

EFEITOS DO ESTEROIDE ESTANOZOLOL NA PRESSÃO SISTÓLICA E ENZIMAS HEPÁTICAS

Gyl Everson de Souza Maciel (1); Filipe Souza Lemos(2); Ana Janaína Jeanine Martins de Lemos Jordão(3); Carina Scanoni Maia (4)

^{1,2,4}Universidade Federal de Pernambuco, gyl_everson@hotmail.com; filipe.leemos@gmail.com; carina.scanoni@gmail.com; ³Universidade Federal de Campina Grande, janainajeanine@yahoo.com.br

Resumo: O número crescente de pessoas fisicamente ativas, que utilizam doses de esteroides anabolizantes androgênicos que excedem os níveis metabólicos normais, vem aumentando a cada dia, no entanto, este pode causar sérios danos à saúde. O estanozolol é o mais utilizado pelo fato de promover aumento de força sem ganho de peso extra, não se converter em estrógeno, não causar retenção de água em excesso, além de ajudar na perda de gordura preservando a massa muscular. No entanto, pode causar sérios problemas de saúde como, o risco de mortalidade entre os usuários crônicos de esteroides anabólicos androgênicos é alto, podendo levar a complicações cardiovasculares, disfunção hepática, lesão renal, distúrbios psiquiátricos, redução da tireóide, infertilidade. O principal objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do estanozolol sobre a pressão sistólica e parâmetros bioquímicos hepáticos em ratos sedentários e tratados. Para tanto, foram selecionados oito animais, com 90 dias e divididos em dois grupos: grupo controle veiculo (n=4) que recebeu solução salina, via intramuscular e o grupo controle estanozolol (n=4) no qual foi administrado estanozolol. A pressão arterial sistólica entre os grupos, apresentou diferenças significativas, em 30 e 60 dias de experimento o grupo tratado teve aumento de $\pm 4\%$. As dosagens séricas de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase não se alteraram em nenhuma das idades, indicando que o uso de estanozolol 10,0 mg/kg/semana durante oito semanas, promove alterações significativas na pressão arterial sistólica, porém, não altera as enzimas hepáticas.

Palavras-chave: Estanozolol, Pressão sistólica, Fígado.

INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado de anabolizantes esteróides, incluindo compostos naturais e análogos sintéticos da testosterona com o objetivo de obter maior delineamento da musculatura em curto período é de grande preocupação, uma vez que é utilizado em doses superiores às recomendadas pelos profissionais da saúde causando graves alterações funcionais e estruturais no sistema cardiovascular (BEUTEL et al., 2005; CARMO et al., 2011)

A maioria dos esteróides utilizados por atletas sem prescrição médica são similares à

testosterona e podem ser utilizados por administração oral ou intramuscular. Eles são transportados na circulação sanguínea na forma livre ou ligados às proteínas plasmáticas e atuam através de receptores intracelulares específicos (STEINER et al., 2011; ZHANG et al., 2012).

Além das consequências cardiovasculares, os efeitos adversos hepáticos decorrentes do uso de esteroides anabolizantes estão entre os mais comuns e graves, dentre os quais podemos destacar aumentos dos níveis de marcadores enzimáticos de toxicidade no fígado, podendo ocasionar hepatotoxicidade, além de

hepatomegalia, adenoma hepatocelular (tumor de origem epitelial), entre outros (SCHWINGEL et al., 2011; VIEIRA et al., 2008).

De forma preocupante, a literatura científica relata que nos últimos anos ocorreu um considerável aumento do uso de esteróides anabolizantes por jovens escolares e praticantes de atividade física, principalmente em academias ou centros de práticas esportivas (PARKINSON & EVANS, 2006). Segundo Ribeiro (2001) tais drogas são obtidas, na maioria das vezes, de maneira ilegal, cujo principal público pertence ao gênero masculino.

Dentre os diversos esteroides comercializados, o estanozolol é o preferido entre os atletas, tendo em vista que o mesmo não provoca retenção de líquidos e estimula o crescimento da massa muscular (ANTÔNIO, 2015). Produzido na forma oral (mais difícil de ser encontrado) e na forma injetável por laboratórios credenciados, é obtido mais comumente no mercado negro (ROBERTS, 2015; SANTOS, 2003).

Por ser um andrógeno atenuado (BORK, HARDT, WITZKE, 2012), normalmente é utilizado com outras drogas no meio de um ciclo longo de esteroides mais androgênicos, para manter o máximo possível de peso e diminuindo os efeitos colaterais. A combinação do estanozolol com o Parabolan e

ou Primobolan pode ser usada quando se desejam dar uma pausa nos esteroides mais androgênicos, mantendo o peso adquirido e minimizando as consequências adversas (GUIMARÃES, 2005).

Segundo normas preconizadas pelo laboratório Zambon, responsável pela produção do estanozolol na forma de ampola (1 ml), só recomenda-se à utilização do mesmo em casos de declínio geral (anorexia, convalescença, enfermidades crônicas, etc. (UTRERA, 2015).

É importante ressaltar que os efeitos indesejáveis para a saúde que pode causar quando o estanozolol é administrado sem controle médico são: anormalidades hepáticas produzindo icterícias (VELASCO & REVILLA, 2003), comprometimento renal, atrofia testicular e masculinização em mulheres, como surgimento de pelos na face (MUSCLE, 2006).

Tendo em vista os informes mencionados acima e a escassez na literatura sobre o estanozolol, o referido estudo tem por objetivo avaliar as possíveis consequências para o fígado e sistema cardiovascular através da avaliação da pressão sistólica.

METODOLOGIA

Animais

Ratos machos Wistar aos 90 dias de vida foram mantidos no biotério setorial do

Departamento de Fisiologia e Farmacologia, sob o ciclo de claro/escuro 12/12. Divididos em dois grupos: grupo controle veiculo (CV, n=4) que recebeu solução salina, via intramuscular e o grupo controle estanozolol (CS, n=4) no qual foi administrado estanozolol, via intramuscular na dose de 10,0 mg/kg/sem, dividida em duas doses semanais, durante oito semanas consecutivas (BEUTEL, BERGAMASCHI e CAMPOS, 2005; SHEN, et al., 2009).

O uso dos animais foi aprovado pelo Comitê de Ética de Uso Animal (CEUA) da UFPE, Processo: 23076.026362/2014-56.

Avaliação da pressão sanguínea sistólica

A pressão arterial sistólica (PAS) foi medida por pletismografia de cauda (IITC Life Science B60-7 / 16", Life Science Instruments, Woodland Hills, CA) Os animais foram aclimatados às condições experimentais para a obtenção da PAS durante três dias consecutivos. Para obter uma média da PAS, o procedimento de medida em cada rato foi repetido por cinco vezes.

Os animais foram acompanhados, quinzenalmente dos 90 aos 150 dias de vida, para a avaliação da pressão arterial sistólica.

Avaliação transaminases hepáticas

As amostras de sangue foram obtidas a partir da artéria caudal (24h após a aferição

das PAS), para medir os níveis hepáticos aspartato aminotransferase (TGO/AST) e alanina aminotransferase (TGP/AST)s.

Os níveis plasmáticos de transaminases hepáticas e enzimas cardíacas foram mensurados através de "kits" comerciais colorimétricos. O procedimento foi realizado seguindo-se as condições especificadas pelo fabricante.

Análise estatística

Os resultados foram interpretados por Análise de Variância e quando significativa, esta foi complementada pelo teste de Comparações Múltiplas Tukey e Kramer. Os dados foram tabulados e processados em programa estatístico SAS (Statistical Analysis System, 2001). Adotando-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

A pressão arterial sistólica entre os grupos CV e CS, apresentaram diferenças significativas, em 30 e 60 dias de experimento o grupo CS teve um aumento de $\pm 4\%$, ($P < 0,05$ e $P < 0,01$) respectivamente, nos demais períodos não houve diferenças significativas (Figura 1).

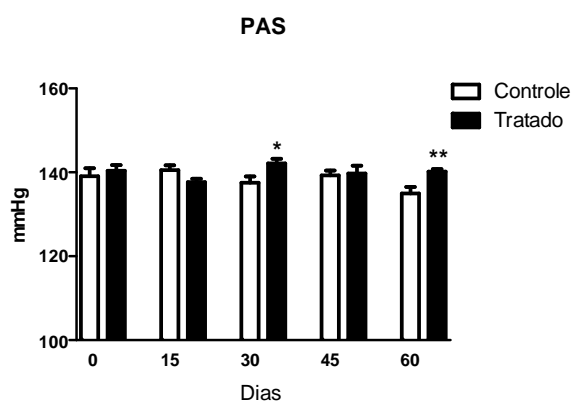


Figura 1. O uso do estanozolol 10,0 mg/kg/semana durante oito semanas consecutivas elevou as pressões arteriais sistólicas (mmHg) entre os grupos CV e CS, apresentaram diferenças significativas, em 30 e 60 dias de experimento o grupo CS teve um aumento de $\pm 4\%$, (* $P < 0,05$ e ** $P < 0,01$).

As dosagens séricas de aspartato aminotransferase não se alteraram em nenhuma das idades, a alanina aminotransferase não se alteraram em nenhuma das idades com exceção do dia 15^a que aumentou no grupo CS ($P < 0,01$) (Figuras 2 e 3).

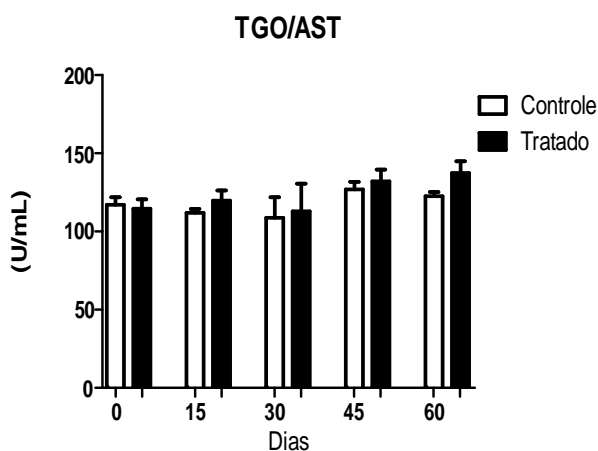


Figura 2. O uso de estanozolol

10,0 mg/kg/semana durante oito semanas consecutivas, não alterou as dosagens de aspartato aminotransferase (TGO/AST) em nenhuma das idades.

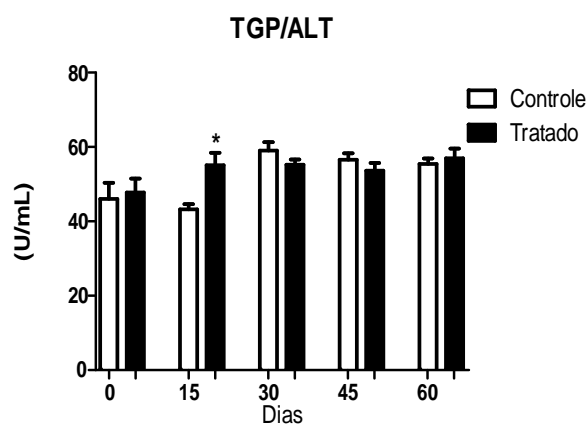


Figura 3. O uso de estanozolol 10,0 mg/kg/semana durante 8 semanas consecutivas, não alterou a alanina aminotransferase (TGP/AST) em nenhuma das idades com exceção do 15^a dia de tratamento que aumentou no grupo CS ($P < 0,01$).

DISCUSSÃO

Conforme mencionado anteriormente, à administração de estanozolol não alterou significativamente os valores médios das transaminases hepáticas. Tal achado concorda com os relatos de Pey et al. (2003) que também não constatarem variações significativas nos níveis de ALT/TGP e AST/TGO. Porém, segundo Martinez e colaboradores, a hepatotoxicidade induzida

por estanozolol pode ocorrer de acordo com a dose e tempo de utilização. Lesões no fígado por uso de esteroides anabolizantes (EAA) em geral, tem sido descritas tanto em animais como em seres humanos, pois podem induzir o estresse oxidativo em hepatócitos e, em doses elevadas, exerce um estímulo proliferativo.

Quando comparado nossos resultados com outro EAA, o Decanoato de Nandrolona (DN) constatamos resultados também semelhantes na pesquisa de Faria e colaboradores (2012) que analisaram várias doses (2mg a 10mg/Kg) do DN e também não constataram alterações estatísticas significativas das referidas transaminases.

Este resultado pode estar relacionado ao fato de que os esteroides injetáveis parecem não afetar o fígado tanto quanto os orais (MARAVELIAS et al., 2005; VENÂNCIO et al, 2010). Marino (2007) salienta ainda que alterações enzimáticas podem ocorrer tanto em atletas que fazem uso de esteroides quanto naqueles que não o fazem, pois o próprio exercício físico pode levar a tais alterações.

Quanto ao aumento da PAS, nossos resultados concordam com os achados de Acikgoz et al. (2006) e Beutel, Bergamaschi; Campos (2005) que trabalharam com o mesmo anabolizante e dose em ratos. Segundo Hartgens et al. (2004), o referido

aumento também foi constatado em humanos, quando pesquisou atletas submetidos à administração de estanozolol. O mesmo afirma que o aumento da PAS pode ocorrer dentro de quatro semanas após o início da administração por dois motivos: 1) estimulação da eritropoiese pelo estanozolol, levando ao aumento do hematócrito e, conseqüentemente, ao aumento da viscosidade do sangue; 2) aumento da atividade simpática devido à administração de EAA.

A literatura disponível não é conclusiva a respeito dos efeitos dos esteroides anabolizantes sobre a pressão arterial (KICMAN, 2008). Agentes androgênicos parecem afetar mais a pressão arterial do que os agentes anabólicos, porém o mecanismo exato ainda precisa ser estabelecido (HARTGENS; KUIPERS, 2004). Urhausen et al. (2004) alerta que o referido aumento pode persistir até um ano após a interrupção da droga.

CONCLUSÃO

No presente estudo, demonstramos que o uso de estanozolol 10,0 mg/kg/semana durante oito semanas, promove alterações significativas na pressão arterial sistólica, porém não danifica os hepatócitos.

REFERÊNCIAS

ACIKGOZ, O. et al. Acute exhaustive exercise does not alter lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. **Neuroscience Letters**, v. 406, n.2, p.148-15, 2006.

BEUTEL, A.; BERGAMASCHI, C.T.; CAMPOS, R.R. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in males rats. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, n.2, v.93, p.43-48, 2005.

BORK, K.; HARDT, J.; WITZKE, G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, n. 3, v. 130, p.92-97, 2012.

CARMO, E.C. et al. Association between anabolic steroids and aerobic physical training leads to cardiac morphological alterations and loss of ventricular function in rats. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, n.17, v, 2, p.137-141, 2011.

DU TOIT, E.F. et al. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion injury. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 16, n.7, 21-28, 2005.

FARIA, P.P et al. Avaliação de parâmetros físicos e biológicos de ratos wistar após administração de decanoato de nandrolona. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v.3, n.2, p.26-37, 2012.

GUIMARÃES- NETO, W. M.. **Musculação: anabolismo total: nutrição, treinamento, uso de esteróides anabólicos e outros ergogênicos**. 6. ed. São Paulo: Phorte, 2003. 171p.

HARTGENS, F.; KUIPERS, H. Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes – Review Article. **Sports Medicine**, v. 34, n.8, p.:513-554, 2004.

KICMAN, A.T., Pharmacology of anabolic steroids – Review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v, 154, n.7, p. 502-521, 2008.

MARAVELIAS, C., et al. Adverse effects of anabolic steroids in athletes – A constant threat. **Toxicology Letters**, v.158, n.2, p.167-175, 2005.

MARTÍNEZ B., et al. Colestasis inducida por consumo de estanozolol. **Revista española de enfermedades digestivas**, v, 98, n.3, p.219-20, 2006.

PARKINSON, A. B; EVANS, N. A. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 38, n. 4, p. 644-51, 2006.

PEY, A. Effects of prolonged stanozolol treatment on antioxidant enzymes activities, oxidative stress markers, and heat shock protein HSP72 levels in rat liver. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.87, n.3, p.269-277, 2003.

RIBEIRO, P.; C.; P. O uso indevido de substâncias: esteroides anabolizantes e energéticos. **Adolescência Latinoamericana**, n.2, v. 2, p.97-101, 2001.

ROBERTS, Anthony. Winstrol-oral versus injectable: (more different than you think!). Disponível em: <<http://www.mesomorphosis.com/articles>>. Acesso em: 05 mar. 2015

SCHWINGEL, P. A. et al. Anabolic-androgenic steroids: a possible new risk factor of toxicant-associated fatty liver

disease. **Liver International**, v. 31, no. 3, p. 348-353, 2011.

STEINER, J.L., MURPHY E. A., MCCLELLAN J.L., CARMICHAEL M.D., DAVIS J.M. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. **Journal of Applied Physiology** , n.2, v. 111, p.1066–1071. 2011.

URHAUSEN, A. et al. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? **Heart**, v. 90, n.5, p. 496-501, 2004.

UTRERA, Albert Raich. Pedro (Ed.). Winstrol® (Stanozolol). Disponível em: <<http://www.zambon.es/>>. Acesso em: 27 fev 2015.

VELASCO, A. M. I.; REVILLA, J. A. M. G.. Método de Preparación en fase sólida para la detección de bajas concentraciones de metabolitos de estanozolol en muestras de orina. **Laboratório de Controle de Dopaje**, n. 3, v. 5, p. 280-40, 2003.

VENÂNCIO, D.P. et a. Avaliação descritiva sobre o uso de esteróides anabolizantes e seu efeito sobre as variáveis bioquímicas e neuroendócrinas em indivíduos que praticam exercício resistido. **Revista Brasileira de Medicina e Esporte**, v.16, n.6, p.191-95, 2010

VIEIRA, R. P. et al. Dose-dependent hepatic responses to subchronic administration of nandrolone decanoate. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 5, p. 842-847, 2008.

ZHANG Q. et al. Exercise induces mitochondrial biogenesis after brain ischemia in rats. **Neuroscience**, n.1, v. 205, p.10–17, 2012.