

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Maurício Cavacchini da Silveira

**Efeitos metabólicos do Decanoato de Nandrolona  
associado ao exercício, em ratos**

ORIENTADORA: Prof.a Dra. SILVIA CRISTINA CREPALDI ALVES

PIRACICABA  
2007

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Maurício Cavacchini da Silveira

**Efeitos metabólicos do Decanoato de Nandrolona  
associado ao exercícios, em ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Mestrado em Educação Física, núcleo de  
Performance Humana, FACIS/UNIMEP,  
como exigência para obtenção do título  
de Mestre em Educação Física

ORIENTADORA: Prof.a Dra. SILVIA CRISTINA CREPALDI ALVES

PIRACICABA  
2007

## **AGRADECIMENTOS:**

Gostaria de agradecer,  
aos amigos sinceros que fiz durante o tempo que fiquei no mestrado e que de alguma forma colaboraram na elaboração deste trabalho,

a minha orientadora Profa. Silvia Cristina Crepaldi Alves,

ao meu amigo e Prof. Carlos Alberto Silva, pelo enorme prazer em conhecê-lo e pelos ensinamentos que a mim fez,

e também as minhas duas amigonas Patty e Mel que sempre atenciosamente ajudaram na elaboração do trabalho,

o meu muito obrigado.

# SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1. Historicidade dos Esteróides Anabólicos Androgênicos.....	9
2.2. Decanoato de Nandrolona ou 19-Nortestosterona.....	10
2.3. Efeitos dos Exercícios e o Perfil Metabólico no Músculo Esquelético.....	14
3. OBJETIVOS	
3.1. Objetivos Gerais.....	18
4. MATERIAL E MÉTODOS	
3.1. Animais.....	19
3.2. Protocolos de Treinamento.....	19
3.3. Administração da Droga.....	21
3.4. Descrição dos Parâmetros Realizados.....	21
3.4.1. Peso Corporal.....	21
3.4.2. Glicemia.....	21
3.4.3. Lacticemia.....	22
3.4.4. Glicogênio Muscular, Hepático e Cardíaco.....	22
3.5. Análises Estatísticas.....	22
5. RESULTADOS.....	23
6. DISCUSSÃO.....	30
7. REFERÊNCIAS.....	34

## RESUMO

O objetivo desse trabalho foi analisar os efeitos de doses crescentes do esteróide anabólico decanoato de nandrolona associado ao protocolo de exercício físico em ratos *Wistar* sobre o peso corpóreo, os níveis plasmáticos de glicose e lactato, reservas de glicogênio muscular, hepática e cardíaca. O protocolo utilizado foi o de saltos em água (4 séries de 10 saltos, Grupo S). As doses utilizadas de Decanoato de Nandrolona (DN), variaram de 0,1mg/kg/3xsemana a 20mg/kg/3xsemana. Os dados foram analisados pelo ANOVA *one way* e teste F. Os valores de glicogênio muscular apresentaram maiores concentrações nos grupos de treinamento anaeróbio submetidos a menores doses do esteróide (S+0,1mg e S+1,0mg). Esses dois grupos também se destacaram em relação ao ganho de peso corporal. Os valores de glicemia e laticemia encontrados estão dentro dos parâmetros de normalidade. Os resultados de glicogênio muscular e hepático foram potencializados em doses mais baixas, já o glicogênio cardíaco na dose de 10,0 mg foi o grupo que obteve maior supercompensação. Estudos complementares são de fundamental importância para a compreensão dos efeitos dos EAA associados ao exercício.

Palavras-Chave: decanoato de nandrolona, exercícios, ratos, efeitos metabólicos

## **ABSTRACT**

The objective of this paper is to analyze the effects of increasing dosages of anabolic steroid nandrolone decanoate associated with different's physical exercise protocols in Wistar rats, as body weight, glucose and lactate plasmatic levels and content of muscular, hepatic and cardiac glycogen. The used protocols had been: 1 hour of swimming without overload (Group N); jumps in water (4 series of 10 jumps, Group S) and scaling (Group E). The used doses of Nandrolone Decanoate (DN), had varied of 0,1mg/kg/3x week the 20mg/kg/3x week. The data had been analyzed by the ANOVA one way and F tested. The values of muscular glycogen had presented greater's concentrations in the groups of anaerobic training submitted the by lesser doses of the steroid (S+0,1mg and S+1,0mg). These two groups had been distinguished also in relation to the increase of body weight. The values of both glicemic and lactate founded were inside of the normality parameters. The results of muscular and hepatic glycogen had been potencialized in lower doses. The cardiac glycogen in the one of the 10,0 mg doses in the jump in water protocol was the group that got greater supercompensation. Complementary studies are extremely important to understand the effects of the AAS associated to the exercise.

Key-Word: nandrolone decanoate, exercises, rats, metabolic effects.

## 1. INTRODUÇÃO

As diferentes nuances do condicionamento esportivo, mostram práticas incisivas de condicionamento/treinamento contínuo e intensivo buscando o aprimoramento na performance estando associadas ou não a uma nutrição adequada, por outro lado, é notória a crescente disponibilidade e utilização de agentes ergogênicos, sendo muitos deles ilícitos, como por exemplo: os hormônios anabolizantes e substâncias estimulantes na eterna busca da superação.

No que tange aos hormônios esteróides anabólicos, estes foram desenvolvidos com finalidades terapêuticas e atualmente são utilizados no tratamento de várias doenças, merecendo destaque o hipogonadismo (SATTLER *et al.*, 2002), além da deficiência androgênica associada ao envelhecimento e a doenças crônicas, o tratamento de doentes autoimunes que utilizam glicocorticóides, a anemia causada por doença renal ou na medula óssea, a sarcopenia associada a diferentes causas, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a osteoporose, a obesidade, as doenças cardiovasculares, e a distrofia muscular de Duchenne (HARTGENS *et al.*, 2001)

Por outro lado a ação dos esteróides anabólicos, na sua íntegra, ainda não está claramente elucidada. Basicamente, os fármacos esteroidais são moléculas que podem incorporar à corrente sangüínea através de administração oral via estômago e intestino, ou ainda injetáveis (SUVISAARI *et al.*, 1997). A partir daí, estas moléculas são distribuídas pela corrente sangüínea enquanto mensageiros químicos buscando receptores citosólicos para transdução. Não existe um esteróide totalmente livre, altamente anabólico, não androgênico e com alta afinidade aos receptores (KOHLENER *et al.*, 2002). Alguns esteróides como a testosterona, variam na sua habilidade em se converter em um componente denominado Dihidrotestosterona (DHT), indesejável para pessoas sexualmente maduras, por causar perda de cabelo (calvície), crescimento de pêlos no corpo, acne e aumento da próstata (BAGCHUS *et al.*, 2005).

Os esteróides também podem converter-se em estrógenos por um processo denominado de aromatização (KOHLENER *et al.*, 2002). Os efeitos desejáveis (anabólicos) promovidos pelos esteróides são os seguintes, os esteróides podem aumentar a força de contratibilidade da célula muscular, através do aumento do

armazenamento de fosfocreatina (CP). Essa substância ajuda a repor o trifosfato adenosina (ATP) que é a principal fonte de energia do músculo. Isso ocorre durante o ciclo de Krebs, seqüência essa que depende de várias enzimas. Os esteróides promovem balanço nitrogenado positivo (TAMAKI *et al.*, 2001). Essa é mais uma forma de aumentar a força muscular e também o volume. O nitrogênio é conhecido como componente de crescimento na proteína. Isso é obtido pelo consumo freqüente e em quantidade suficiente de proteínas e poder ter o seu grau de retenção significativamente aumentado por uso de esteróides anabólicos. Os esteróides aumentam a síntese de glicogênio, substância derivada do metabolismo dos carboidratos que é a fonte secundária de energia para o músculo. Tão logo tenham se esgotado as reservas de ATP, que fornecem energia para esforços de respostas rápidas com duração de apenas alguns segundos, o glicogênio passa a ser usado para manter o suprimento de energia, caso o esforço se prolongue. (VAN LOON *et al.*, 2003). Portanto, é conveniente elevar o conteúdo celular de glicogênio gerando supercompensação, ou seja, podemos atingir otimização da retenção de glicogênio intracelular manipulando a dieta, sendo que o uso de esteróides irá favorecer essa retenção, esteja a pessoa nesta dieta ou não (NELSON *et al.*, 2001). Os esteróides favorecem a captação de aminoácidos favorecendo a síntese protéica.

Em suma, os esteróides anabolizantes, são substâncias capazes de causar efeitos anabólicos no organismo promovendo crescimento muscular, porém, se não administrados corretamente podem produzir inúmeros efeitos colaterais,

Podemos citar os efeitos adversos de curto prazo, hipertensão, retenção hídrica, acnes, aumento da agressividade, também os efeitos de médio prazo seriam ginecomastia, inibição da produção natural de testosterona, toxicidade hepática, alteração da libido e até mesmo os efeitos à longo prazo, tais como, calvície, hipertrofia prostática, hipertensão e outros problemas cardiovasculares, limitação do crescimento (puberdade), alteração nos níveis de colesterol, virilização em mulheres (amenorréia, acne, pele oleosa, pêlos na face e modificação na voz e posteriormente, desenvolvimento da musculatura e do padrão de calvície masculino, hipertrofia do clitóris e voz grave), hepatite e insuficiência renal (HARTGENS *et al.*, 2001).



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Esteróides Androgênicos

Recentemente a quantidade de trabalhos publicados discutindo o uso de Esteróides Androgênicos Anabólicos (EAA), demonstra o interesse científico do tema. Comparações entre os artigos são complicadas, devido à enorme variação de métodos utilizados, tais como: protocolos de treinamentos, variação da administração de doses pequenas a doses supra-fisiológicas (KINDLUNCH *et al.*, 2003), a variação de drogas estudadas (FERRANDÉZ *et al.*, 1996; MCGINNIS *et al.*, 2002), a idade dos animais, o período de administração da droga. (JOUAAA *et al.*, 2002).

O abuso dos EAA está alcançando patamares muito altos e se tornando muito comum o seu uso entre os praticantes de atividades físicas em geral. Os EAA são substâncias sintéticas derivadas da testosterona, que promovem síntese protéica alterando a função anabólica do organismo (MOORANDIAN *et al.*, 1987). Em 1975 as substâncias anabólicas foram banidas pelo Comitê Olímpico Internacional (COI). Porém os EAA começaram a ser utilizados por atletas como princípios para aumento da performance física na década de 50 e desde então seu uso é crescente (KOHLENER *et al.*, 2002).

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

Existem poucos estudos relacionando o uso de esteróides ao treinamento aeróbio de resistência, vários são os mecanismos sugeridos dos efeitos ergogênicos da administração dos esteróides anabólicos e o treinamento aeróbio. Um dos possíveis efeitos é a melhora da síntese protéica nos músculos esqueléticos (TAMAKI *et al.*, 2001; REGOZKIN, 1979), outro mecanismo sugerido por HICKSON, *et al.*, (1990) contraria a ação catabólica das altas concentrações circulantes de corticoesteroides resultado do treinamento. Outra possibilidade ainda é ação do esteróide no sistema nervoso central, elevando os níveis de neurotransmissores adrenérgicos e serotoninérgicos no hipotálamo, aumentando o grau de

agressividade, permitindo assim os indivíduos treinarem mais intensamente (TAMAKI *et al.*, 2003).

Por outro lado, os efeitos adversos do uso indiscriminado dos EAA foram relatados por muitos autores, tais como, hipertensão, retenção hídrica, (UHLÉN *et al.*, 2003), problemas cardiovasculares, ginecomastia, acnes severas, problemas hepáticos (LINDQVIST *et al.*, 2001), aumento da agressividade e violência (BREUER *et al.*, 2001), ainda podendo causar um aumento na resistência à insulina principalmente por reduzir a tolerância a glicose e eventualmente podendo aparecer os sintomas de diabetes tipo II (MOTTRAM *et al.*, 2000).

## 2.2. Efeitos Gerais do Decanoato de Nandrolona ou 19-Nortestosterona

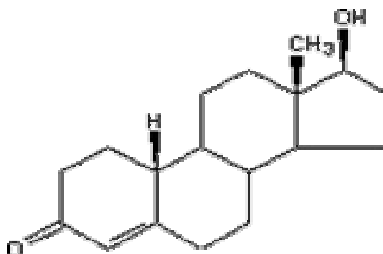


Figura 1: Estrutura Química do Decanoato de Nandrolona

Decanoato de Nandrolona (DN, fig 1), também chamado 19-nortestosterona foi sintetizado pela primeira vez por Birch, em 1950 e por Wilds & Nelson em 1953 (LE BIZEC, 1999 apud KOHLER 2002). A nandrolona é uma droga muito utilizada com intuito de aumento da massa muscular, ganho de força, e conseqüentemente melhora na performance física. O uso do DN começou a se popularizar no início da década de 50 (KOHLER *et al.*, 2002).

O DN foi escolhido para pesquisa nesse estudo, por ser um dos esteróides anabólicos androgênicos geralmente muito usado e bem popular entre atletas de força (HARTGENS, 2001).

Segundo ROBINSON *et al.*, 2001, a via de administração do DN é intramuscular ou oral. Ele é encontrado na urina como 19-nortestosterona e seus metabólitos; 19-norandrosterona e 19-noretiocholanolona, que podem ser detectados por um longo período de tempo na urina, sendo geralmente a norandrosterona presente em maior concentração. Devido sua ação lenta, após ser injetado no músculo, o processo de liberação do local da aplicação, é difundido

lentamente para o sangue, prolongando por um período de tempo maior sua ação, também a nandrolona torna-se um esteróide mais anabólico com a redução dos efeitos androgênicos, devido a um reduzido potencial de conversão para oestradiol (figura 2). Também a enzima 5-alfa-redutase converte para dihidro-nandrolona que tem menor ação androgênica (MOTTRAM *et al.*, 2000)

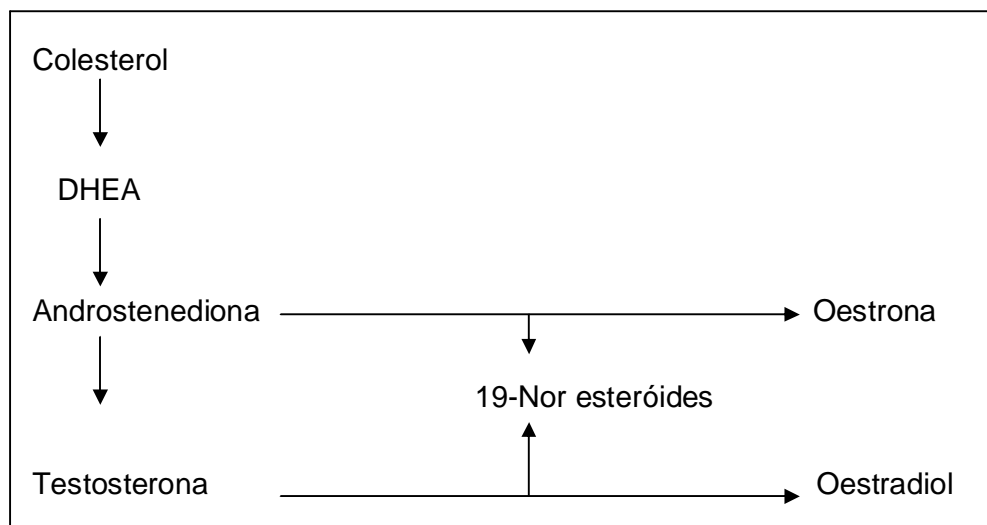


Figura 2: A biosíntese dos hormônios esteróides sexuais.

O Comitê Olímpico Internacional (COI) proibiu o uso dessa droga no esporte em 1976; acusando *doping* em concentrações maiores que 2ng/dL de sangue em homens e 5ng/dL de sangue em mulheres. O esteróide anabólico DN vem sendo usado extensamente como um potencializador da performance humana, nos mais distintos esportes (KINTZ *et al.*, 2000). Atletas relatam que a droga aumenta a massa magra do corpo, aumenta a força, a agressividade e os conduzem a uma recuperação mais curta entre os treinamentos.

Os hormônios sintéticos derivados da testosterona tem sido usados, por muitos atletas, de diferentes modalidades esportivas para melhorar a performance atlética em esportes profissionais e também nos esportes amadores. Existem pesquisas clássicas sobre os efeitos dos esteróides anabólicos nos treinamentos anaeróbios (força), mas existem poucas publicações sobre a administração das drogas em esportes aeróbios (resistência) como demonstrado no estudo de GEORGIEVA *et al.* (2004). Os autores compararam a administração do DN em ratos, submetidos ao treinamento aeróbio submáximos em esteira rolante, com grupo experimental controle que treinava sem administração da droga, mostrando

que o grupo administrado com DN melhorou em 46% a performance em relação o grupo somente treinado.

O DN foi sintetizado com a finalidade do uso para tratamento de doenças crônicas. Em pacientes portadores do vírus HIV, promove aumento na massa muscular e no peso corporal quando utilizado continuamente durante 16 semanas; em doses de 200mg, 400mg e 600mg nas primeiras semanas e com uma redução gradual nas últimas semanas de administração e simultâneo treinamento de resistência progressivo (SATTLER *et al.*, 1999).

Foi demonstrado por FERRY *et al.* (1999) que a administração do DN apresentou 63% maior regeneração do músculo sóleo em ratos submetidos a atrofia muscular induzida por veneno de cobra.

Nos dias atuais, as terapias com EAA vêm sendo cada vez mais empregadas, e podem variar de acordo com o tipo de droga e a concentração administrada. Essas terapias envolvem, por exemplo: o uso em disfunção no sistema endócrino, especificamente no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, em homens com hipogonadismo e retardo no crescimento. Além disso, os esteróides são utilizados no tratamento de balanço nitrogenado negativo, anemias severas, carcinoma mamário e osteoporose (HARTGENS, 2001).

Indivíduos com hipogonadismo e portadores com HIV, associados com perda de peso, após 12 semanas de tratamento com altas doses de DN, tiveram um aumento na retenção de nitrogênio e um aumento de 0,9kg a 1,2kg/semana de massa magra comparado com o grupo placebo, na ausência de treinamento (STRAWFORD *et al.*, 1999).

MCGINNIS *et al.* (2002), analisaram o efeito de 3 drogas diferentes sobre a agressividade em ratos machos adultos; sendo elas o Cipionato de Testosterona (CP), Decanoato de Nandrolona (DN) e Estanozolol (ST). Com o uso do ST a agressividade dos ratos ficou abaixo dos níveis normais, já com o DN a agressividade manteve-se igual a do grupo placebo e com o CP houve um aumento significativo da agressividade. Nos 3 grupos a agressividade voltou gradualmente ao normal após a suspensão das drogas. Estes estudos estão considerando que o aumento da agressividade em atletas pode ser um diferencial na hora da competição, podendo aumentar o desempenho atlético e a obtenção de melhores resultados.

Ainda em relação aos fatores que poderiam alterar o comportamento, existem pesquisas dos efeitos do DN sobre a densidade dos receptores de dopamina nas áreas cerebrais de ratos machos. Os resultados do estudo de KINDLUNDH *et al.*, (2002), sugerem alterações neuroadaptativas no circuito da dopamina associadas com funções motoras e comportamentais sendo afetadas pela administração dos esteróides anabólicos (KINDLUNDH *et al.*, 2002).

Além dessas indicações estabelecidas, existem também linhas de pesquisa investigando tratamentos contra a infertilidade com a administração de testosterona, por outro lado há, extensos estudos prévios demonstrando o desenvolvimento de métodos contraceptivos masculinos, mesmo não tendo algo muito conclusivo e satisfatório até o momento (HARTGENS, 2001 apud, ANDERSON *et al.*, 1997).

SCHMITT *et al.*, (2002) sugerem que exercícios intensos não induzem a produção endógena do DN, que é excretado na urina humana, conseqüentemente a detecção dos metabólitos na urina acima dos valores de 2ng/mL é um forte indício que houve uso do DN exogenamente.

Sobre quaisquer circunstâncias normais o DN é aromatizado a estrogênio pelo complexo de enzimas de aromatase (FISHMAN, 1982). Androstenediona é um precursor direto de testosterona, é também aromatizado a estrogênio pela enzima aromatase (LONGCOPE *et al.*, 1969; GANONG, 1999). Um passo importante neste processo metabólico é a remoção do grupo metil dos 19-TH carbono de cada testosterona ou androstenediona. A DN difere estruturalmente da testosterona e da androstenediona pela falta do grupo metil 19-carbono, e é adicionalmente diferente da androstenediona pela substituição do grupo cetona por um grupo hidroxino no 17-carbono. Durante décadas, a administração do 19-nortestosterona foi freqüentemente administrado por injeções intramusculares, dissolvidos em óleo vegetal, tais injeções promovem liberação de andrógenos contínua na circulação e permanece até os dias atuais dessa forma, embora os mecanismos farmacológicos básicos são complexos e só parcialmente entendidos (MINTO, *et al.*, 1997).

Segundo LE BIZEC *et al.*, (2001), o DN é metabolizado no fígado, e identificados na urina pelos seguintes metabólitos: 19-Norandrosterona, 19-Norepiandrosterona e 19-Norticolanolona.

O metabólito 19-Norandrosterona pode ser detectado na urina de um homem saudável após um longo período de tempo, depois de uma única administração.

Depois de 19 semanas, ainda são encontrados vestígios da primeira dose (BELKIEN *et al.*, 1985).

O mecanismo de sinalização intracelular dos esteróides androgênicos ocorre por meio da ativação de receptores citoplasmáticos, cujos efeitos envolvem a ativação dos processos de transcrição gênica e tradução protéica (HOLTERHUS *et al.*, 2002).

Outra função do DN foi verificada por GEBHARDT *et al.* (2003), no crescimento ósseo mandibular de ratos jovens e adultos, o esteróide aumentou os níveis de IGF-1 no sangue.

### **2.3 Perfil metabólico do músculo esquelético e efeito do exercício**

Sabe-se que os ácidos graxos e as reservas de glicogênio muscular e hepático são fontes energéticas importantes durante o treinamento físico, sendo que o treinamento físico pode alterar as reservas de glicogênio.

Dentro desse perfil metabólico, a musculatura esquelética utiliza preferencialmente a glicose como substrato energético. Cabe ressaltar que a captação muscular de glicose é modulada pelo sistema endócrino, uma vez que, a insulina promove a translocação de transportadores de glicose tipo 4 (GLUT4) de reservatórios citosólicos para a membrana, elevando a captação de glicose a qual pode ser oxidada ou direcionada para formação deste reservatório energético (HENRIKSEN *et al.*, 1990; BELL *et al.*, 1990; RICHARDSON *et al.*, 1991). Por outro lado, tem sido demonstrado que os sistemas musculares de captação de glicose são regulados pela insulina, pela atividade metabólica tecidual ou ainda pela atividade contrátil (KLIP and PAQUET, 1990).

Estudos realizados na década de 90 demonstraram que aproximadamente de 70 a 85 % da glicose que é captada em repouso fica reservada na forma de glicogênio (KELLEY *et al.*, 1990). O conteúdo de glicogênio na musculatura esquelética está relacionado diretamente a capacidade aeróbia ou à capacidade de “endurance” do organismo, de forma que as alterações no perfil enzimático, das mitocôndrias e das reservas glicogênicas são os responsáveis pela eficiência muscular, assim como a depleção das reservas e glicogênio é o evento marcador do estado de exaustão (TAYLOR, 1972).

Segundo RAMAMANI, *et al.*, (1999), animais castrados apresentaram uma diminuição nas reservas de glicogênio, e a reposição hormonal com doses fisiológicas de testosterona reverteram esse quadro.

KLIP e PAQUET (1990) propuseram que a captação de glicose estimulada pela elevação no padrão contrátil das fibras varia dependendo do tipo de músculo ou do status metabólico vigente. Provavelmente existe variação inter-espécie, onde os músculos de humanos diferenciam-se por ser mais sensível à insulina.

Há muitos anos se associam distúrbios no metabolismo de carboidratos ao hiperandrogenismo em mulheres. A coexistência entre hiperinsulinemia, resistência à insulina e concentrações elevadas de androgênios circulantes está associada principalmente à síndrome do ovário policístico. A administração prolongada de testosterona em fêmeas de macaco, induzindo níveis plasmáticos semelhantes aos do macho, resultou em uma diminuição significativa da captação de glicose estimulada pela insulina. A resistência à insulina mediada por androgênios pode resultar do aumento no número de fibras musculares esqueléticas tipo II, menos sensíveis a insulina e de uma inibição na atividade da glicogênio sintetase muscular (MORIMOTO *et al.*, 2001).

MORIMOTO *et al.* (2001), estudaram os efeitos da testosterona na expressão gênica da insulina e demonstraram aumento nos níveis de RNAm, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Existem trabalhos mostrando que a testosterona aumenta a secreção de insulina e o conteúdo de insulina em ilhotas cultivadas na presença do hormônio.

As funções do músculo esquelético dependem da atividade proprioceptiva, inervação motora, carga mecânica e mobilidade muscular.

As células musculares, tecidos conectivo, inervação e suprimento sanguíneo constituem a armação necessária para suportar a massa e eficiência contrátil produzindo os movimentos articulares e a locomoção, uma vez que, os movimentos físicos não envolvem somente uma intrincada coordenação neuromuscular na movimentação corpórea, mas também ajustes complexos envolvendo sinalizadores químicos, aporte de substratos metabolizáveis e geração de energia (BERNE *et al.*, 2003).

Neste contexto, o músculo esquelético representa a parte ativa do aparelho locomotor apresentando movimentos de controle voluntário, embora ocorram

regularmente involuntariamente contrações reflexas e espontâneas e movimentos automáticos como aqueles expressando emoção.

Histologicamente os músculos esqueléticos são constituídos por diferentes tipos de fibras, sendo que o padrão de distribuição destas reflete o tipo de contração que o músculo está apto a realizar. Neste sentido, fibras do tipo I, ou vermelhas, são chamadas de contração lenta, de metabolismo aeróbio, apresentando grande quantidade de mitocôndrias, de tamanho maior e agregadas logo abaixo do sarcolema e em forma de colunas longitudinais entre as miofibrilas; a linha Z nessa fibra é mais forte e larga sendo mais resistente à lesão. Devido a sua alta capacidade oxidativa e baixa velocidade de contração, as principais vias de geração de ATP são decorrentes dos processos oxidativos mitocôndriais. Também possuem grande capacidade de utilizar os ácidos graxos livres devido à elevada capilaridade do tecido e alta reserva de triglicerídeos (SLUTZKY, 1997).

Por outro lado, as fibras do tipo IIb, também denominadas fibras brancas ou de contração rápida, apresentam metabolismo anaeróbio, apresentam mitocôndrias escassas, de forma elíptica, que se acumula ao redor da banda I, a linha Z é mais estreita ficando suscetível à lesão, apresenta capilaridade reduzido, possuem uma alta capacidade glicolítica e também elevada velocidade de contração, estão envolvidas com atividades de alta intensidade e curta duração e o número de vesículas sinápticas e sua complexidade das fendas juncionais são maiores do que comparadas às vermelhas (SLUTZKY, 1997).

Ainda existe um tipo de fibra denominado fibras do tipo IIa também denominada mista apresentando contração rápida e oxidativa. É um tipo de fibra de comportamento intermediário entre as fibras musculares vermelhas e brancas, porém, a presença de mioglobina em sua estrutura lhe confere características superficiais semelhantes às fibras vermelhas (LIEBER, 2000).

Todas as fibras musculares contêm reservas de glicogênio e lipídeos para serem utilizados como substratos energéticos, além da glicose, ácidos graxos e aminoácidos que podem ser obtidos através do suprimento sanguíneo. Entretanto o conteúdo de glicogênio é cerca de 16% maior em fibras musculares do tipo II do que nas do tipo I (VOLLESTAD *et al.*, 1984). Durante o exercício, a concentração de glicogênio diminui primeiramente nas fibras tipo I (lentas) e depois nas fibras tipo II (rápidas) (VOLLESTAD *et al.*, 1984).



Todos os ajustes relacionados ao metabolismo energético são mediados por vários hormônios, cuja síntese pode ser estimulada ou inibida durante o exercício físico (CUNHA *et al.*, 2004).

Indivíduos que se exercitam regularmente tem geralmente uma maior reserva de glicogênio muscular quando comparado com indivíduos sedentários, porque as sessões de treinamento que resultam na depleção do glicogênio são seguidos por uma supercompensação de glicogênio na recuperação pós-exercícios (GREIWE *et al.*, 1999). Esta supercompensação tem sido atribuída a maior síntese de glicogênio após os exercícios, ao aumento da sensibilidade a insulina e ao aumento no conteúdo da proteína transportadora de glicose, GLUT-4 (REN *et al.*, 1994). Muitos atletas buscam aumentar esse conteúdo de glicogênio, pelo fenômeno da supercompensação, dessa forma aumentando a performance atlética, inclusive utilizando drogas anabólicas androgênicas para melhorar esse fenômeno da supercompensação do glicogênio.

A melhora na capacidade física, na força, no aumento da síntese de proteínas são relatados em muitos estudos. Geralmente muitos fatores dificultam a comparação dos resultados, tais como a espécie animal usada, a idade dos animais, o tipo de condições, a escolha e análise dos músculos estudados, os tipos de esteróides anabólicos androgênicos específicos usados, como definição das doses, protocolo de treinamento, período da administração da droga e a dieta (JOUAAA *et al.*, 2002). As diversas condições experimentais utilizadas dificultam a comparação dos resultados das publicações. O uso indiscriminado dos EAA, e especificamente do DN, e as possibilidades de emprego como coadjuvante no tratamento de doenças, justificam a importância de estudos que analisem seus efeitos biológicos.

### 3. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram analisar os efeitos de doses crescentes do esteróide anabólico decanoato de nandrolona associado ao treinamento anaeróbico em água (saltos com sobrecarga), em ratos *Wistar*, sobre o peso corpóreo, a glicemia, a lactícemia e as reservas de glicogênio em diferentes tecidos.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1. Animais

Foram utilizados ratos (Rattus norvegicus, var. albina) *Wistar*, machos adultos (2 a 3 meses), pesando 350g a 390g fornecidos pelo Biotério da UNIMEP. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, 4 animais por gaiola, todos os grupos receberam água e ração *ad libitum*, foram mantidos em período fotoperiódico de 12horas claro 12 horas escuro, as gaiolas foram higienizadas diariamente.

### 3.2. Protocolo de Treinamento

Foi utilizado o protocolo de treinamento saltos em água (S), associados ou não à administração com diferentes doses de DN, foram constituídos 9 grupos experimentais, com n=8, sendo eles descritos a seguir:

Grupo Sedentário + Propileno glicol (S+PG)

Grupo Sedentário (Controle) (S-PG)

Grupo Treinado + Propileno glicol (T+PG)

Grupo Treinado (T-PG)

Grupo Treinado + 0,1 mg de DN/Kg de peso (T+0,1)

Grupo Treinado + 1,0 mg de DN/Kg de peso (T+1,0)

Grupo Treinado + 5,0 mg de DN/Kg de peso (T+5,0)

Grupo Treinado + 10,0 mg de DN/Kg de peso (T+10)

Grupo Treinado + 20,0 mg de DN/Kg de peso (T+20)

Após um período inicial de adaptação ao meio líquido (1<sup>o</sup> ao 5<sup>o</sup> dia, com sobrecarga equivalente a 50% do peso corporal e número crescente de saltos e séries), todos os grupos de animais, foram submetidos a um programa de treinamento anaeróbio. A sobrecarga de peso foi acoplada ao tórax dos animais através de um colete.

O treinamento anaeróbio (OLIVEIRA, ROGATTO, 2002) consistiu de 35 sessões de saltos em meio líquido com sobrecarga de peso, 5 dias por semana, entre 10:00hs e 13:00hs. Em cada sessão, realizavam 4 séries de 10 saltos, conforme tabela 1. Entre as séries houve um intervalo de 30 segundos, durante o qual o animal era retirado da água e mantido em repouso sobre um suporte de metal.

Os animais saltaram em um tanque de 50 cm de altura por 25 de diâmetro com o nível da água correspondendo a 150% do comprimento dos animais.

A temperatura era mantida entre 30°C a 32°C, por ser considerada termicamente neutra em relação à temperatura corporal do animal (AZEVEDO, 1994). A água era trocada no final de cada grupo.

Após o término de cada sessão de treinamento os animais eram secados, e mantidos até estarem totalmente secos para administração da substância pela via intramuscular. Após o tratamento todos os animais eram transportados ao biotério de pesquisa onde eram mantidos até o próximo dia de treinamento.

Tabela 1: Cronograma diário de treinamento de saltos em água, do 1<sup>o</sup> ao 35<sup>o</sup> dia, com número crescente de séries, saltos e sobrecarga.

Dia de treinamento	Treinamento	Sobrecarga (% Peso corporal)
1 <sup>o</sup>	2 séries de 5 saltos	50
2 <sup>o</sup>	3 séries de 5 saltos	50
3 <sup>o</sup>	4 séries de 5 saltos	50
4 <sup>o</sup>	4 séries de 7 saltos	50
5 <sup>o</sup>	4 séries de 9 saltos	50
6 <sup>o</sup> ao 25 <sup>o</sup>	4 séries de 10 saltos	50
26 <sup>o</sup> ao 30 <sup>o</sup>	4 séries de 10 saltos	60
31 <sup>o</sup> ao 35 <sup>o</sup>	4 séries de 10 saltos	70

### 3.3. Administração da Droga

Para o preparo da droga foi utilizado o Decanoato de Nandrolona ou DECA-DURABOLIN, 50mg/ml, do laboratório ORGANON – BRASIL, que é o esteróide anabolizante sintético comercialmente mais vendido no mundo e apresenta uma ação anabólica/androgênica de 10:1 (CUNHA *et al.*, 2004). O DN foi injetado por via intramuscular, com seringa de insulina 10cc e com agulha de 25x7, na região posterior do quadríceps, em patas alternadas, 3 vezes por semana (segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira), no horário entre 10:30hs e 14:00hs, após os animais terem realizado o treinamento e já estarem secos.

Aplicação de doses crescentes supra-farmacológicas de 0,1mg/dia/kg/3x/semana, 1,0mg/dia/kg/3x/semana; (KINDLUNDH *et al.*, 2003; LINDBLOM *et al.*, 2003) 5,0mg/dia/kg/3x/semana; (McGINNIS *et al.*, 2002; LINDBLOM *et al.*, 2003; KINDLUNDH *et al.*, 2003; FARREL *et al.*, 2003) 10,0mg/dia/kg/3x/semana (FERRANDÉZ *et al.*, 1996; GEORGIEVA *et al.*, 2004) e 20,0mg/dia/kg/3x/semana (PHILLIS *et al.*, 2000; LONG *et al.*, 2000).

Os animais dos grupos Controle receberam injeções de Propileno Glicol para constituição do grupo Sham (FARREL *et al.*, 2003).

### 3.4. Parâmetros Analisados

A seguir estão descritas as análises realizadas.

#### 3.4.1 Peso Corporal

Todos os grupos experimentais foram pesados diariamente de segunda a sexta-feira, do primeiro dia do experimento até o último dia antes do sacrifício (3 dias após ao último dia de treinamento).

#### 3.4.2 Glicemia

Para determinar a concentração plasmática de glicose foi utilizado um glicosímetro de aplicação laboratorial, modelo Advantage Marca Manheim Boehringer®, Caixa de fitas reativas advantage II.

### 3.4.3 Lacticemia

Para determinar a concentração plasmática de lactato foi utilizado o lactímetro de aplicação laboratorial, modelo Point of Care Testing modelo Accutrend Lactate Marca Roche®, caixa de fitas reativas BM – Lactate.

### 3.4.4 Glicogênio Muscular Esquelético, Hepático e Cardíaco

Após sacrifício dos animais foram coletadas alíquotas de tecido muscular e hepático. Os tecidos foram transferidos para tubos de centrifuga (15 mL) com conteúdo de 1mL de KOH 30% (Hidróxido de potássio), selado os tubos com bolas de vidro e permanência deles em banho fervente por 30min, para digestão do tecido. Após digestão os tubos foram agitados mecanicamente e adicionados 0,2 da solução de sulfato de sódio saturada no tecido hepático e 0,1 mL da solução de sulfato de sódio saturada no tecido muscular, cardíaca e respiratório. Em seguida foram adicionados 7 mL de etanol (álcool etílico) no tubo contendo o tecido hepático e 3,5 mL no tubo do tecido muscular, cardíaco e respiratório. Os tubos foram agitados e, a seguir centrifugados a 3000 rpm durante 5 min. Ao término da centrifugação, o sobrenadante foi retirado e o conteúdo restante foi ressuspensão com 1mL de água destilada, agitando novamente para diluição, após a avaliação do glicogênio foi lida no espectrofotômetro por colorimetria com fenol e ácido sulfúrico (Lo S. *et al.*, 1970).

### 3.5 Análise Estatística

A metodologia estatística utilizada foi a análise de variância com um fator (ANOVA *one way*) e o teste F para análise da diferença entre os grupos.

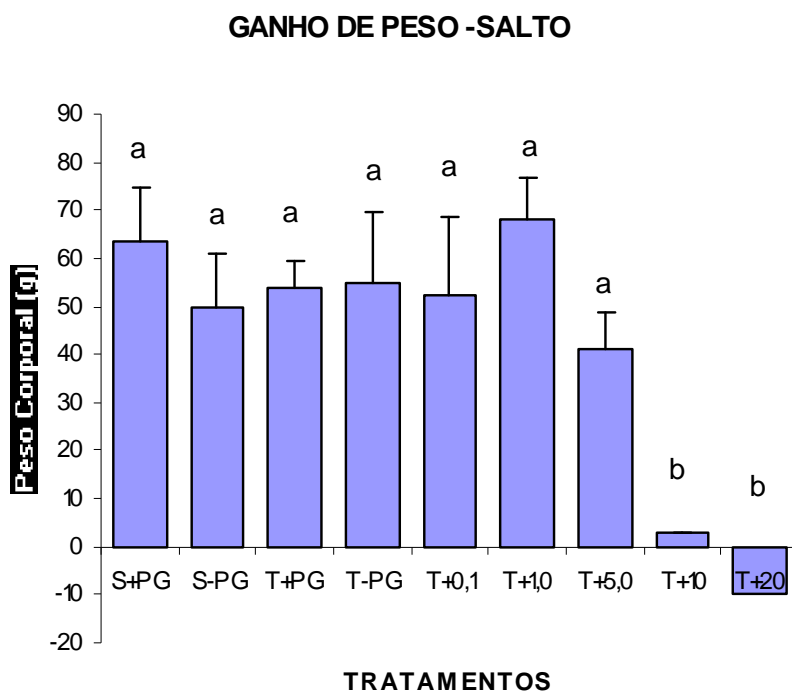
Considerou-se como nível mínimo de significância ( $p \leq 0,05$ ). Dado que os tratamentos eram qualitativos, sempre que o teste F detectou diferença significativa entre suas médias, foi feito o detalhamento da análise através do teste de Tukey, considerando, também, um nível mínimo de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Para dar validade aos testes foi feita a análise exploratória de dados a fim de verificar se não foram violadas as pressuposições do modelo de análise da variância.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Peso Corporal

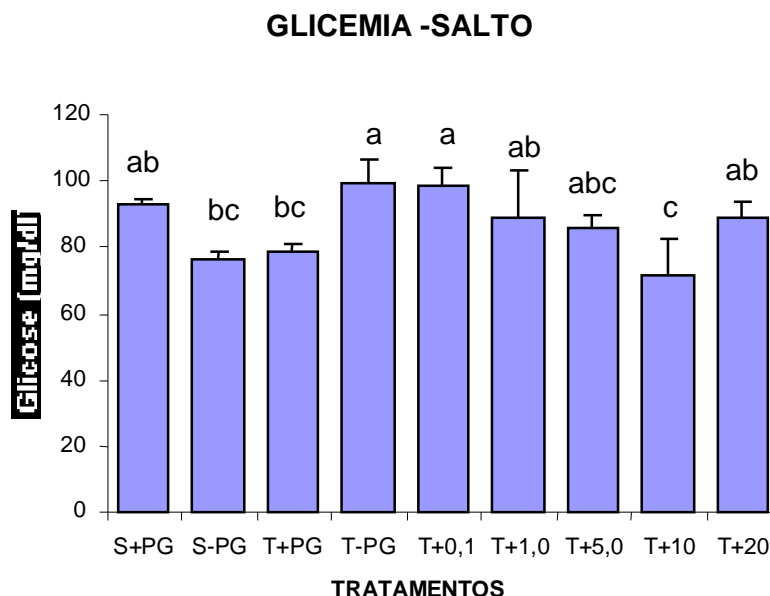
A figura 3 demonstra o ganho médio de peso corporal dos animais dos vários grupos experimentais submetidos ou não ao exercício e/ou a diferentes doses de decanoato de nandrolona. Podemos observar que o exercício isoladamente não alterou o ganho de peso dos animais. Porém quando associado o DN ao exercício, houve um menor ganho de peso nos grupos que receberam as doses de 10 e 20 mg/kg de peso, em relação aos grupos controle e aos que receberam doses de 0,1 a 5 mg.



**Figura 3:** Peso corpóreo (em gramas) de ratos machos submetidos a um protocolo de 35 sessões de saltos na água, com sobrecarga de peso; sendo os grupos: sedentários com propileno glicol (S+PG); sedentários sem o propileno glicol (S-PG); treinados com propileno glicol (T+PG); treinados sem propileno glicol (T-PG); treinados e tratado com 0,1mg/kg de DN (S+0,1); treinados e tratados com 1,0mg/kg de DN (S+1,0); treinados e tratados com 5,0mg/kg de DN (S+5,0), treinados e tratados com 10,0mg/kg de DN (S+10) e treinado e tratado com 20,0mg/kg de DN (S+20). Os valores correspondem à média  $\pm$  EPM (n=8). a= resultados iguais entre os grupos; b= resultados diferentes em relação a letra a.

## 5.2 Glicemia

A avaliação glicêmica realizada está representada na figura 4. Os resultados observados em todos os grupos estão dentro dos valores normoglicêmicos para ratos, ou seja entre 56 a 114 mg de glicose/dL sangue. Entretanto, houve maior valor glicêmico no grupo treinado e no tratado com a dose de 0,1 mg e menores glicemias nos grupos S+10, S-PG e T+PG.

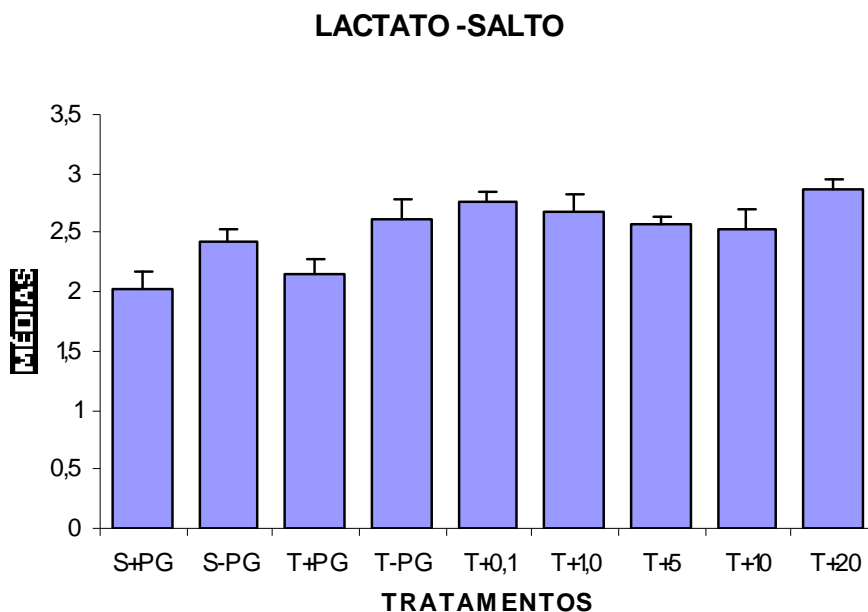


**Figura 4:** Concentração de glicose plasmática (em mg/ml de sangue) de ratos machos submetidos a um protocolo de 35 sessões de saltos em água, com sobrecarga de peso; sendo os grupos: sedentários com propileno glicol (S+PG); sedentários sem o propileno glicol (S-PG); treinados com propileno glicol (T+PG); treinados sem propileno glicol (T-PG); treinados e tratados com 0,1mg/kg de DN (S+0,1); treinados e tratados com 1,0mg/kg de DN (S+1,0); treinados e tratados com 5,0mg/kg de DN (S+5,0), treinados e tratados com 10,0mg/kg de DN (S+10) e treinados e tratados com 20,0mg/kg de DN (S+20). Os valores correspondem à média  $\pm$  EPM (n=8). a= resultados iguais entre os grupos com a letra a (maior média); b= resultados diferentes em relação a letra a e c (média intermediária); c= resultados diferentes das letras a e b (menor média).



### 5.3 Lacticemia

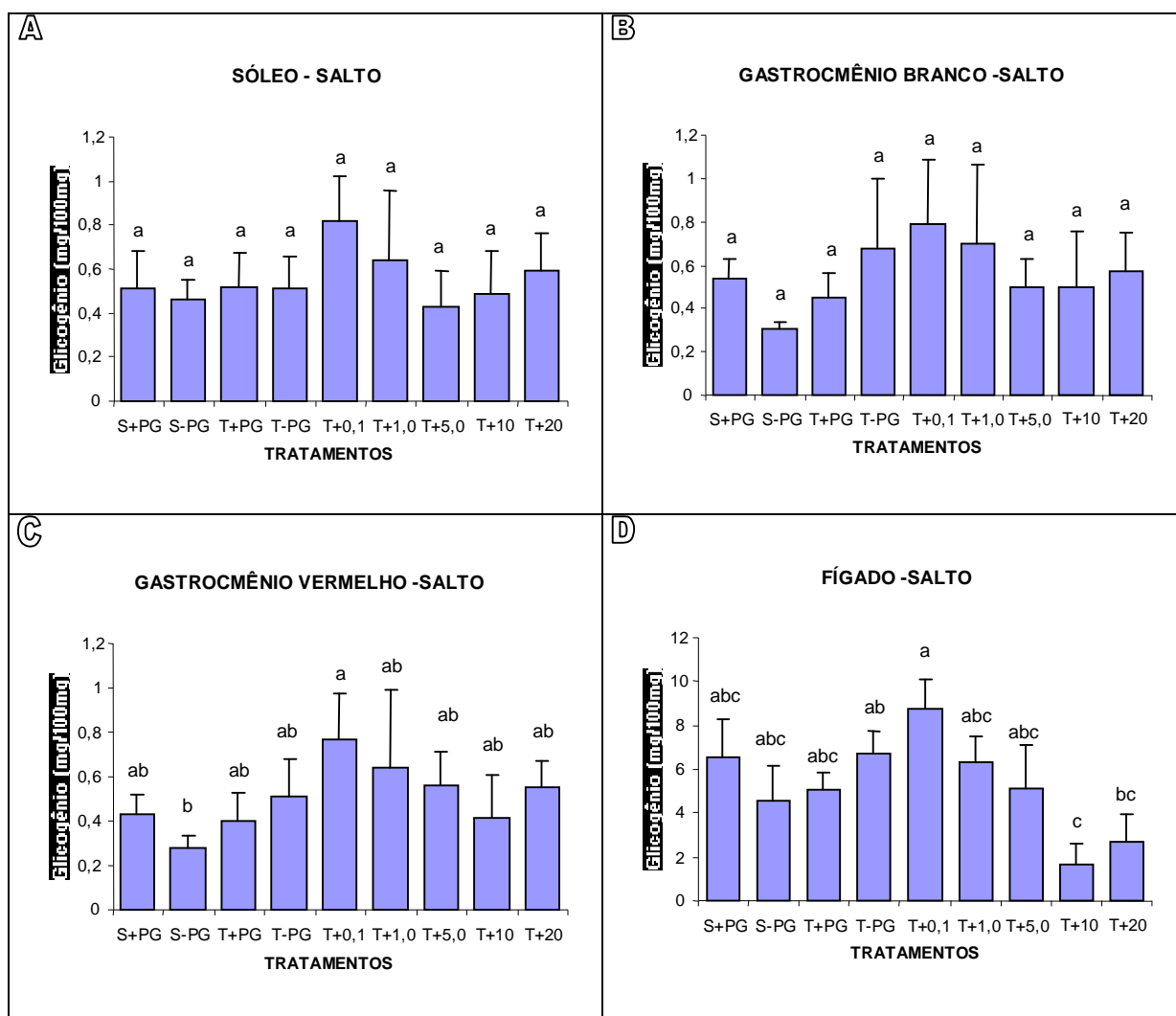
A concentração plasmática de lactato avaliada nos animais está representada na figura 5, onde pode-se observar que não houve diferença entre os grupos, estando a lacticemia de repouso, dentro dos valores de normalidade.



**Figura 5:** Valores de lactato plasmático de ratos machos sendo os grupos: controle treinado sem propileno glicol (S-PG); controle com propileno glicol (S+PG); treinado salto com propileno glicol (TS+P); treinado salto sem propileno glicol (TS-P); tratado com 0,1mg/kg de DN (S+0,1); treinado e tratado com 1,0mg/kg de DN (S+1,0); treinado e tratado com 5,0mg/kg de DN (S+5,0), treinado e tratado com 10,0mg/kg de DN (S+10,0) e treinado e tratado com 20,0mg/kg de DN (S+20,0). Os valores correspondem à média  $\pm$  EPM (n=8).

#### **5.4. Glicogênio muscular, hepático e cardíaco**

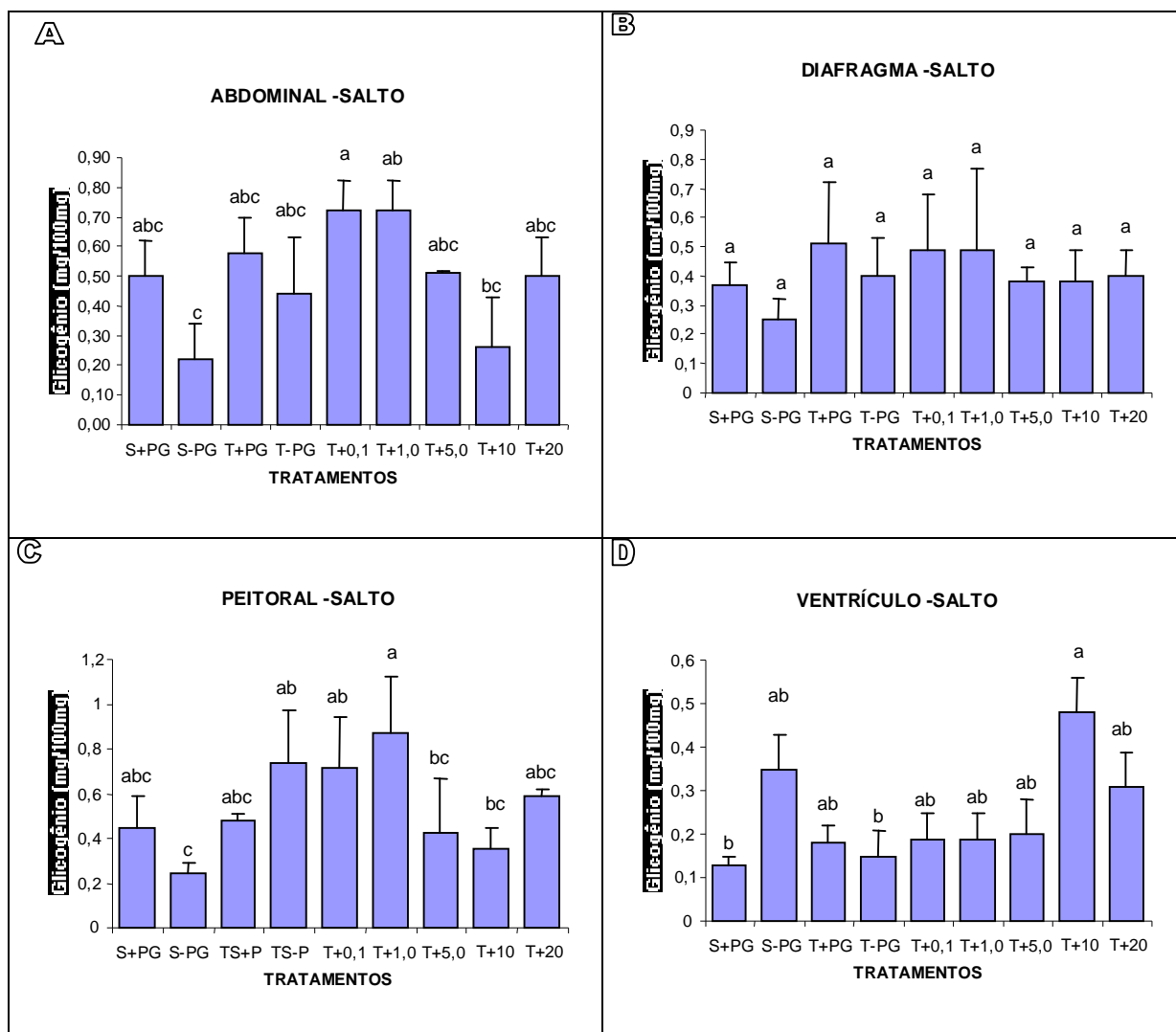
Em relação à concentração de glicogênio no músculo sóleo, observamos não haverem diferenças, entre os vários grupos experimentais (fig 6A), embora haja uma tendência de elevação das reservas nos grupos submetidos ao treinamento associado às doses de 0,1 e 1,0 mg de DN. No músculo gastrocnêmio branco também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (fig 6B). Por outro lado, no músculo gastrocnêmio vermelho houve aumento na concentração de glicogênio no grupo treinado e que recebeu 0,1 mg de DN em relação ao grupo sedentário (fig 6C). No fígado, também houve aumento nas reservas no grupo salto tratado com 0,1 mg de DN porém quando comparado com o grupo treinado que recebeu a dose de 10 mg de DN (fig 6D).



**Figura 6:** Concentração de glicogênio (em mg/100mg de tecido) no músculo sóleo (A), gastrocnêmio branco (B), gastrocnêmio vermelho (C) e Fígado (D), em ratos submetidos a um protocolo de exercícios de saltos em água (35 sessões) e a administração de diferentes doses de DN. Os valores são expressos como média  $\pm$  EPM (n=8). controle treinado sem propileno glicol (S-PG); controle com propileno glicol (S+PG); treinado salto com propileno glicol (T+PG); treinado salto sem propileno glicol (T-PG); tratado com 0,1mg/kg de DN (T+0,1); treinado e tratado com 1,0mg/kg de DN (T+1,0); treinado e tratado com 5,0mg/kg de DN (T+5,0), treinado e tratado com 10,0mg/kg de DN (T+10,0) e treinado e tratado com 20,0mg/kg de DN (T+20,0)

Na figura 7, estão representadas as concentrações de glicogênio analisadas em músculos respiratórios. No músculo abdominal houve aumento no glicogênio nos grupos treinados e tratados com 0,1 e 1,0 mg de DN em relação aos sedentários (fig 7A). No diafragma não foram registradas diferenças entre os grupos (fig 7B). Os animais do grupo salto que receberam 1,0 mg de DN, também tiveram maiores reservas de glicogênio no músculo peitoral, em relação ao grupo controle sedentário ou S-PG (fig 7C).

No músculo cardíaco ventricular (fig 7D) houve aumento na reserva de glicogênio no grupo treinado que recebeu 10 mg de DN, em relação aos grupos controle treinado (T-PG) e sedentário (S+PG).



**Figura 7:** Concentração de glicogênio (em mg/100mg de tecido) no músculo sóleo (A), gastrocnêmio Branco (B), gastrocnêmio vermelho (C) e Fígado (D), em ratos submetidos a um protocolo de exercícios de saltos em água (35 sessões) e a administração de diferentes doses de DN. Os valores são expressos como média  $\pm$  EPM (n=8). controle treinado sem propileno glicol (S-PG); controle com propileno glicol (S+PG); treinado salto com propileno glicol (T+PG); Treinado salto sem propileno glicol (T-PG); tratado com 0,1mg/kg de DN (T+0,1); treinado e tratado com 1,0mg/kg de DN (T+1,0); treinado e tratado com 5,0mg/kg de DN (T+5,0), treinado e tratado com 10,0mg/kg de DN (T+10,0) e treinado e tratado com 20,0mg/kg de DN (T+20,0).

## 6. DISCUSSÃO

A prática crônica de exercícios físicos induz diversas adaptações bioquímicas, principalmente no sistema muscular, hepático e cardíaco. O treinamento aeróbio provoca alterações que favorecem a aerobiose, aumentando tanto o número quanto o tamanho das mitocôndrias. Além disso, o exercício físico crônico também resulta em adaptações fisiológicas de acordo com as exigências orgânicas e o tipo de atividade realizada (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Por outro lado, exercícios praticados de forma inadequada podem resultar em prejuízos e até mesmo comprometer o crescimento e desenvolvimento de diferentes órgãos e tecidos. Tais características podem estar relacionadas às condições de estresse físico (overtraining), devido à intensidade, frequência e duração da atividade (WITTERT *et al.*, 1996).

O Colégio Americano de Medicina do Esporte discute sobre o treinamento resistido induzir a melhora da saúde e do condicionamento. Por essa razão analisamos um protocolo experimental onde os animais realizavam exercícios resistidos com descanso entre as séries, denominado salto em água, esse tipo de treinamento induz uma série de adaptações fisiológicas nos diferentes sistemas, tais como o muscular, cardíaco e respiratório (WAHREN, J. *et al.*, 1979).

Aplicamos então um treinamento de saltos em água com sobrecarga de peso, e tempo de descanso, conforme descrito por ROGATTO (2001). O exercício físico é apontado por muitos autores como promotor do bem estar físico, melhorando a capacidade neuro-muscular, circulatória, respiratória, imunológica, reduzindo os riscos de se obter e amenizando os sintomas de várias doenças tais como, obesidade, diabetes mellitus, derrames entre, dessa forma, abandonando rotinas sedentárias (ROGATTO, 2001).

Exercícios aeróbios e anaeróbios em humanos podem também promover adaptações positivas na composição corporal, quando incluindo um programa de alta intensidade, com descanso entre as séries (DESCHENES and KRAEMER, 2002).

Considerando que animais adultos jovens, submetidos a uma dieta *ad libitum*, seguem uma curva crescente de ganho de peso (TAKAHASHI *et al.*, 2004;

ROGATTO, 2001; GALDINO *et al.*, 2000; HORNBERGER and FARRAR, 2004) os resultados encontrados nos grupos sedentários estão coerentes com a literatura.

No presente estudo não houve aumento de peso corpóreo dos ratos submetidos ao treinamento quando receberam as maiores doses do DN, entretanto existe uma comparação com outros estudos que mostraram os mesmos resultados obtidos (TAKAHASHI *et al.*, 2004; CUNHA, 2004). No grupo treinado que recebeu 20 mg de DN houve uma perda de peso corporal significativa e o grupo DN10mg praticamente manteve o peso inicial, enquanto os animais tratados com as menores doses do EAA obtiveram no mesmo período o maior ganho de peso corporal. Esses fatores podem estar relacionados segundo alguns autores com modificações fisiológicas tais como; um diminuição do apetite devido a elevação dos níveis de androgênio fisiológicos (KOCHAKIAN *et al.*, 1959); excessiva conversão de testosterona em estradiol e uma redução na produção natural de testosterona (HICKSON, *et al.*, 1986), e também uma down-regulação na ligação receptor-androgênio (JOUAAA apud RYAN, 1981 & RANCE *et al.*, 1984). Apesar dos esteróides anabólicos aumentarem a síntese protéica e a retenção hídrica, poderia estar havendo um desequilíbrio hidroeletrólítico e um aumento na oxidação lipídica devido à maior atividade da enzima carnitina-palmitoiltransferase (GUZMAN M. *et al.*, 1991).

Segundo CUNHA *et al.*, 2005, não foram encontradas diferenças estatísticas na glicemia de repouso, dado semelhante ao nosso trabalho, podendo sugerir que a taxa de captação de glicose pelos tecidos após a última sessão de treinamento e a de secreção de insulina podem ter sido semelhantes entre os grupos experimentais sabe-se que nas primeiras 48 horas pós-exercício há aumento progressivo da insulinemia, fator responsável pelo aumento da captação de glicose sem alteração da glicemia (NAKATANI *et al.*, 1997).

Talvez por essa razão não encontramos diferenças entre os respectivos grupos controle e seus grupos treinados nas diferentes concentrações da droga, nas concentrações de glicose plasmática, apesar de existirem valores significativamente diferentes entre si, avaliamos que a glicose ficou dentro do índice de normalidade 70mg a 110mg/dl. Concluimos então que não houve uma mudança na glicose circulante devido ao uso do esteróide e nem do modelo experimental.

Também foi observado que os valores de lactato sanguíneo dos animais não foram diferentes entre si, sendo que esses dados coincidem com os observados por

(LUCIANO *et al.*, 2001). Isso relaciona-se ao fato da coleta ser feita em repouso, dois dias após o último dia de treinamento, isso ocorreu em todos os modelos experimentais, contudo não pode ser desconsiderado o fato de que outras adaptações metabólicas possam ter ocorrido.

Sendo o exercício responsável pela rápida mobilização e redistribuição de substratos para o desempenho da atividade muscular, inúmeras alterações hormonais e metabólicas tornam-se necessárias para a manutenção da homeostasia. Estudos em humanos e animais, mostraram que os exercícios são um potente estimulador da captação de glicose pelo músculo esquelético (CUNHA *et al.*, 2004).

Seguindo esse raciocínio, investigamos em nosso trabalho, o uso conjunto do DN com o exercício, para verificar se existiria um efeito negativo ou positivo nos estoques de glicogênio nas musculaturas esquelética, cardíaca e hepática. Em nosso trabalho utilizamos doses consideradas baixas (0,1mg/kg) até doses consideradas supra-fisiológicas (20mg/kg) (GEORGIEVA *et al.*, 2005).

O músculo esquelético e o fígado são biologicamente alvos da ação dos EAA e de seus derivados sintéticos como o Decanoato de Nandrolona (CARSON, *et al.*, 2002; TAKAHASHI, *et al.*, 2004). Sendo o fígado o maior local de estoque do corpo humano de glicose e os músculos esqueléticos os maiores consumidores, torna-se importante a compreensão dos efeitos do EAA sobre esses tecidos.

Verificamos um maior aumento nas reservas de glicogênio muscular nos grupos de animais que utilizaram as menores doses do DN (0,1mg e 1,0mg).

Considerando, o uso clínico cada vez maior, dos EAA, no tratamento de doenças crônicas graves, onde ocorre intensa sarcopenia e outras alterações metabólicas negativas, os dados encontrados apontam para os cuidados que devem ser tomados em relação à dose utilizada. Pelos nossos resultados, doses mais baixas, tais como 0,1mg e 1,0mg podem ser estimuladoras da supercompensação de glicogênio em alguns tecidos enquanto doses mais elevadas podem estar relacionadas à uma toxicidade tecidual e/ou a uma “down-regulation” de receptores androgênicos. Por outro lado um dado interessante ocorreu no músculo ventricular cardíaco, onde a dose de 10,0mg foi mais eficaz em promover aumento na reserva de glicogênio.

Considerando o uso crescente e indiscriminado de drogas anabolizantes, no meio esportivo (KINDLUNCH *et al.*, 2001) e também o uso clínico das mesmas,



estudos complementares são de fundamental importância para o esclarecimento dos riscos à comunidade leiga e a compreensão de possíveis benefícios no tratamento de doenças crônicas.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, R.A., WALLACE, A.M., WU F.C.W., Comparison Between Testosterone Enanthate Induced Azoospermia and Oligozoospermia in a Male Contraceptive Study III. Higher 5 alpha-reductase Activity in Oligozoospermic Men Administered Supraphysiological Doses of Testosterone. **Clinical Endocrinol. Metab.**; v.81(n.3), p.902-908, 1996.

BELKIEN, L., SCHURMEYER, T., HANO, R., GUNNARSSON P.O., NIESCHALAQ, E, Pharmacokinetics of 19-Nortestosterone Esters in Normal Men. **Journal of Steroid Biochemistry.**; v.22 (n.5): p.623-629, 1985.

CHU, D.T., ISAACSON, C.M. and BELL, P.A., Differential regulation of GLUT-1 and GLUT-4 Glucose Transporter mRNA Levels in 3T3-L1 Adipocytes. **Biochemical Society Transaction.**; v.18(6): p.1247-1248, 1990.

BERNE, Robert. M., and LEVY, Matthew N., Fisiologia. 5<sup>o</sup> edição, Ed. Elsevier.; 2003.

BISSCHOP, A., RAMIREZ, G. G., ROLLIER, H. L. N., DEKHUIJZEN P.N.R., DE BOCK, R.D.V. and DECRAMER, M., Effects of Nandrolone Decanoate on Respiratory and Peripheral Muscles in Male and Female Rats. **American Physiological Society.**; v. 82(4): p.1112-1118, 1997.

BREUER, M. E., MCGINNIS, M.Y., LUMIA, A.R. and POSSIDENTE, B.P., Aggression in Male Rats Receiving Anabolic Androgenic Steroids - Effects of Social and Environmental Provocation. **Hormones and Behavior.**; v. 40: p. 409-418, 2001.

CARSON, A.J., LEE, W.J., McCLUNG, J. And HAND, A.H., Steroid Receptor Concentration in Aged Rat Hindlimb Muscle: Effect of Anabolic Steroid Administration. **Journal of Applied Physiology.**; v. 93(1): p. 242-250, 2002.

CUNHA, T. S. Efeito do Esteróide Anabólico Androgênio Nandrolona Sobre o Metabolismo do Glicogênio em Ratos Sedentários e Treinados [dissertação]. Piracicaba: UNICAMP / FOP, 2004.

CUNHA, T.S., TANNO, A.P., MOURA, M.J.C.S., MARCONDES, F.K., Esteróides Anabólicos Androgênicos e sua relação com a prática desportiva **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.**; v. 40(2): p. 165-179, 2004.

CUNHA, T.S., TANNO, A.P., MOURA, M.J.C.S., MARCONDES, F.K., Influence of High-Intensity Exercise Training and Anabolic Androgenic Steroid Treatment on Rat Tissue Glycogen Content. **Life Sciences.**; v. 77: p. 1030-1043, 2005.

CUNHA, T. S., TANNO, A.P., MOURA, M.J.C.S., e MARCONDES, F.K., Relação Entre a Administração de Esteróide Anabólico Androgênico, Treinamento Físico Aeróbico e Supercompensação do Glicogênio. **Revista Brasileira Medicina do Esporte.**; v. 11(3): 187-192, 2005.

DESCHENES, M. R. and KRAEMER, W. J., Performance and Physiologic Adaptations to Resistance Training. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation.**; v. 81(11): p. S3-S16, 2002.

DÍAS-SÁNCHEZ, V., MORIMOTO, S., MORALES, A., ROBLES-DIAZ, G., CERBON, M. Androgen Receptor in the Rat Pancreas: Genetic Expression and Steroid Regulation. **Pancreas.**; v. 11: p. 241-245, 1995.

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

FERRÁNDEZ, M.D., FUENTE M. FERNFINDEZ, E., MANSO, R., Anabolic Steroids and Lymphocyte Function in Sedentary and Exercise-Trained Rats. **Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology**; v. 59(2): p. 225-232, 1996.

FERRY, A., NOIREZ, P., LE PAGE, C., BEN SALAH, I., DAEGELEN, D., RIEU, M. Effects of Anabolic-Androgenic Steroids on Regenerating Skeletal Muscles in the Rat. **Acta Physiologica Scandinavica**; v. 166: p. 105-110, 1999.

FERRY, A., VIGNAUD, A., NOIREZ, P., BERTUCCI, W., Respective Effects of Anabolic/Androgenic Steroids and Physical Exercise on Isometric Contractile Properties of Regenerating Skeletal Muscles in the Rat. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 108(3): p. 257-261, 2000.

FISHMAN, J. Biochemical mechanism of aromatization. **Cancer Research**; v. 42: p. 3277-80, 1982.

GALDINO, R. M. S., ALMEIDA, C.S., LUCIANO, E., ROSTOM, M.M.A., Protein Malnutrition Does Not Impair Glucose Metabolism Adaptations to Exercise-Training., **Nutrition Research.**; v. 20(4): p. 527-535, 2000.

GANONG, W. F. Review of medical physiology. Connecticut, USA: Lange Medical Books.; v. 17: p.283; v. 19: p. 345-60, 1999.

GEBHARDT A. and PANCHERZ H., The Effect of Anabolic Steroids on Mandibular Growth. **American Journal Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.**; v. 123(4): p. 435-440, 2003.

GIORGIEVA, K. N. and BOYADJIEV N.P. Effects of Nandrolone Decanoate on  $VO_2^{\max}$  Running Economy, and Endurance in Rats. **Medicine Science Sports Exercise.**; v. 36(8): p. 1336-1341, 2004.

GREIWE, J. S., HICKNER, R.C., HANSEN, P.A., RACETTE, S.B., CHEN, M.M., HOLLOSZY, J.O. Effects of Endurance Exercise Training On Muscle Glycogen Accumulation in Humans. **Journal of Applied Physiology.**; v. 87(1): p. 222-226, 1999.

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

HARTGENS, F. STRAATEN, H.V., FIDELDIJ, S., RIETJENS, G. Misuse of Androgenic-Anabolic Steroids and Human Deltoid Muscle Fibers: Differences Between Polydrug Regimens and Single Drug Administration. **European Journal Applied Physiology.**; v. 86(3): p. 233-239, 2002.

HENRIKSEN, E. J., BOUREY, R.E., RODNICK, K.J., KORANYI, L., PERMUTT, M.A., HOLLOSZY, J.O. Glucose Transporter Protein Content and Glucose Transport Capacity in Rat Skeletal Muscles. **American Journal Physiology Endocrinology and Metabolism.**; v. 259: p. E593-598, 1990.

HICKSON, R.C. and KUROWSKI T.G., Anabolic Steroids and Training. **Clinical Sports Medicine.**; v. 5: p. 461-469, 1986.

HICKSON, R.C., CZERWINSKI, S.M., FALDUTO, M.T., YOUNG, A.P., Glucocorticoid Antagonism by Exercise and Androgenic-Anabolic Steroids. **Medicine Science Sports Exercise.**; v. 22: p. 331-340, 1990.

HOLTERHUS, P. M; PIEFKE S.; HIORT O. Anabolic Steroids, Testosterone-Precursors and Virilizing Androgens Induce Distinct Activation Profiles of Androgen Responsive Promoter Constructs. **Journal Steroid Biochemistry & Molecular Biology.**; v. 82: p. 269-275, 2002.

HORNBERGER, T. A. Jr. and FARRAR R.P., Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal Applied Physiology.**; v. 29(1): p. 16-31, 2004.

HYYPPA, S. Effects of Nandrolone Treatment on Recovery in Horses After Strenuous Physical Exercise. **Journal of Veterinary Medicine A Physiology, Pathology, and Clinical Medicine.**; v. 48(6): p. 343-352, 2001.

JOUMAA, W.H. And LÉOTY C. Differential Effects of Nandrolone Decanoate in Fast and Slow Rat Skeletal Muscles. **Medicine Science Sports Exercise.**; v. 33(3): p. 397-403, 2001.

JOUMAA, W.H., BOUHLEL, A., BIGARD, X., LÉOTY, C. Nandrolone Decanoate Pre-treatment Attenuates Unweighting-Induced Functional Changes in Rat Soleus Muscle. **Acta Physiologica Scandinavica.**; v. 176(4): p. 301-309, 2002.

JOUMAA, W.H., SERRURIER, B., BIGARD, X., LÉOTY, C. Nandrolone Decanoate Treatment Induces Changes in Contractile Responses of Rat Untrained Fast-Twitch Skeletal Muscle. **Acta Physiologica Scandinavica.**; v. 175(3): p. 189-199, 2002.

KELLEY, D.E., REILLY, J.P., VENEMAN, T., MANDARINO, J. Effects of a Insulin on Skeletal Muscle Glucose Storage, Oxidation and Glycolysis in Humans. **American Journal Physiology Endocrinology and Metabolism.**; v. 258: p. E923-929, 1990.

KINDLUNDH, A.M.S., BERGSTRO, M., MONAZZAM, A., HALLBERG, M. BLOMQUIST, G., LANGSTROM, M. NYBERG, F. Dopaminergic Effects After Chronic Treatment With Nandrolone Visualized in Rat Brain by Positron Emission Tomography. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**; v. 26: p. 1303-1308, 2002.

KINDLUNDH, A.M.S., LINDBLOM, J., BERGSTROM, L., WIKBERG, J.E.S., NYBERG, F. The Anabolic-Androgenic Steroid Nandrolone Induces Alterations in The Density of Serotonergic 5HT18 and 5HT2 Receptors in The Male Rat Brain. **Neuroscience**; v. 119: p. 113-120, 2003.

KINDLUNDH, A. M.; LINDBLOM J. and NYBERG F., The Anabolic-Androgenic Steroid Nandrolone Decanoate Affects the Density of Dopamine Receptors in the Male Rat Brain. **European Journal of Neuroscience**; v. 13(2): p. 291-6, 2001.

KINTZ, P., CIRIMELE, V., DUMESTRE-TOULET, V., LUDES, B., Doping Control for Nandrolone Using Hair Analysis, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**; v. 24: p. 1125-1130, 2001.

KLIP, A. & PAQUET, M.R. Glucose Transport and Glucose Transporters in Muscle and Their Metabolic Regulation. **Diabetes Care**. ; v. 13(3): p. 228-243, 1990.

KOCHAKIAN, C. D. and ENDAHL B.R., Changes in body weight of Normal Castrated Rats by Different Doses of Testosterone Propionate. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**; v. 100: p. 520-522, 1959.

KOHLER, R. M. N. and LAMBERT M.I. Urine Nandrolone Metabolites: False Positive Doping Test? **British Journal of Sports Medicine**; v. 36: p. 325-329, 2002.

KONISHI, M., TOKUHARA, N., IWAMOTO, S. The effect of Anabolic on the Distribution of Muscle Fiber in Rat Hind Limb, **Italian of Journal Anatomy Embryology**; v. 106: p. 175-183, 2001.

KRAEMER, J.W., ADAMS, K., CAFARELLI, E., DUDLEY, G.A., DOOLY, C., FLECK, S.J., FRANKLIN, B., FRY, A.C., HOFFMAN, J.R., NEWTON, R.U. POTTEIGER, J. STONE, M.H., RATAMESS, N.A. McBRIDE, T.T. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults., **Medicine & Science in Sports & Exercise. American College Sports Medicine Position Stand**; v. 34: p. 364-380, 2002.

LE BIZEC, B. MONTEAU, F., GAUDIN, I. ANDRÉ, F. Evidence for the Presence of Endogenous 19-Norandrosterone in Human Urine. **Journal of Chromatography B**; v. 723: p. 157-172, 1999.

LE BIZEC, B., BRYAND, F., GAUDIN, I., MONTEAU, F., POULAIN, F., ANDRÉ, F. Endogenous Nandrolone Metabolites in Human Urine - Preliminary Results to Discriminate Between Endogenous and Exogenous Origin, **Steroids**; v. 67: p. 105-110, 2002.

LIEBER, R.L. Skeletal Muscle Structure and Function Implications for Rehabilitation and Sports Medicine. Baltimore, Williams e Wilkins.; cap. 5, p. 210-259, 2000.

LIMA, H.M., BARCELOS, M.F.P., SOUZA, R.V., MORAES, A.R.et al., Efeitos do Consumo de Carboidratos Simples e Complexos Associados à Atividade Física em Parâmetros Bioquímicos de Ratos. **Ciências Agrotecnicas.**; Dez: p. 1521-1533, 2002.

LINDBLOM, J., KINDLUNDH, A.M.S., NYBERG, F., BERGSTROM, L., WIKBERG, J.E.S. Anabolic Androgenic Steroid Nandrolone Decanoate Reduces Hypothalamic Proopiomelanocortin RNAm Levels. **Brain Research.**; v. 986: p. 139-147, 2003.

LINDQVIST, A.S., STEENSLAND, J.P., NYBERG, F., FAHLKE, C. Anabolic androgenic steroid affects competitive behaviour, behavioural response to ethanol and brain serotonin levels. **Behavioural Brain Research.**; v. 133: p. 21-29, 2002.

LO, S., RUSSEL, J.C. and TAYLOR, A.W., Determination of Glycogen in Small Tissue Samples. **Journal of Applied Physiology.**; v. 28 (2): p. 234-236, 1970.

LONG, S. F., WILSON M.C and DAVIS W.M. The Effects of Nandrolone Decanoate on Cocaine-Induced Kindling in Male Rats. **Neuropharmacology.**; v. 39: p. 2442-2447, 2000.

LONGCOPE, C., KATO, T., ORTON, R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and woman. **Journal of Clinical Investigation.**; v. 48: p. 2191–201, 1969.

McGINNIS, M., LUMIA, A.R., BREUER, M.E., POSSIDENTE, B. Physical Provocation Potentiates Aggression in Male Rats Receiving Anabolic Androgenic Steroids. **Hormone and Behavior.**; v. 41: p. 101-110, 2002.

McGINNIS, M.; LUMIA A.R. and POSSIDENTE B.P., Effects of Withdrawal from Anabolic Androgenic Steroids on Aggression in Adult Male Rats. **Physiology Behavior.**; v. 75(4): p. 541-549, 2002.

MINTO, C.F., HOWE, C., WISHART, S. CONWAY, A.J., HANDELSMAN, D.J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nandrolone Esters in Oil Vehicle. Effects of Ester, Injection Site and Injection Volume. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.**; v. 281: p. 93-102, 1997.

MOORADIAN, A.D., MORLEY, J.E., KORENMAN, S.G. Biological Actions of Androgens. **Endocrine Reviews.**; v. 8: p. 1-28, 1987.

MORIMOTO, S., MEJIA, C.F., NAVARRO, G.R., PEZA, M.N. SANCHEZ, V.D. Testosterone Effect on Insulin Content, Messenger Ribonucleic Acid Levels, Promoter Activity, and Secretion in The Rat. **Endocrinology.**; v. 142(4): p. 1442-1447, 2001.

MOTTRAM, D.R. and GEORGE A.J., Anabolic Steroids. **Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.**; v. 14(1): p. 55-69, 2000.

NAKATANI A., HAN, D.H., HANSEN, P.A., NOLTE, L.A., HOST, H.H., HICKNER, R.C., HOLLOSZY, J.O., Effects of Endurance Exercise Training on Muscle Glycogen Supercompensation in Rats. **The American Physiological Society.**; v. 82: p. 711-715, 1997.

NELSON, A.G., ARNALL, D.A., KOKKONEN, J. DAV, R., EVANS, J. Muscle Glycogen Supercompensation is Enhanced by Prior Creatine Supplementation. **Medicine Science Sports Exercise.**; v. 33: p. 1096-1100, 2001.

OLIVEIRA, C.A.M., ROGATTO, P.G. and LUCIANO, E. Efeitos do Treinamento Físico de Alta Intensidade sobre os Leucócitos de Ratos Diabéticos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte.**; v. 8(6): p. 219-224, 2002.

PHILLIS, B.D., IRVINE J.R., KENNEDY A. J. Combined Cardiac Effects of Cocaine and the Anabolic Steroid, Nandrolone, in the Rat. **European Journal of Pharmacology.**; v. 398: p. 263-272, 2000.

RAMAMANI A., ARULDHAS M.M. and GOVINDARAJULU P., Differential Response of Rat Skeletal Muscle Glycogen Metabolism to Testosterone and Estradiol. **Canadian Journal Physiology Pharmacology.**; v. 77(4): p. 300-304, 1999.

RAMIREZ, G.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. **Journal of Applied Physiology.**; v. 88: p. 26-34, 2000.

REGOZKIN, V., Metabolic Effects of Anabolic Steroid on Skeletal Muscle. **Medicine and Science in Sports.**; v. 11: p. 160-163, 1979.

REN, J.M., SEMENKOVICH, C.F., GULVE, E.A., GAO, J., HOLLOSZY, J.O. Exercise Induces Rapid Increases in GLUT-4 Expression, Glucose Transport Capacity, and Insulin-Stimulated Glycogen Storage in Muscle. **The Journal of Biological Chemistry.**; v. 269(20): p. 14396-14401, 1994.

RICHARDSON, J.M., BALON, T.W., TREADWAY, J.L., PESSIN, J.E. Differential Regulation of Glucose Transport Activity and Expression in Red and White Skeletal Muscle. **Journal of Biological Chemistry.**; v. 266: p. 12690-12694, 1991.

ROBINSON, N., TARONI, F., SAUGY, M., AYOTTE, C., MANGIN, P., DVORACK, J. Detection of Nandrolone Metabolites in Urine After a Football Game in Professional and Amateur Players - A Bayesian Comparison, **Forensic Science International.**; v. 122: p. 130-135, 2001.

ROGATTO, G. P. Efeitos do Treinamento Físico de Alta Intensidade Sobre Aspectos Endócrino-Metabólicos de ratos Wistar [dissertação]. Rio Claro: UNESP / Instituto de Biociências, 2001.

RYAN, A.J. Anabolic Steroids are Fool's Gold., **Federation Proceedings.**; v. 40(12): p. 2682-2688, 1981.

SATTLER, F.R., JAQUE, S.V., SCHOROEDER, E.T., OLSON, C., DUBE, M.P., MARTINEZ, C., BRIGGS, W., HORTON, R., AZEN, S. Effects of Pharmacological Doses of Nandrolone Decanoate and Progressive Resistance Training in Immunodeficient Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** v. 84(4): p. 1268-1276, 1999.

SCHEINOWITZ, M., KESSLER-ICEKSON, G., FREIMANN, S., ZIMMERMANN, R., SCHAPER, W., GOLOMB, E., SAVION, N., ELDAR, M. Short- and Long-Term Swimming Exercise Training Increases Myocardial Insulin-Like Growth Factor-I Gene Expression. **Growth Hormone & IGF Research.**; v. 13: p. 19-25, 2003.

SCHMITT, N., FLAMENT, M.M., GOUBAULT, C., LEGROS, P., GRENIER-LOUSTALOT, M.F., DENJEAN, A. Nandrolone Excretion is Not Increased by Exhaustive Exercise in Trained Athletes. **Medice & Science in Sports & Exercise.**; v. 34(9): p. 1436-1439, 2002.

SLUTZKY, L.C. Fisioterapia Respiratória nas Enfermidades Neuromusculares. **Editora Revinter**, Rio de Janeiro, RJ, 1997.

STRAWFORD, A., BARBIERI, T., NEESE, R., VAN LOAN, M., CHRISTIANSEN, M., HOH, R., SATHYAN, G., SKOWRONSKI, R., KING, J., HELLERSTEIN, M. Effects of Nandrolone Decanoate Therapy in Borderline Hypogonadal Men With HIV-Associated Weight Loss. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retroviroly**; v. 1:20(2): p. 137-46, 1999.

TAMAKI, T., UCHIYAMA, S. UCHIYAMA, Y., AKATSUKA, A., ROY, R.R., EDGERTON, V.R. Anabolic Steroids Increase Exercise Tolerance, **American Journal Endocrinology Metabolism.**; v. 280: p. E973-E981, 2001.

TAMAKI, T. SHIRAISHI, T., TAKEDA, H., MATSUYAMA, T., ROY, R.R., EDGERTON, V.R. Nandrolone Decanoate Enhances Hypothalamic Biogenic Amines in Rats.; **Medicine & Science In Sports & Exercise.**; v. 35(1): p. 32-38, 2003.

TAYLOR, A.W, THAYER, R., RAO, S. Human Skeletal Muscle Glycogen Synthetase Activities With Exercise and Training. **Canadian Journal of Physiology Pharmacology.**; v. 50(5): p. 411-415, 1972.

TRINDER, R. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase With Alternative Oxygen Acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry.**; 1969; v. 6: p. 24-27, 1969.

VAN LOON, L.J.C., MURPHY, R., OOSTERLAAR, A.M., SMITH, D.C., HARGREAVES, M., WAGENMAKERS, A.J.M., SNOW, R. Creatine Supplementation Increases Glycogen Storage But Not GLUT-4 Expression in Human Skletal Muscle. **The Biochemical Society.**; v. 25: p. 1-18, 2003.



VOLLESTAD N.K.; VAAGE O. and HERMANSEN L., Muscle Glycogen Depletion Patterns in Type I and Subgroups of Type II Fibres During Prolonged Severe Exercise in Man. **Acta Physiologica Scandinavica.**; v. 122(4): p. 433-41, 1984.

WAHREN, J. Glucose Turnover During Exercise in Healthy man and in Patients With Diabetes Mellitus. **Diabetes.**; v. 28(1): p. 82-88, 1979.

WASCH, K., LE BIZEC, B., BRABANDER, H., ANDRÉ, F., IMPENS, S., Consequence of Boar Edible Tissue Consumption on Urinary Profiles of Nandrolone Metabolites. II Identification and Quantification of 19-Norsteroids. **Rapid Communication in Mass Spectrometry**; v. 15: p. 1442-1447, 2001.

WITTERT, G.A., LIBESEY, J.H., ESPINER, E.A., DONALD, R.A., Adaptation of the Hypothalamopituitary Adrenal Axis to Chronic Exercise Stress in Humans. **Medicine and Science in Sports and Exercise.**; v. 28(8): p. 1015-1019, 1996.