected differently by nandrolone administration. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 44, p. 337-44, 2011.

BRUM, P.C. *et al.* Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Revista Paulista de Educação Física*, v. 18, p. 21-31, 2004.

CELOTTI, F.; NEGRI, CESI P. Anabolic steroids: a review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 43, n. 5, p. 469-77, 1992.

- CHAVES, E.A., *et al.* Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: role of antioxidant enzymes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 99, p. 223-30, 2006.
- CHIEN, K.R., *et al.* Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *Faseb Journal*, v. 5, n. 15, p. 3037-46, 1991.
- CLARK, B.M.; SCHOFIELDS, R.S. Dilated cardiomyopathy and acute liver injury associated with combined use of ephedra, gamma-hydroxybutyrate, and anabolic steroids. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy*, v. 25, n. 5 I, p. 756-61, 2005.
- CONRAD, C.H., *et al.* Impaired myocardial function in spontaneously hypertensive rats with heart failure. *The American Journal of Physiology*, v. 260, n. 1, p. H136-45, 1991.
- CREUTZBERG, E.C.; SCHOLS, A.M. Anabolic Steroids. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 2, n. 3, p. 243-53, 1999.
- CUNHA, T.S. *et al.* Esteroides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 40, n. 2, p. 165-79, 2004.
- CUNHA, T.S. *et al.* Vascular sensitivity to phenylephrine in rats submitted to anaerobic training and nandrolone treatment. *Hypertension*, v. 46, n. 4, p. 1010-15, 2005.
- DO CARMO, E.C. *et al.* Anabolic steroid associated to physical training induces deleterious cardiac effects. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 43, n. 10, p. 1836-48, 2011.
- DRIESEN, R.B. *et al.* Re-expression of alpha skeletal actin as a marker for dedifferentiation in cardiac pathologies. *Journal of cellular and molecular medicine*, v. 13, n. 5, p. 896-908, 2009.
- EBENBICHLER, C.F. *et al.* Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis*, v. 158, n. 2, p. 483-90, 2001.
- FERNANDES, T.; SOCI, U.P.; OLIVEIRA, E.M. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 44, n. 9, p. 836-47, 2011.
- FINESCHI, V. *et al.* Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *International Journal of Legal Medicine*, v. 121, n. 1, p. 48-53, 2007.
- FRANCHINI, K.G. Hipertrofia cardíaca: mecanismos moleculares. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 8, n. 1, p. 125-42, 2001.
- FRANKENFELD, S.P., *et al.* The anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate disrupts redox homeostasis in liver, heart and kidney of male Wistar rats. *PloS one*, v. 9, n. 9, p. e102699, 2014.
- FRATI, P. *et al.* Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptotic, Histopathological and Toxicological Findings. *Current neuropharmacology*, v. 13, n. 1, p. 146-59, 2015.
- GARCIA, J.A.D.; INCERPI, E.K. Fatores e Mecanismos Envolvidos na Hipertrofia Ventricular Esquerda e o Papel Anti-Hipertrófico do Óxido Nítrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 90, p. 443-50, 2008.
- GELFAND, M.M.; WITA, B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature. *Clinical Therapeutics*, v. 19, n. 3, p. 383-404, 1997.
- GROGAN, S. *et al.* Experiences of anabolic steroids use: In-depth interviews with men and woman bodybuilders. *Journal of health psychology*, v. 11, n. 6, p. 845-56, 2006.
- GRUBER, A.J.; POPE, J.H.G. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychotherapy and Psychosomatics*, v. 69, n. 1, p. 19-26, 2000.
- HART, G. Exercise-induced cardiac hypertrophy: a substrate for sudden death in athletes? *Experimental*

physiology, v. 88, n. 5, p. 639-44, 2003.

ILHAN, E. *et al.* Acute myocardial infarction and renal infarction in a bodybuilder using anabolic steroids. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, v. 38, n. 4, p. 275-8, 2010.

IZUMO, S.; NADAL-GINARD, B.; MAHDAVI, V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 85, n. 2, p. 339-43, 1988.

KALMANOVICH, E. *et al.* Androgenic-anabolic steroid (Boldenone) abuse as a cause of dilated cardiomyopathy. *Journal of General Practice*, v. 2, n. 3, p. 153, 2014.

KRIEGER, J.K. Hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 5, n. 3, 1995.

KUHN, C.M. Anabolic steroids. *Recent progress in hormone research*, v. 57, p. 411-34, 2002.

KUTSCHER, E.C.; LUND, B.C.; PERRY, P.J. Anabolic steroids: A review for the clinician. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, v. 32, n. 5, p. 285-96, 2002.

LUKE, J.L. *et al.* Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *Journal of Forensic Sciences*, v. 35, n. 6, p. 1441-7, 1990.

MACHIDA, S. *et al.* Lack of effect of running training at two intensities on cardiac myosin isozyme composition in rats. *The Japanese Journal of Physiology*, v. 50, n. 6, p. 577-83, 2000.

MANCIA, G. *et al.* 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, v. 28, n. 12, p. 1462-536, 2007.

MARQUES NETO, S.R. *et al.* The blockade of angiotensin AT1 and aldosterone receptors protects rats from synthetic androgen-induced cardiac autonomic dysfunction. *Acta Physiologica*, v. 208, p. 166-71, 2013.

NEGRÃO, C.E.; RONDON, M.R.P.B. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 8, n. 1, p. 89-95, 2001.

NEVES, V.J. *et al.* Effects of nandrolone and resistance training on the blood pressure, cardiac electrophysiology, and expression of atrial β -adrenergic receptors. *Life Sciences*, v. 92, n. 20-21, p. 1029-35, 2013.

NORTON, G.R.; TRIFUNOVIC, B.; WOODIWISS, A.J. Attenuated beta-adrenoceptor-mediated cardiac contractile responses following androgenic steroid administration to sedentary rats. *European journal of applied physiology*, v. 81, n. 4, p. 310-16, 2000.

NOTTIN, S. *et al.* Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue Doppler imaging. *American Journal of Cardiology*, v. 97, n. 6, p. 912-15, 2006.

OLIVARES, E.L. *et al.* Administration of an anabolic steroid during the adolescent phase changes the behavior, cardiac autonomic balance and fluid intake in male adult rats. *Physiology & behavior*, v. 126, p. 15-24, 2014.

OLIVEIRA, E.M. *et al.* Aspectos moleculares da hipertrofia dos músculos cardíaco e esquelético após o treinamento físico. In: NEGRÃO, C.E.; BARRETO, C.P. (org.) *Cardiologia do Exercício*. 2. ed. São Paulo: Ed. Manole, 2006. p.56-79.

OLIVEIRA, E.M.; KRIEGER, J.E. Hipertrofia cardíaca e treinamento físico, aspectos moleculares. *Hipertensão*, v. 5, n. 2, p. 73-8, 2002.

RIBEIRO, P.C.P. O uso indevido de substâncias: esteroides anabolizantes e energéticos. *Adolescência Latinoamericana*, v. 2, n. 2, p. 97-101, 2000.

RIVERA-ARCE, J.C. *et al.* Central effects of the anabolic steroid 17 alpha methyltestosterone in female anxiety. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 84, n. 2, p. 275-81, 2006.

ROCHA, F.L. *et al.* Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, v. 293, n. 6, p. H3575-83, 2007.

SCHAIBLE, T.F.; SCHEUER, J. Effects of physical training by running or swimming on ventricular performance of rat hearts. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, v. 46, n. 4, p. 854-60, 1979.

SCHEINOWITZ, M. *et al.* Short-and long-term swimming exercise training increases myocardial insulin-like growth factor-I gene expression. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, v. 13, p. 19-25, 2003.

SILVA, G.J.J.; KRIEGER, J.E. Hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial. *Hipertensão*, v. 3, n. 4, p.156-60, 2000.

SØNDERGAARD, E.B.; THUNE, J.J.; GUSTAFSSON, F. Characteristics and outcome of patients with heart failure due to anabolic-androgenic steroids. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*, v. 48, n. 6, p. 339-42, 2014.

STOLT, A. *et al.* QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *The American Journal of Cardiology*, v. 84, n. 3, p. 364-6, 1999.

TANNER, S.M.; MILLER, D.W.; ALONGI, C. Anabolic steroid use by adolescents: prevalence, motives, and knowledge of risks. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, v. 5, p. 108-15, 1995.

TANNO, A.P. *et al.* Nandrolone and resistance training induce heart remodeling: Role of fetal genes and implications for cardiac pathophysiology. *Life Sciences*, v. 89, n. 17-18, p. 631-7, 2011.

THIBLIN, I.; RUNESON, B.; RAJS, J. Anabolic androgenic steroids and suicide. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, v. 11, n. 4, p. 223-31, 1999.

TURILLAZZI, E. *et al.* Side effects of AAS abuse: an overview. *Mini reviews in medicinal chemistry*, v. 11, n. 5, p. 374-89, 2011.

TYLICKI, A. *et al.* Effect of anabolic steroid nandrolone decanoate on the properties of certain enzymes in the heart, liver, and muscle of rats, and their effect on rats' cardiac electrophysiology. *Hormone and Metabolic Research*, v. 39, n. 4, p. 268-72, 2007.

URHAUNSEN, A.; ALBERS, T.; KINDERMANN, W. Are the cardiac effects of anabolic steroids abuse in strength athletes reversible? *Heart (British Cardiac Society)*, v. 90, n. 5, p. 496-501, 2004.

WILSON, J.D. Androgen abuse by athletes. *Endocrine Reviews*, v. 9, n. 2, p. 181-99, 1988.

WOODIWISS, A.J. *et al.* Effects of an androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, v. 88, n. 2, p. 409-15, 2000.