

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

Christiano Bertoldo Urtado

**Efeito do Decanoato de Nandrolona, da Ovariectomia e do Treinamento de Força sobre a Homeostasia Glicêmica em Ratas Wistar**

ORIENTADORA: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. SILVIA CRISTINA CREPALDI ALVES

PIRACICABA – 2006

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

Christiano Bertoldo Urtado

**Efeito do Decanoato de Nandrolona, da ovariectomia e do  
Treinamento de Força sobre a Homeostasia Glicêmica em Ratas  
Wistar**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
graduação - Mestrado em Educação Física -  
UNIMEP, para obtenção do título de Mestre  
em Educação Física na área de concentração  
Performance Humana

ORIENTADORA: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. SILVIA CRISTINA CREPALDI ALVES

**EFEITO DO DECANOATO DE NANDROLONA, DA OVARIECTOMIA  
E DO TREINAMENTO DE FORÇA SOBRE A HOMEOSTASIA  
GLICÊMICA EM RATAS WISTAR**

**Christiano Bertoldo Urtado**

**BANCA EXAMINADORA:**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. SÍLVIA CRISTINA CREPALDI ALVES (ORIENTADORA)**

---

**PROF. DR. CARLOS ALBERTO DA SILVA (UNIMEP)**

---

**PROF. DR. CLÁUDIO ALEXANDRE GOBATTO (UNESP)**

**SUPLENTES:**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. FERNANDA KLEIN MARCONDES (UNICAMP- FOP)**

---

**PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ROZÂNGELA VERLENGIA (UNIMEP)**

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PIRACICABA-SP  
2006**

## DEDICATÓRIA

**À DEUS e a meus mentores espirituais, pelo apoio, força e coragem para que eu pudesse concretizar uma grande parte de meu sonho.**

**Aos meus Pais, Carlos Roberto Urtado e Maria José Bertoldo Urtado, uma mulher formidável, corajosa e acima de tudo um exemplo de vida. Obrigado pelo apoio financeiro e carinhoso até hoje. À minha irmã Marília Bertoldo Urtado pela mãezona que foi pra mim em todos os momentos difíceis em Piracicaba e ao meu sobrinho Nícollas.**

**Ao meu tio José Primo Bertoldo pela confiança em meu potencial e pelo financiamento de meu curso, além de todo aparato espiritual.**

**Aos melhores amigos do homem: Paquita, Brisa, Giulia, e Negão.**

**Ao grande Prof. e amigo, de um conhecimento invejável e que me fez dar muito valor às amizades e nunca desistir de meus sonhos, obrigado Carlos Silva.**

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

**A Professora Dra. Silvia Cristina Crepaldi Alves, possuidora de um conhecimento formidável e pela oportunidade oferecida para me apaixonar pelo sistema Endócrino.**

**Ao grupo de Endocrinologia do exercício, em especial aos meus amigos Maurício Cavachinni da Silveira, Vinícius Guzzoni, Thais Guimarães Prando, Wilian, Cristiane, muito obrigado pela ajuda nas coletas e por agüentar meus momentos de estresse.**

**Aos grandes irmãos que moraram comigo e me agüentaram todo esse tempo Jonato Prestes, Gerson do Santos Leite, Vinicius Guzzoni, Henrique Dellbem (alça), e também aos agregados Felipe Donatto, Ms. José Bechara Neto e Prof. Denis Foschini. Nossa amizade será para sempre irmãos.**

**A todos os amigos de pesquisa, entre eles Cláudio e João, pela amizade, oportunidades e aumento de conhecimento.**

## AGRADECIMENTOS

**A Patrícia Carla Paulino, Melissa Victo pelos dias em que nos auxiliou no laboratório de Fisiologia.**

**A Professora Dra Rozângela Verlengia pela amizade e oportunidades.**

**A todos os professores da Pós-graduação pelo conhecimento transmitido e pela amizade e ao programa de Mestrado em Educação Física da UNIMEP como um todo.**

**A todos os colegas da Pós-graduação, pelas novas amizades e aumento do conhecimento científico.**

## RESUMO

O objetivo deste estudo, foi analisar os efeitos de 0,1 mg/Kg do esteróide anabólico decanoato de nandrolona associado a ovariectomia e ao treinamento de força agudo, em ratas *Wistar* sobre a responsividade pancreática e tecidual à insulina. Para isso 50 ratas foram divididas em 10 grupos experimentais: controle (C), ovariectomizado (OVX), controle + nandrolona (CN), controle treinado (TC) ovariectomizadas + nandrolona (OVXN), treinado (T), treinado + nandrolona (TN), ovariectomizado treinado (OVXT), ovariectomizada treinada + nandrolona (OVXTN), treinado ovariectomizado + propilenoglicol (OVXTSh). Os animais foram submetidos a retirada bilateral dos ovários e posteriormente teve início o tratamento (Decanoato de nandrolona 0,1 mg) e ou treinamento de força. Os animais foram adaptados ao exercício que consistia de subida em escada. Três dias seguintes à adaptação (dois dias de descanso e no terceiro dia treinamento novamente), os grupos experimentais começaram um regime de exercício de força progressiva de alta intensidade. A primeira sessão de treinamento consistia em escalar de 4 a 8 subidas enquanto carregavam progressivamente cargas mais pesadas. A escalada inicial consistia em carregar 75% do peso do corpo do animal. Após completar o carregamento desta carga com sucesso, um peso adicional de 30 gramas era adicionado ao aparato. Este procedimento era sucessivamente repetido até que a carga alcançasse um peso que não permitia que o rato conseguisse escalar. Para as variáveis analisadas, que apresentaram distribuição normal e homocedasticidade, foi utilizado a Anova e teste F sendo que, quando a diferença apresentada era significativa, aplicou-se o teste de Tukey HSD para as comparações múltiplas. Em todos os cálculos foi fixado um nível crítico de 5% ( $p < 0,05$ ). Os resultados demonstram que os grupos treinados associados ao decanoato de nandrolona ou ao propilenoglicol, apresentaram maior ação insulínica em relação ao controle e ao treinado-controle. A responsividade tecidual do grupo treinado, tratado com decanoato de nandrolona e ovariectomizado, foi menor pela ação da droga, do treinamento e da ausência dos hormônios ovarianos. Quatro aplicações em dias alternados de esteróide anabolizante demonstraram uma maior ação da insulina em relação ao grupo não tratado com a substância, além de proporcionar uma maior resposta pancreática à sobrecarga de glicose. Já a sensibilidade periférica à insulina foi menor apenas nos animais treinados associados ao esteróide anabólico em relação ao controle e ao controle associado ao decanoato de nandrolona. Portanto, a ovariectomia e o protocolo de exercício de curta duração, não alteram a homeostasia glicêmica, porém o DN modifica a secreção e ação insulínica.

**Palavras-chave:** Decanoato de Nandrolona, Ovariectomia, Treinamento de Força, Resposta Glicêmica.

## ABSTRACT

The aim of this study, was analyse the effects of 0,1 mg/Kg of anabolic steroid nandrolone deaconate, in association with ovariectomy and acute resistance training in *Wistar* female rats, on tissue pancreatic response to insulin. 50 female rats were divided into 10 experimental groups: control (C), ovariectomized (OVX), control + nandrolone (CN), control trained (TC), ovariectomized + nandrolone (OVXN), trained (T), trained + nandrolone (TN), ovariectomized training (OVXT), ovariectomized trained + nandrolone (OVXTN), trained ovariectomized + propilenol (OVXTSh). After division, some animals were submitted to bilateral remove of ovaries and than started the droug treatment (0,1 mg of nandrolonale Decanoate) and\or resistance training. The animals were adaptated with to exercise wich consisted of stair climbing. 3 days after adaptation (2 resting days and the third day training again), the experimental groups started the high intensity progressive resistance training. The first training session consisted of 4 to 8 stair climbs carrying more heavy progressive loads. The initial climb consisted in carrying 75% of the animal body weight. After completing this step with sucess, a addicitional 30 grams load was added to the aparattus. This proceeding was repeated until the load reached a load that wouldn't allow the rat to climb. For the analyzed variable, that had presented normal distribution and homocedasticidy, the Anova was used and has tested F being that, when the presented difference was significant, the test of Tukey HSD for the multiple comparisons was applied. In all the calculations were fixed a critical level of 5% ( $p < 0,05$ ). The results demonstrate that the trained groups associates to the nandrolone decanoato or propilenoglicol, had presented greater insulin action in relation to the control and the trained-control. The tecidual responsivity of the trained group, treated with nandrolone decanoato and ovariectomized, was lesser for the action of the drug, the training and the absence of ovarianos hormones. Four applications in alternating days of steroid anabolic demonstrated a bigger action of the insulin in relation to the group not dealt with the substance, besides providing a bigger pancreatic reply to the glucose overload. Already peripheral sensitivity to the insulin was lesser only in the trained animals associates to the steroid anabolic in relation to the control and the control associated with the nandrolone decanoato.

**KEY WORDS:** Nandrolone decanoate, ovariectomy, resistance training, glicemic response.

## LISTA DE FIGURAS E TABELA

Figura 1. Animal pós anestesia no início do processo cirúrgico.....	29
Figura 2. Abertura da cavidade abdominal para localização do útero bicórneo.....	29
Figura 3. Exposição de um dos úteros para a retirada dos ovários.....	29
Figura 4. Protocolo de Treinamento de Força.....	30
Figura 5. Área sobre a curva da glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratas. Efeito da ovariectomia associada ao treinamento. (média $\pm$ EPM).....	34
Figura 6. Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratas. Efeito da ovariectomia associada ao treinamento.(média $\pm$ EPM).....	35
Figura 7. Área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratas. Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona (média $\pm$ EPM).....	36
Figura 8. Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratas. Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona (média $\pm$ EPM).....	37
Figura 9. Área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratas. Efeito do treinamento associado ao decanoato de nandrolona. (média $\pm$ EPM).....	38
Figura 10. Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratas. Efeito do treinamento associado ao decanoato de nandrolona (média $\pm$ EPM).....	39
Figura 11. Área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratas. Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona e ao treinamento de força (média $\pm$ EPM).....	40

Figura 12. Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratas. Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona e ao treinamento de força (média  $\pm$  erro padrão).....41

Tabela 1. Distribuição dos ratos em grupos experimentais.....28

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS

<b>1.INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	14
<b>2.1 SISTEMA HORMONAL FEMININO.....</b>	<b>14</b>
2.1.1 Eixo Hipotálamo Hipófise Gonadal.....	14
2.1.2 Função dos hormônios ovarianos-estradiol e progesterona.....	15
2.1.3 Efeito do esteróide anabólico no sistema hormonal feminino.....	16
2.2 Esteróides Anabólicos Androgênicos (EAA).....	17
2.2.1 Decanoato de nandrolona ou 19-nortestosterona.....	19
2.2.2 Metabolismo da nandrolona.....	20
2.3 Testosterona, Secreção de Insulina e Regulação Glicêmica.....	20
2.4 Efeitos da Ovariectomia no Metabolismo.....	22
2.5 Ovariectomia e Decanoato de Nandrolona.....	24
2.6 Protocolos de Treinamento para Animais Experimentais.....	25
3. OBJETIVO.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1 Animais.....	28
<b>4.2 Tratamento com decanoato de nandrolona ou propilenoglicol.....</b>	<b>28</b>
<b>4.3Ovariectomia bilateral.....</b>	<b>29</b>
4.4 Protocolo de treinamento.....	30
4.5 Determinações séricas.....	32
4.5.1 Teste de tolerância à glicose (GTT).....	32
4.5.2 Teste de tolerância à insulina.....	32
4.6 Análise estatística.....	33
5. RESULTADOS.....	34
5.1.1 Sensibilidade Pancreática.....	34
5.1.2 Sensibilidade Tecidual.....	35
5.2 Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona.....	36
5.2.1 Sensibilidade Pancreática.....	36
5.2.2 Sensibilidade Tecidual.....	37
5.3 Efeito do treinamento associado ao decanoato de nandrolona.....	38
5.3.1 Sensibilidade Pancreática.....	38

5.3.2 Sensibilidade	
Tecidual.....	39
5.4 Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona e ao treinamento de força.....	4
0	
5.4.1 Sensibilidade Pancreática.....	40
5.4.2 Sensibilidade	
Tecidual.....	41
6.	
DISCUSSÃO.....	42
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
8. REFERÊNCIAS.....	50
ANEXOS	

## LISTA DE ABREVIATURAS

**EAA:** Esteróides Androgênicos Anabólicos

**DN:** Decanoato de Nandrolona

**C:** Controle

**OVX:** Ovariectomizado/ ovariectomia

**CN:** controle + Nandrolona

**OVXN:** ovariectomizado + Nandrolona

**TC:** Treinado Controle

**NT:** Nandrolona + Treinado

**OVXT:** Ovariectomizado + Treinado

**OVXTN:** Ovariectomizado Treinado + Nandrolona

**TSh:** Treinado + Propilenoglicol

**OVXTSh:** Ovariectomizado Treinado + Propilenoglicol

## 1. INTRODUÇÃO

Na prática esportiva, obter vantagens por menores que elas possam parecer, pode significar muito. Estas vantagens podem ser adquiridas de várias formas; por meio de treinamentos intensivos associados a uma nutrição adequada e por meios ilícitos tais como o uso de hormônios anabolizantes e/ou substâncias estimulantes. Os hormônios anabólicos foram desenvolvidos com finalidades terapêuticas aplicadas a diferentes patologias, porém, o uso ilícito passou a ser desproporcional tanto no meio esportivo, quanto em praticantes de atividades em academia. Várias evidências sugerem que os hormônios esteróides estrógeno e progesterona participam da regulação do metabolismo da glicose. Alterações no balanço normal desses hormônios em fêmeas de rato são responsáveis por uma resistência à insulina, além do que muitos estudos (GREEN et al., 1981; CHU et al., 1999; BECKETT et al., 2002; LIU et al., 2004) têm reportado uma resistência à insulina em animais experimentais após ovariectomia (OVX). Os mecanismos responsáveis por essa resistência ainda não são bem definidos.

A ativação do transporte de glicose no músculo esquelético pode ser estimulada tanto pela ação da insulina quanto pela contração muscular. Os efeitos máximos da atividade contrátil são adicionados aos efeitos da insulina, sugerindo que essas duas vias para ativação do transporte de glicose são distintas. O treinamento físico seria uma variável importante estudada, pois poderia potencializar ou regular a atividade das células beta pancreáticas, adequando a resposta insulinêmica à sensibilidade tecidual, como ativar transportadores para a glicose.

O propósito deste estudo parte dessas evidências para investigar a ação do treinamento de força agudo, e a ação do esteróide anabolizante, decanoato de nandrolona (DN), em ratas ovariectomizadas, para tentar elucidar algumas questões pertinentes à regulação glicêmica .

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

## **2.1 Sistema Hormonal Feminino**

O sistema hormonal feminino é constituído por uma sequência de hormônios que agem em células alvo, iniciando-se no eixo hipotálamo-hipófise sendo que, não são de secreção constante durante todo o ciclo sexual mensal feminino (FERIN, 1996).

### **2.1.1 Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal**

Os hormônios tróficos do hipotálamo que regulam a secreção dos hormônios da adenohipófise são transportados à adenohipófise por um arranjo especial de vasos sanguíneos conhecido como sistema porta hipofisário-hipotalâmico. O sistema porta é uma região especializada de circulação que consiste de conjuntos de capilares, diretamente conectados por um conjunto de vasos sanguíneos (PARDINI, 2001).

Neurônios no hipotálamo sintetizam e secretam os hormônios de liberação e de inibição que controlam a secreção dos hormônios da hipófise anterior. Esses neurônios originam-se em várias partes do hipotálamo e distribuem suas fibras nervosas para dentro da eminência média e do tuber cinereum, uma extensão de tecido hipotalâmico que se alonga para dentro da haste hipofisária. As terminações destas fibras são diferentes da maioria das terminações do sistema nervoso central porque sua função não é transmitir sinais de um neurônio para outro, mas apenas secretar para os líquidos teciduais, os hormônios hipotalâmicos de liberação e de inibição (WILSON et al., 1998).

O sistema hormonal feminino, tal qual o masculino, é composto por três hierarquias de hormônios: I) um hormônio de liberação hipotalâmico, o hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH), anteriormente chamado de hormônio de liberação do hormônio luteinizante. II) Os hormônios da hipófise anterior, o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), ambos secretados em resposta ao GnRH. III) os hormônios ovarianos, estrógeno e progesterona, que são secretados pelos ovários em respostas ao LH e ao FSH (FERIN, 1996).

Esses hormônios são secretados em concentrações diferentes durante as diferentes etapas do ciclo menstrual. O GnRH, secretado pelo hipotálamo, apresenta grande variação de sua concentração, embora essa variação tenha intensidade bem menor durante o ciclo menstrual.

Ele é secretado em pequenas pulsações uma vez a cada três horas em média, como ocorre nos órgãos sexuais masculinos (WARREN e CONSTANTINI, 2000).

### **2.1.2 Função dos hormônios ovarianos, estradiol e progesterona**

Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são os estrogênios e as progestinas. O mais importante dos estrogênios é o hormônio estradiol, e a progestina mais importante é a progesterona. Os estrogênios promovem sobre tudo a proliferação e o crescimento de células específicas do corpo e são responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das características sexuais secundárias femininas. Por outro lado, as progestinas têm a ver quase que inteiramente com a preparação final do útero para a gravidez e das mamas para a lactação (WILSON et al., 1998).

Os estrógenos normalmente encontrados na espécie humana são:  $17\beta$  – estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3). O estriol, produto metabólico do  $17\beta$  – estradiol, em condições normais é secretado em pequenas quantidades, aumentando durante a gravidez, quando não é secretado pela placenta a partir de precursores fetais. Os andrógenos encontrados no ovário são: androstenodiona, testosterona e diidrotestosterona (WARREN e CONSTANTINI, 2000).

Os estrogênios podem também ser produzidos por conversão periférica em outros tecidos, como por exemplo, o tecido adiposo. O papel do tecido adiposo como fonte de estrona é bem evidente após a menopausa, quando este tecido converte a androstenodiona em estrona num ritmo aproximadamente de  $15\mu\text{g}/\text{dia}$ . Durante a vida produtiva da mulher, esta fonte de estrona é relativamente importante, chegando a ser produzidos cerca de  $35\text{-}50\ \mu\text{g}/\text{dia}$  deste esteróide a partir da androstenodiona (GODSLAND, 1996).

### **2.1.3 Efeito dos esteróides anabólicos no sistema hormonal feminino**

Alguns estudos (HONOUR, 1997; STRAUSS et al., 1985), revelaram a ação e influência do uso dos esteróides por mulheres atletas, que informaram vários efeitos adversos e anormalidades menstruais decorrentes do sistema endócrino. Além do que o uso indiscriminado dos esteróides por meninas adolescentes cresceu muito nos últimos tempos (YESALIS et al., 1997).

Os efeitos fisiológicos dos esteróides e do desenvolvimento do eixo neuroendócrino estiveram em grande parte pouco estudados, e há preocupação com a duração das alterações neuroendócrinas proporcionadas pelo uso indiscriminado de esteróides (HONOUR, 1997).

BLASBERG e CLARK. (1997), demonstraram que administração crônica de diversos tipos de hormônios em diferentes doses (estanozol, 17- $\alpha$  metiltestosterona, metandrosterona) em ratas adultas interrompeu o ciclo estral, ou promoveu alguma alteração no eixo neuroendócrino, como diminuição da secreção hormonal e esses efeitos aparecem ser mediados por múltiplos mecanismos, sendo um desses, a retroalimentação negativa.

Sabe-se que as fases do ciclo estral (proestro, estro, diestro e metaestro) das ratas tem a duração de 4 a 6 dias sendo considerado um poliestro, assim sendo, a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é influenciado primeiramente pelo primeiro estro vaginal, e também pela administração de algum tipo de esteróide (BLASBERG e CLARK, 1997).

Os esteróides anabólicos androgênicos (EAA) são utilizados terapêuticamente em mulheres, usualmente em baixas doses, para disfunções anêmicas, como agentes antitumor em alguns casos de câncer, e no tratamento da osteoporose (ZOFKOVÁ et. al.,1995).

Os benefícios terapêuticos às doenças anteriormente relatadas, de baixas doses dos esteróides contrastam com os riscos à saúde associada com doses excessivas administrada por mulheres atletas incluindo aumento do pêlo facial, mudanças na voz, alargamento do clitóris menstruação irregular e distúrbios da libido (LUKAS, 1993).

## **2.2 Esteróides anabólicos androgênicos (EAA)**

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, 1987). 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. Porém, na década de 70 as substâncias anabólicas foram banidas pelo Comitê Olímpico Internacional (KOHLENER e LAMBERT., 2002).

A administração de esteróides anabólicos em humanos potencializa a síntese protéica e causa hipertrofia da musculatura esquelética. Essa potencialização da síntese protéica é realçada 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 anaeróbio. Um dos possíveis efeitos é a melhora da síntese protéica nos músculos esqueléticos (TAMAKI et al., 2001; REGOZKIN, 1979), sugere-se ainda há um efeito anti-catabólico em altas concentrações circulantes, contrapondo a ação dos corticosteróides (HICKSON et al., 1990). Outra possibilidade ainda é ação do esteróide no sistema nervoso central, elevando a atividade do sistema nervoso autônomo adrenérgicos e serotoninérgicos no hipotálamo, aumentando agressividade, permitindo assim os indivíduos treinarem mais intensamente (TAMAKI et al., 2003).

Indivíduos com hipogonadismo e portadores do vírus HIV, associados com perda de peso, após 12 semanas de tratamento com 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, 1999). Em pacientes portadores do HIV, sabe-se que o DN causa 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 progressiva (SATTLENER et al., 1999).

Em contrapartida, muitos estudos têm reportado o uso dos EAA no aumento da agressão em ratos machos. LUMIA et al. (1994) relataram que uma exposição de 10 semanas de propionato de testosterona (1mg, 3 vezes na semana) diminuiu a postura submissa em relação ao grupo controle.

Já em relação ao comportamento sexual, CLARK e BLASBERG (1998) avaliaram o efeito de 2 semanas de exposição aos EAA, em que relataram uma alteração na receptividade sexual utilizando-se de estanozolol, oxinandrolona e 17 $\alpha$  metil-testosterona.

O mesmo efeito é descrito pelos mesmos autores em outro estudo, em que avaliaram os efeitos de 12 semanas de tratamento com 3 doses de 6 tipos de EAA individuais na expressão do comportamento sexual de ratas. Observaram que existiu uma alteração no comportamento do ciclo estral, porém com exceção do DN que apresentou baixo efeito (CLARK et al., 2003).

Encontra-se também na literatura, porém com poucas referências, o efeito dos EAA sobre a ansiedade. Esses efeitos foram primeiramente reportados por BITRAN et al (1993), quando observaram o efeito de altas doses de propionato de testosterona em ratos submetidos a um protocolo de “labirinto”. Os mesmos autores relataram alterações no desenvolvimento da ansiedade dos animais tratados com a droga quando observados no “open field”, porém essas alterações não afetaram os níveis de atividade dos mesmos.

Por outro lado, os efeitos adversos do uso indiscriminado dos EAA foram relatados por muitos autores, tais como, hipertensão, retenção hídrica, (BAGCHUS et al., 2005), problemas cardiovasculares, ginecomastia, acnes severas, problemas hepáticos (BEUTEL, 2005), aumento da agressividade e violência (BREUER, et al., 2001), ainda podendo causar um aumento na resistência a insulina principalmente por reduzir à tolerância a glicose e eventualmente podendo aparecer os sintomas de diabetes tipo II (MOTTRAM, e GEORGE, 2000).

Os hormônios sintéticos derivados da testosterona têm 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). No estudo de GEORGIEVA e BOYADJIEV (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, demonstrando que o grupo tratado com DN melhorou em 46% a performance em relação o grupo somente treinado.

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 e transdução gênica (HOLTERHUS et al., 2002).

### **2.2.1 Decanoato de nandrolona ou 19-nortestosterona**

O decanoato de nandrolona (DN), também chamado 19-nortestosterona foi sintetizado pela primeira vez na década de 50 (LE BIZEC, 1999 apud KOHLER 2002). A nandrolona é uma substância muito utilizada com intuito de promover aumento da massa muscular, ganho de força, e conseqüentemente melhora na performance física (KOHLER e LAMBERT, 2002).

A via de administração do DN pode ser intramuscular ou oral. 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, sendo geralmente a norandrosterona presente em maior concentração (ROBINSON e SNYDER-MACKLER, 2001).

O Comitê Olímpico Internacional (COI) proibiu o uso dessa droga no esporte em 1976; acusando *doping* em concentrações maiores que 2 ng/dl de sangue, em homens e 5 ng/dl, em mulheres. O esteróide anabólico decanoato de nandrolona (DN) vem sendo usado extensamente como um potencializador da performance humana, nos mais distintos esportes (KINTZ et al, 2001). Atletas relatam que a substância aumenta a massa magra do corpo, aumenta a força, a agressividade e os conduzem a um menor tempo de recuperação entre os treinamentos.

SCHMITT et al. (2002) sugeriram que exercícios intensos não aumentam a produção endógena de precursores naturais do DN (19-norandrosterona ou 19-NA) que é excretado na urina humana; devido a isso, os traços encontrados na urina revelam concentrações baixíssimas e que não caracterizam *doping*.

McGINNIS et al. (2002) analisaram o efeito de 3 substâncias diferentes sobre a agressividade em ratos machos adultos; Cipionato de Testosterona (CP), Decanoato de Nandrolona (DN) e Stanozolol (ST). Com o uso do ST a agressividade dos ratos ficou abaixo

dos níveis normais, já com o DN a agressividade manteve-se igual à do grupo placebo e com o CP houve um aumento significativa da agressividade.

Ainda em relação a 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 desse estudo sugerem alterações neuroadaptativas no circuito da dopamina associadas com funções motoras e comportamentais sendo afetadas pela administração dos esteróides anabólicos (KINDLUNDH et al., 2003).

### **2.2.2 Metabolismo da nandrolona**

Sob quaisquer circunstâncias normais a DN é aromatizado ao estrogênio pelo complexo de enzimas de aromatase (FISHMAN, 1982). Androstenediona é um precursor direto de testosterona, é também aromatizado a oestrogênio 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 NA 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 17-carbono.

### **2.3 Testosterona, secreção de insulina, regulação glicêmica e metabolismo**

Há muitos anos se associam distúrbios no metabolismo de carboidratos ao hiperandrogenismo em mulheres (ARCHARD, 1921). A coexistência entre hiperinsulinemia, resistência à insulina e concentrações elevadas de androgênios circulantes está associada principalmente à síndrome do ovário policístico (CHANG et al., 1983; SHOUBE, 1983).

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 (DIAMOND et al., 1989; POLDERMAN et al., 1994).

A resistência à insulina mediada por androgênios pode resultar do aumento no número de fibras musculares esqueléticas tipo II, menos sensíveis a insulina (HOLMANG et al., 1992) e de uma inibição na atividade da enzima glicogênio sintetase muscular (RINCON et al., 1996).

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*. Os efeitos da testosterona na expressão gênica ocorrem pela ativação de receptores intracelulares (CATO, 1998) e a presença de receptores para androgênios no pâncreas já foi determinada (DÍAZ-SÁNCHEZ et al., 1995).

Estudos *in vitro* demonstraram que a testosterona aumenta a secreção de insulina e o conteúdo de insulina em ilhotas cultivadas na presença do hormônio (FANG et al., 1995; MORIMOTO et al., 2001) e outros que não observaram esse efeito (NIELSEN et al., 1994).

Dentro de um 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; RICHARSON 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 (De FRONZO, 1988; KLIP & 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 (KELEY 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 et al., 1972).

KLIP & 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 interespécie, onde os músculos de humanos diferenciam-se por ser mais sensível à insulina (ANDERSEN et al., 1993; SARABIA et al., 1992).

## **2.4 Efeitos da ovariectomia no metabolismo**

A ovariectomia (OVX) tem sido proposta objetivando significativa redução da produção endógena dos hormônios anabólicos femininos (RINCON et al., 1996). Além disso, os hormônios anabólicos femininos também participam da regulação do metabolismo da glicose e conseqüentemente representam uma forma de controle da resposta pancreática e entrada de glicose nos tecidos periféricos (BECKETT et al, 2002).

Muitos estudos têm demonstrado o efeito da ovariectomia no metabolismo ósseo, justamente pela depleção dos hormônios ovarianos, que possuem grande influência na ativação e controle das células ósseas (CHIEN et al., 2000).

Em linhas gerais a OVX diminui a massa e densidade óssea, e aumenta os níveis de osteocalcina. A osteopenia (diminuição da massa óssea) foi observada por um efeito longo do procedimento cirúrgico da OVX. O exercício físico de saltos de auto-impacto foi proposto pelos mesmos autores para avaliar o perfil hormonal e ósseo dos animais OVX e controle. Observaram com 8 semanas de treinamento com salto, que esse tipo de exercício foi benéfico para força, massa, densidade e morfometria óssea comparando-se ratas OVX com controle (HONDA et al., 2003).

A alteração no metabolismo da glicose pode ser ocasionada por vários fatores decorrente a OVX. Um desses fatores diz respeito à alteração da atividade da enzima glicogênio sintetase após o procedimento de retirada dos hormônios ovarianos em ratas (BECKETT et al., 2002).

YOSHIDA et al. (2003), afirmaram que após a ovariectomia os animais tiveram uma deteriorização da capacidade oxidativa e aumento do peso úmido (g), além disso, o consumo de oxigênio diminuiu em OVX com o exercício, sugerindo uma diminuição da capacidade de

respiração mitocondrial. Em contra partida, SASA et al. (2004) não encontraram mudanças na capacidade mitocondrial em ratas OVX.

Em relação à composição corporal, a OVX por 7 dias não apresentou alterações no peso corpóreo e tamanho de fibra muscular (McCORMICK et al., 2004). Os autores sugeriram que a terapia de reposição do estrogênio, reduz o peso corpóreo e o ganho de peso relativo, além disso, a OVX não produziu efeito sobre tais parâmetros, além de que, sugerem que o estrogênio pode inibir o crescimento do músculo esquelético quando o próprio hormônio ovariano está presente.

As concentrações de leptina também recebem influência da retirada dos hormônios ovarianos. Recentes evidências têm demonstrado que o ganho de peso decorrente da OVX está associado com uma alteração na secreção e nas concentrações de leptina, sendo esta aumentada com a retirada dos ovários de ratas (CHU et al., 1999).

A ovariectomia está associada a um aumento da massa gorda por deficiência de substratos no músculo esquelético. A resistência à insulina proporcionada pela ovariectomia tem como consequência uma alteração no metabolismo da glicose, associada à deficiência ovariana endócrina, o que seria um outro fator decorrente a OVX (HANSEN et al., 1996).

A resistência à insulina resultante da ovariectomia, ainda não está bem descrita pela literatura, assim como os mecanismos envolvidos para tal. KUMAGAI et al. (1993) demonstraram em seu estudo, que um possível mecanismo para a resistência à insulina seria a redução da ligação da insulina no músculo sóleo e diminuição da estimulação da insulina na entrada de glicose, sugerindo que a ação da insulina no músculo esquelético pode contribuir para a resistência associada com a deficiência endócrina ovariana.

Em contrapartida, LATOUR et al. (2001), indicaram que não houve o estado de resistência à insulina quando compararam grupos ovariectomizados e controle. No entanto afirmaram que a menor concentração de estrógeno influencia na ação da insulina, e que o exato mecanismo envolvendo essas mudanças, não está bem definido.

Essa influência dos hormônios ovarianos na ação de células pancreáticas, também foi demonstrada em estudos *in vivo*, em que o tratamento com progesterona estimulou a

proliferação de células pancreáticas em animais ovariectomizadas. Porém nesse mesmo estudo não observaram mudanças na tolerância à glicose entre os animais ovariectomizadas e tratadas com progesterona (NIEUWENHUIZEN et al., 1999).

Neste mesmo estudo, NIEUWENHUIZEN et al. (1999), demonstraram que o exercício físico em esteira por 8 semanas em ratas ovariectomizadas e controle, possibilitou uma similar diminuição da resposta à insulina mensurada pelo teste de ivGTT (teste intravenoso de tolerância à glicose), sugerindo que esse tipo de exercício físico melhora a sensibilidade à insulina em ratas ovariectomizadas.

## **2.5 Ovariectomia e decanoato de nandrolona**

O DN é um esteróide anabolizante usado por alguns anos para o tratamento da osteoporose na Europa, Austrália e Japão (FLICKER et al., 1997). Seu efeito no metabolismo ósseo é bem descrito pela literatura, uma vez que pode atuar na melhora da atividade dos osteoblastos (LI et al., 2000).

HUANG et al. (2002), estudaram a composição mineral óssea de macacas ovariectomizadas e tratadas com o DN, e observaram que o tratamento com DN causou aumento significativo na massa óssea.

O DN também é muito pesquisado na receptividade sexual em ratas OVX. BLASBERG e CLARK. (1997), estudaram diferentes doses e diferentes EAA, como o DN, no desenvolvimento sexual de ratas ovariectomizadas. Utilizando dosagens elevadas, puderam observar que os componentes dos EAA agem diminuindo a inibição do desenvolvimento sexual feminino desenvolvido pela ovariectomia.

Em relação ao metabolismo glicídico, a literatura é muito escassa em elucidar questões de sensibilidade pancreática e tecidual de animais submetidas à OVX e ao tratamento com DN, uma vez que a maior parte dos estudos procura avaliar a reposição hormonal com estrógeno e progesterona.

## 2.6 Protocolos experimentais de treinamento para animais

A prática crônica dos exercícios físicos induz diversas adaptações bioquímicas, principalmente no sistema muscular. Além disso, o exercício físico crônico também resulta em adaptações orgânicas de acordo com as exigências e o tipo de atividade (OLIVEIRA, et al., 2002).

A natação é um dos exercícios mais utilizados em pesquisas com animais experimentais, embora possua maior estresse emocional, pelo aumento das concentrações de corticosterona comparado aos exercícios em esteira rolante (GOBATTO et. al., 2001). Essa atividade possui características que auxiliam o sistema cardiorespiratório e osteoarticular, facilitando o retorno venoso e diminuindo o risco de lesões nas articulações, apresentando também maior regularidade no esforço físico.

OLIVEIRA et al. (2002), propôs um treinamento de resistência de força para animais experimentais que corresponde em 35 sessões de salto em meio líquido, com sobrecarga de peso. Cada sessão de treino os animais realizavam 4 séries de 10 repetições com 30 segundos de intervalo entre as séries. Os autores observaram com esse tipo de treinamento um aumento de monócitos pelo exercício, o que pode indicar um efeito benéfico do exercício sobre a função imunitária.

O mesmo protocolo foi descrito por CUNHA et al. (2005), porém os autores fizeram uma avaliação do conteúdo de glicogênio muscular. Observaram com o treinamento associado ao uso de esteróide anabólico que o conteúdo de glicogênio aumentou no fígado e no músculo gastrocnêmio.

WONG e FRANK (1988), realizaram em seu estudo um treinamento com poucas repetições e altas cargas de trabalho em uma barra fixada a uma roldana. Com estimulação elétrica, os animais eram obrigados a realizar 4 séries de 6 repetições com 5 minutos de repouso. Cargas de 200 a 800 gramas eram aumentadas gradativamente durante as 16 semanas de treinamento. Observaram com o tipo de exercício um aumento de 17% no conteúdo protéico do músculo gastrocnêmio conta-lateral.

NOREMBERG e FITTS (2004) utilizaram o treinamento com exercício isotônico, em que os animais com estímulo da ração exercitavam-se em um cilindro de 30 cm de altura por 10 cm de diâmetro durante 30 minutos 5 vezes por semana por um período de 14 semanas. Observaram um aumento de 25% na máxima fase de encurtamento e 15% no pico de potência muscular, sugerindo que o exercício isotônico pode alterar as fibras do músculo gastrocnêmio.

Em humanos, exercício de força progressiva é reconhecido por sua habilidade de induzir hipertrofia do músculo esquelético. Em uma tentativa de desenvolver um modelo animal cujo qual seja similar o processo de exercício de força progressiva em humanos, HORNERBERG e FARRAR. (2004), descreveram um modelo experimental de treinamento progressivo de força em rato. Esta é uma aplicação prática do princípio da sobrecarga e dá forma à base da maioria dos programas de treinamento de força em humanos (KRAEMER et al., 2002). O protocolo inicia-se com a determinação da carga máxima do animal, a partir de 75% do peso corpóreo, sendo acrescido 30 gramas até a exaustão voluntária na escalada em escada (HORNERBERG e FARRAR, 2004). Feita a determinação da carga máxima, o protocolo de treinamento iniciou-se a partir de 50, 75, 90 e 100% da carga máxima em cada uma das 4 sessões de treinamento (HORNERBERG et al., 2004; HERNANDEZ et al., 2000). O número de séries, o período de descanso, e a frequência do treinamento assemelham-se a um programa típico de treinamento de força em humano e estão de acordo com a posição de ACSM (2002) em modelos da progressão do exercício da resistência em adultos saudáveis (KRAEMER et al., 2002).

### **3. OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho foi analisar os efeitos da dose de 0,1 mg/Kg do esteróide anabólico decanoato de nandrolona associado a ovariectomia e ao treinamento de força de curta duração em ratas *Wistar*, sobre a responsividade pancreática e tecidual à insulina.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Utilizamos ratas Wistar, com idade variando de 3 a 4 meses e obtidos do biotério da UNIMEP, Piracicaba, SP. Os animais foram alimentados com ração e água *ad libitum* sendo mantidos em ambiente com temperatura constante de  $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  e ciclo claro escuro controlado de 12 h. Todo o experimento foi conduzido de acordo com a política para pesquisas com animais experimentais do *American College of Sports Medicine*.

Tabela 1 – Distribuição dos ratos em grupos experimentais

<b>Grupos experimentais</b>	<b>n</b>
Controle (C)	5
Ovariectomizados (OVX)	5
Controle + nandrolona 0,1mg (CN)	5
Ovariectomizados + nandrolona 0,1mg (OVXN)	5
Treinado Controle (TC)	5
Treinado + nandrolona (TN)	5
Ovariectomizado Treinado (OVXT)	5
Ovariectomizado Treinado + nandrolona 0,1mg (OVXTN)	5
Treinado + propileno glicol (TSh)	5
Ovariectomizado + Treinado + propileno glicol (OVXTSh)	5

### 4.2 Tratamento com decanoato de nandrolona ou propilenoglicol

Foi utilizado o Decanoato de Nandrolona ou DECA-DURABOLIN, 50mg/ml, do laboratório ORGANON – BRASIL.

Os grupos experimentais tratados com nandrolona receberam a substância na concentração de 0,1mg/Kg diluído em propilenoglicol (KINDLUNDH et al., 2003) de peso pela via intramuscular (IM).

Os animais dos grupos Controle receberam injeções de Propilenoglicol apenas para simulação do estresse da injeção (Sham) (FARREL e McGINNIS, 2003). Foram aplicadas 4 injeções de nandrolona ou propilenoglicol imediatamente após cada uma das 4 sessões de treinamento.

### 4.3 Ovariectomia bilateral

Após anestesia intraperitoneal (IP) de Tiopental (40 mg/Kg) (figura 1), os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico de incisão da pele, afastamento muscular, abertura da cavidade abdominal e localização da junção dos ovários e útero (figura 2). Em seguida, com auxílio de uma pinça, o útero bicórneo foi pinçado e posteriormente os ovários expostos. Assim, efetuada a exteriorização dos ovários, os mesmos foram amarrados com linha cirúrgica. Os ovários foram retirados bilateralmente e as camadas de tecido muscular e epitelial foram suturados com linha cirúrgica, (figura 3) com posterior desinfecção do local. Após a cirurgia, os animais foram mantidos no biotério por 2 semanas para recuperação e divisão nos grupos experimentais.



FIGURA 1: Animal pós anestesia, no início do processo cirúrgico.



FIGURA 2: Abertura da cavidade abdominal, para localização do útero bicórneo



FIGURA 3: Exposição de uma alça ovariana para visualização e procedimento cirúrgico de OVX bilateral

#### 4.4 Protocolo de treinamento

O protocolo de HORNERBERG et al. (2004), foi adaptado aos objetivos da pesquisa, ou seja, a realização de um treinamento de curta duração.

Inicialmente as ratas foram familiarizadas com o treinamento de força que consistia em subida de escada (1,1 x 0,18m, 2 cm de espaçamento entre os degraus da grade, 80° de inclinação) com uma carga de aparatos fixados em suas caudas (Figura 4). O tamanho da escada obrigava os animais a fazer de 8 a 12 movimentos por escalada. O aparato fixado em suas caudas consistia em frascos cônicos de vários pesos, presos a uma fita adesiva.

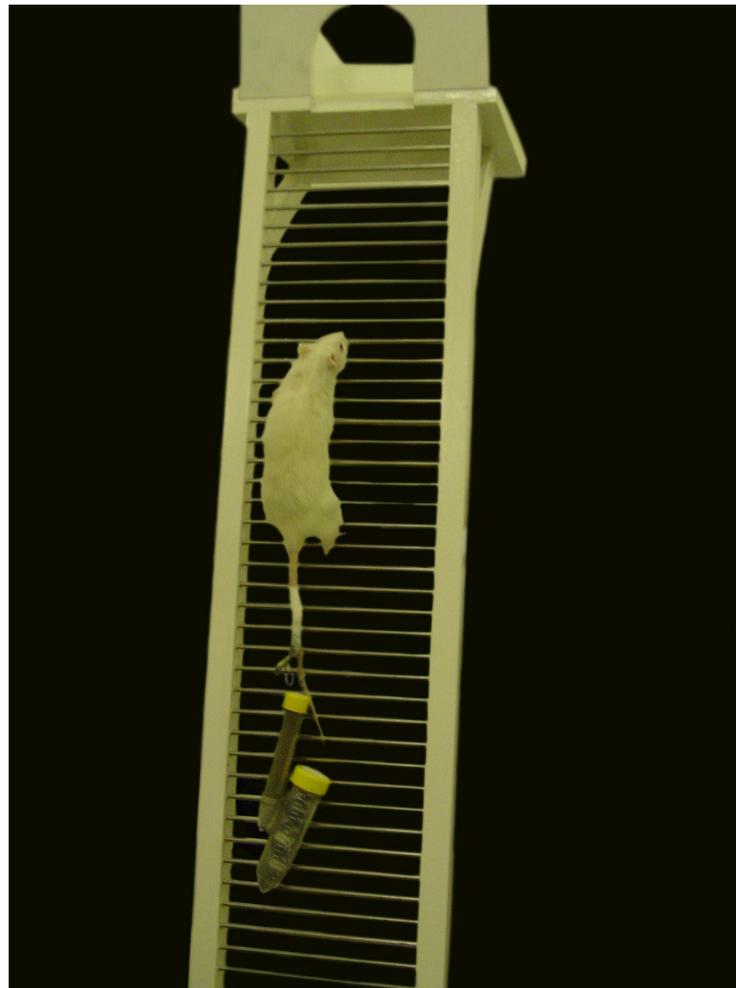


FIGURA 4: Protocolo de Treinamento de Força

O aparato era fixado à cauda envolvendo a parcela proximal da cauda com uma tira autoadesiva (1,5cm, 3M Tartan). As ratas eram colocadas na parte inferior da escada e adaptadas ao ato de escalar. Inicialmente, eram motivadas a iniciar a escalada pela aplicação de um estímulo com pinça na cauda. No topo da escada, encontravam uma gaiola (20 x 20 x 20 cm) onde descansavam por 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que as ratas voluntariamente subissem a escada 3 vezes consecutivas, sem o incentivo da pinçada na cauda.

Três dias seguintes à familiarização com a escada (dois dias de descanso e no terceiro dia treinamento novamente), os grupos experimentais começaram um protocolo de exercício de força progressiva de alta intensidade.

A primeira sessão de treinamento consistia em escalar de 4 a 8 escadas enquanto carregavam progressivamente cargas mais pesadas. A escalada inicial consistia em carregar 75% do peso do corpo do animal. Após completar o carregamento desta carga com sucesso, um peso adicional de 30 gramas era adicionado ao aparato. Este procedimento foi sucessivamente repetido até que a carga alcançasse um peso que não permitia que o rato conseguisse escalar. Então, a maior carga carregada com sucesso até o topo da escada era considerada a carga máxima das ratas para aquela sessão.

Sessões de treinos subseqüentes consistiam de 4 a 9 escaladas. Durante as primeiras 4 escaladas, as ratas carregavam 50%, 75%, 90% e 100% de suas cargas máximas. Durante as subseqüentes escaladas, um adicional de 30 gramas era adicionado até que a rata obtivesse uma nova capacidade máxima de carregamento. Este treinamento foi repetido uma vez a cada 3 dias, (descansa 2 dias e no terceiro dia acontecia uma nova sessão de treinamento) totalizando 4 sessões de treinamento, sendo considerado portanto, treinamento de curta duração (HERNANDEZ et al., 2000).

Vale ressaltar, que o treinamento e as coletas, foram realizados no período entre 8:00 e 12:00 horas, para minimizar os efeitos relacionados ao ritmo circadiano, como por exemplo de alguns hormônios, dentre eles a corticosterona dos animais (menores concentrações) (ROVIROSA et al., 2005; JOZSA et al., 2005).

## **4.5 Determinações séricas**

### **4.5.1 Teste de tolerância à glicose (GTT)**

Utilizou-se para avaliar a resposta pancreática desencadeada pelo tratamento com a droga e treinamento. Para isso os animais foram sedados com uma injeção de Tiopental sódico (40mg/kg), para que o teste pudesse ser realizado. Ao certificar que os animais estavam completamente anestesiados, foram realizadas pequenas incisões em suas caudas com a finalidade de coletar o sangue para inserir nas glicofitas e então processá-lo no glicosímetro Advantage Manheim Boehringer<sup>®</sup>. O primeiro valor obtido foi mensurado antes de injetar glicose, tendo assim um padrão glicêmico do animal em repouso (T=0), logo após foi administrada uma sobrecarga de glicose (1g/Kg) na região peritoneal do animal e o sangue coletado sequencialmente da cauda nos tempos 5, 10, 20, 30, 40 60 e 90 min. Os valores obtidos da coleta sangüínea processados no programa ORIGIN<sup>®</sup> 6.0.

### **4.5.2 Teste de tolerância à insulina (ITT)**

Os animais que realizaram o teste de tolerância à glicose (GTT) foram submetidos no dia seguinte ao teste de tolerância à insulina (ITT) na intenção de aproveitar todo o protocolo de treinamento e de dosagem das drogas.

O ITT serviu para avaliar mais especificamente a resistência periférica dos receptores celulares à insulina, ao contrário do GTT que além de analisar a resposta das células  $\beta$  pancreáticas em relação à glicose, também pode-se perceber por este teste a ação dos receptores periféricos de glicose quando na diminuição da concentração de glicose plasmática.

Para a realização do ITT, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (40 mg/kg), posteriormente foi feita uma incisão na cauda e coletado 0,25 mL de amostras de sangue. Após a primeira coleta foi injetado no peritônio do animal, insulina regular da Biobrás, na dose de 1 U/kg (1U/mL). Amostras de sangue foram coletadas sucessivamente nos tempos zero, 2,5; 5; 10; 15 e 20 min após a administração da insulina. Os valores de “B” estão descritos em ANEXO.

## 4.6 Análise estatística

Todos os dados foram expressos como média  $\pm$  Erro Padrão da Média (EPM). A análise estatística foi realizada inicialmente pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e pelo teste de homocedasticidade (critério de Bartlett). Para as variáveis analisadas, que apresentaram distribuição normal e homocedasticidade, foi utilizado a Anova e teste F sendo que, quando a diferença apresentada era significativa, aplicou-se o teste de Tukey HSD para as comparações múltiplas. Em todos os cálculos foi fixado um nível crítico de 5% ( $p < 0,05$ ).

Os softwares utilizados em todos os testes estatísticos foram o Statistica<sup>®</sup> 6.1. e Origin<sup>®</sup> 6.0.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Efeito da ovariectomia associada ao treinamento

#### 5.1.1 Sensibilidade Pancreática

A figura 5 abaixo demonstra a área sobre a curva glicêmica, calculada pelo teste de tolerância à glicose, dos grupos de animais controle (C), treinado-controle (TC), ovariectomizado (OVX) e ovariectomizado-treinado (OVXT). Pode-se observar que o grupo ovariectomizado-treinado (OVXT) apresentou uma maior sensibilidade pancreática, observada por apresentar menor área sobre a curva, quando comparado aos três outros grupos experimentais (controle= 45,2% , treinado-controle= 32,1% e ovariectomizado= 52,4%).

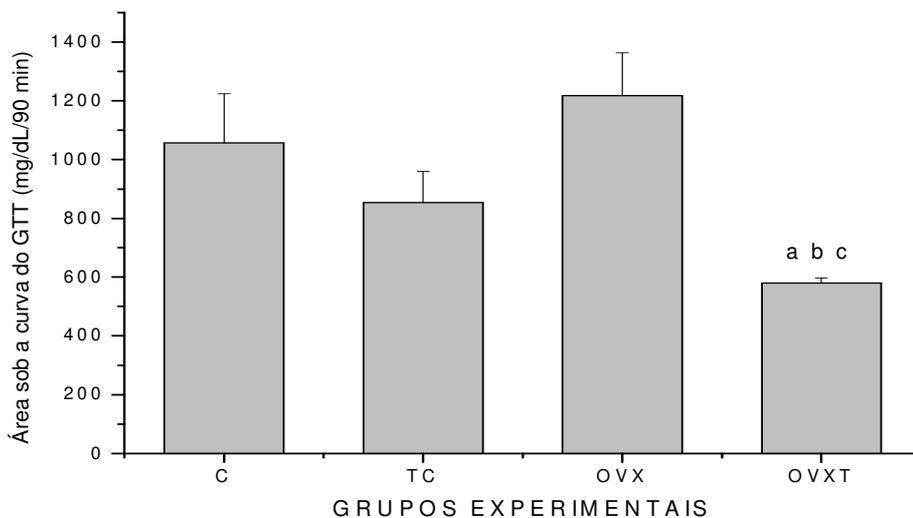


Figura 5: Área sobre a curva da glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratas controle (C), treinadas-controle (TC), ovariectomizadas (OVX) e ovariectomizadas-treinadas (OVXT). Valores expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. (a) diferença significativa em relação ao grupo controle ou C; (b) diferença significativa em relação ao grupo treinado-controle ou TC, e (c) diferença significativa em relação ao grupo ovariectomizado ou OVX,  $p < 0,05$ ,  $n = 5$  para todos os grupos.

### 5.1.2 Sensibilidade Tecidual

A figura 6 apresenta os valores de taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, nos grupos controle (C), treinado-controle (TC), ovariectomizado (OVX) e ovariectomizado-treinado (OVXT). Pode-se destacar que houve uma diferença significativa quanto à sensibilidade periférica apenas do grupo ovariectomizado-treinado (OVXT), que apresentou menor valor de percentual de decaimento (0,08), em relação ao grupo ovariectomizado (OVX) (0,17), não diferindo estatisticamente dos demais grupos.

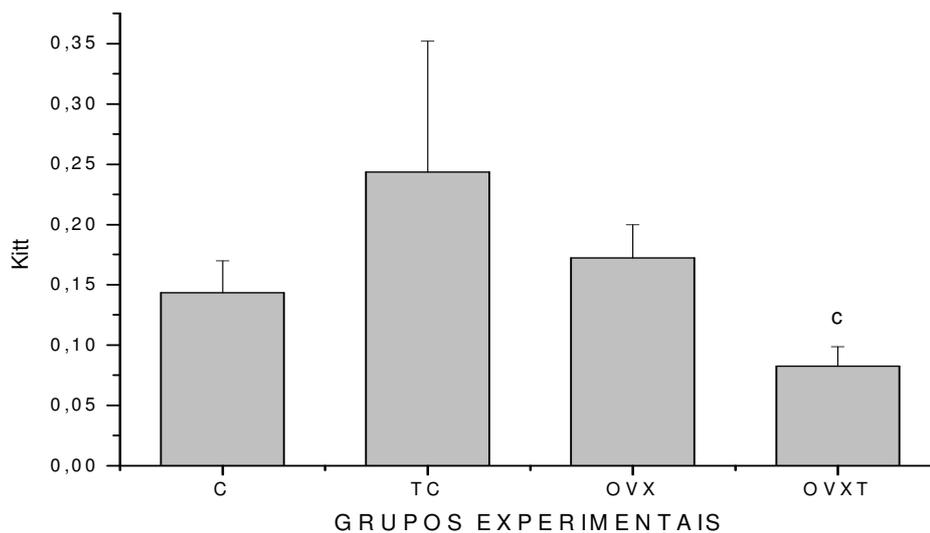


Figura 6: Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratos controle (C), treinadas-controle (TC), ovariectomizadas (OVX) e ovariectomizadas-treinadas (OVXT) (média  $\pm$  EPM). (c) diferença significativa em relação ao grupo ovariectomizado ou OVX, n= 5 para todos os grupos.

## 5.2 Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona

### 5.2.1 Sensibilidade Pancreática

A figura 7 mostra a área sobre a curva glicêmica, calculada pelo teste de tolerância à glicose, nos grupos controle ou C, ovariectomizada ou OVX, ovariectomizada 0,1 DN-sedentária ou OVXNSd e 0,1 DN-sedentária ou NSd. Observa-se que o grupo NSd diferiu significativamente dos demais grupos, apresentando menor área sobre a curva (C= 61,6%; OVX= 66,6% e OVXNSd= 66,4%) e conseqüentemente maior ação insulínica ( $p \leq 0,05$ ).

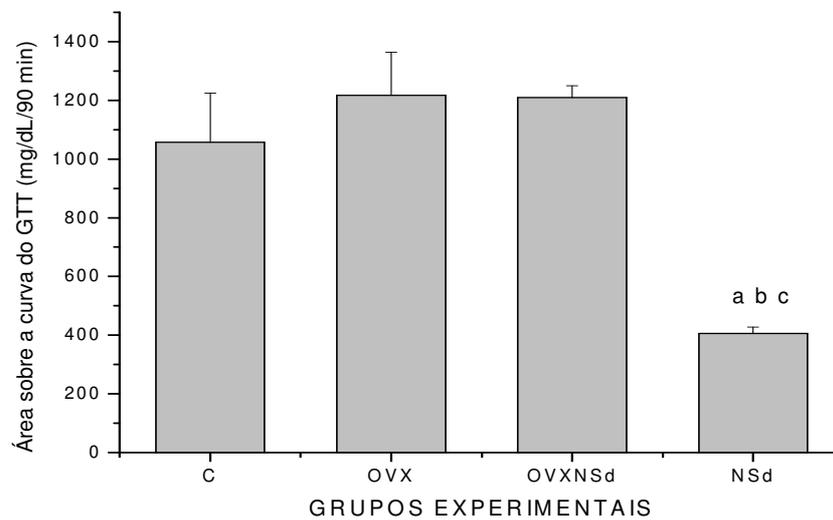


Figura 7: Área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose (GTT), em ratas controle (C), ovariectomizadas (OVX), ovariectomizadas-nandrolona-sedentárias (OVXNSd) e nandrolona-sedentárias (NSd). Valores expressos como média  $\pm$  EPM. (a) diferença significativa em relação ao C; (b) diferença significativa em relação ao OVX; (c) diferença significativa em relação ao OVXNSd, com nível de significância  $p \leq 0,05$ .  $n = 5$  para todos os grupos.

### 5.2.2 Sensibilidade Tecidual

A figura 8 apresenta a taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina (média  $\pm$  erro padrão) para os animais controle ou C, ovariectomizado ou OVX, ovariectomizado-nandrolona-sedentário ou OVXNSd e nandrolona-sedentário NSd. As significâncias ocorreram entre o grupo OVXNSd que obteve um menor decaimento (0,02) em relação ao C (0,14) e ao OVX (0,17), enquanto que o grupo NSd apresentou menor decaimento de glicose (0,08) em relação ao OVX (0,17), porém possuiu maior decaimento em relação ao grupo OVXNSd (0,02).

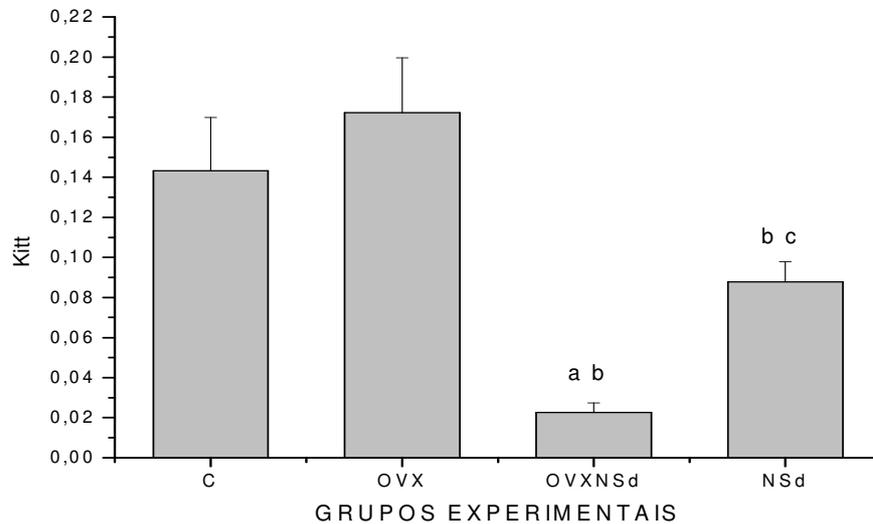


Figura 8: Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratas controle (C), ovariectomizadas (OVX), ovariectomizadas-nandrolona-sedentárias (OVXNSd) e nandrolona-sedentárias (NSd) (média  $\pm$  EPM). (a) diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo C; (b) diferença significativa em relação ao grupo OVX; (c) diferença significativa em relação ao grupo OVXNSd, com nível de significância  $p \leq 0,05$ .  $n = 5$  para todos os grupos.

### 5.3 Efeito do treinamento associado ao decanoato de nandrolona

#### 5.3.1 Sensibilidade Pancreática

A figura 9 abaixo apresenta área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose nos grupos controle, controle-DN, treinado-DN e treinado-controle. Observa-se uma diferença significativa dos grupos controle-nandrolona e nandrolona-treinado em relação ao grupo controle (61,6% e 50,4%, respectivamente), possuindo uma menor área sobre a curva, conseqüentemente uma maior resposta pancreática. O grupo nandrolona-treinado apresentou maior área (menor resposta pancreática) significativa em relação ao controle-nandrolona (22,5%) e finalmente o grupo treinado-controle apresentou maior área sobre a curva (menor resposta pancreática) em relação aos grupos controle nandrolona (52,5%) e nandrolona treinado (38,6%).

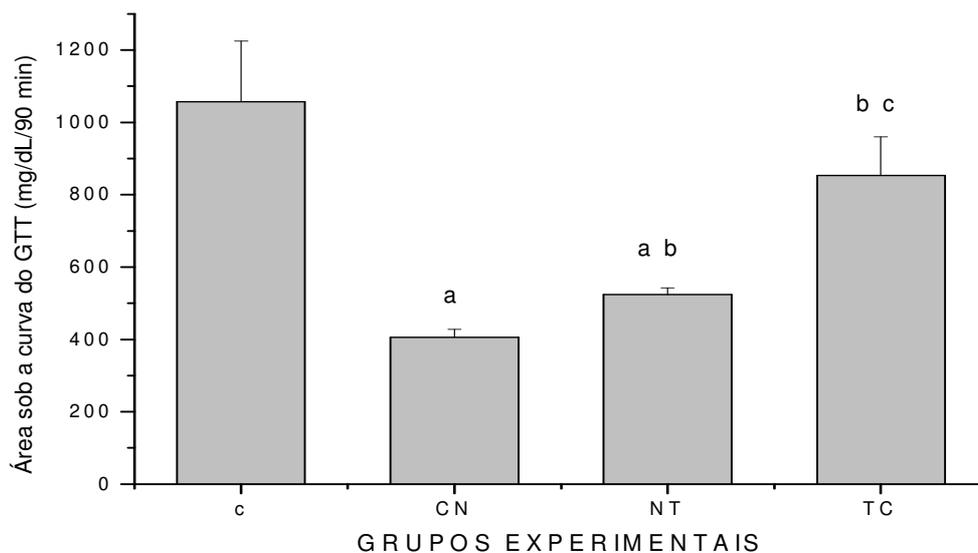


Figura 9: Área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratos controle (C), controle-nandrolona (CN), nandrolona-treinadas (NT) e treinadas-controle (TC). Valores expressos como média  $\pm$  EPM. (a) diferença significativa em relação ao C; (b) diferença significativamente em relação ao CN; (c) diferença significativamente em relação ao NT, com nível de significância  $p \leq 0,05$ .  $n = 5$  para todos os grupos.

### 5.3.2 Sensibilidade Tecidual

A figura 10 representa taxa de remoção da glicose sangüínea, durante o teste de tolerância à insulina nos grupos controle, controle-DN, controle-treinado e treinado-DN. Observa-se uma alteração significativamente do grupo treinado- DN (0,03) em relação aos grupos controle (0,14) e controle-DN (0,08), sendo que o mesmo grupo apresentou-se com menor percentual de decaimento de glicose, demonstrando com isso menor sensibilidade tecidual à glicose.

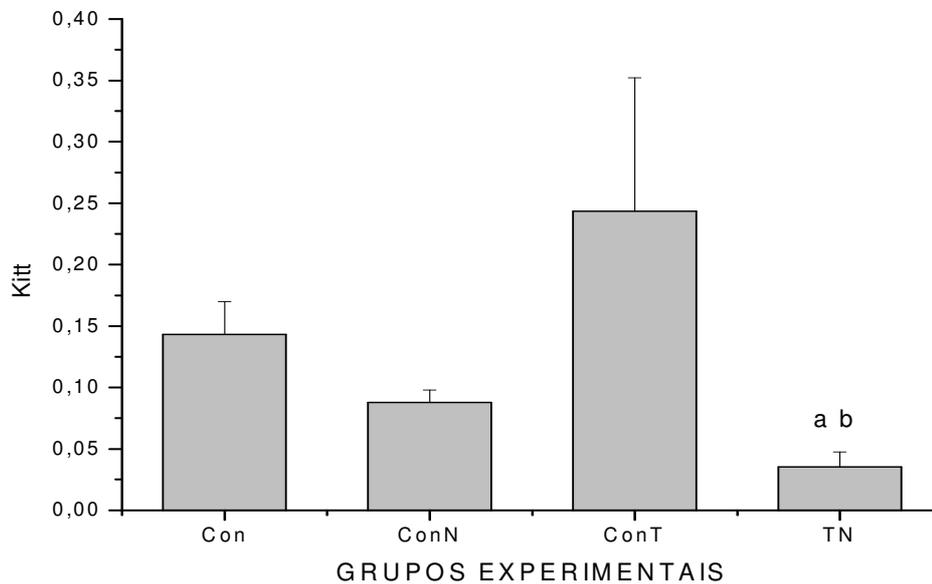


Figura 10: Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratos controle (C), controle-nandrolona (CN), controle-treinadas (CT) e treinadas-nandrolona (TN) (média ± EPM). (a) diferença significativa em relação ao grupo C; (b) diferença significativa em relação ao CN, com nível de significância  $p \leq 0,05$ .  $n = 5$  para todos os grupos.

## 5.4 Efeito da ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona e ao treinamento de força

### 5.4.1 Sensibilidade Pancreática

A figura 11 abaixo apresenta área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose nos grupos treinados associados à ovariectomia e 0,1 mg de DN ou propilenoglicol, com os grupos controle e treinado-controle. Pode-se observar que os grupos de animais treinados foram diferentes significativamente em relação ao controle, apresentando um menor valor de área sobre a curva, com maior sensibilidade pancreática (OVXT= 45,2%; TSh=48,9%; OVXNT=50,4% e OVXTSh=47,3%), com exceção do treinado-controle. Além disso, observamos que todos os grupos treinados associados ao DN ou ao propilenoglicol formam diferentes significativamente do grupo treinado controle (OVXT= 32,1%; TSh=36,7%; OVXNT=38,6% e OVXTSh=34,8%).

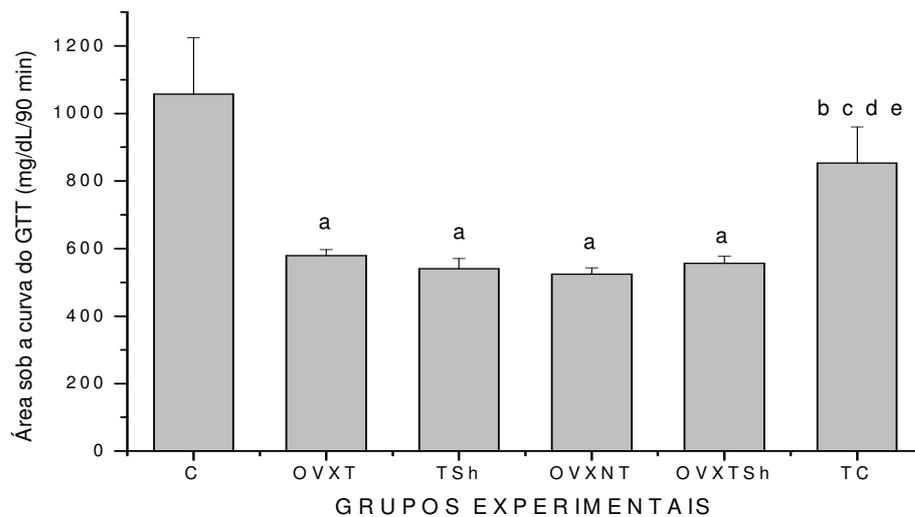


Figura 11: área sobre a curva de glicose sérica durante o teste de tolerância à glicose, em ratos controle (C), ovariectomizadas-treinadas (OVXT), treinadas-sham (TSh), ovariectomizadas-nandrolona-treinadas (OVXNT), ovariectomizadas-treinadas-sham (OVXTSh) e treinadas-controle (TC). Valores expressos como média  $\pm$  EPM. (a) diferença significativa em relação ao C; (b) diferença significativa em relação ao grupo OVXT; (c) diferença significativa em relação ao grupo TSh; (d) diferença significativa em relação ao grupo OVXNT; (e) diferença significativa em relação ao grupo OVXTSh, com nível de significância  $p \leq 0,05$ .  $n = 5$  para todos os grupos.

### 5.4.2 Sensibilidade Tecidual

A figura 12 representa a taxa de remoção da glicose sangüínea, durante o teste de tolerância à insulina nos grupos treinados associados à ovariectomia e 0,1 mg de DN ou propilenoglicol, grupos controle e treinado-controle e ovariectomizado ND-treinado que apresentou uma maior sensibilidade tecidual (0,03) em relação ao grupo controle (0,14), ovariectomizado treinado (0,08) e treinado sham (0,08), enquanto que o mesmo grupo apresentou-se com menor sensibilidade periférica estatisticamente em relação ao grupo ovariectomizado treinado sham (0,084).

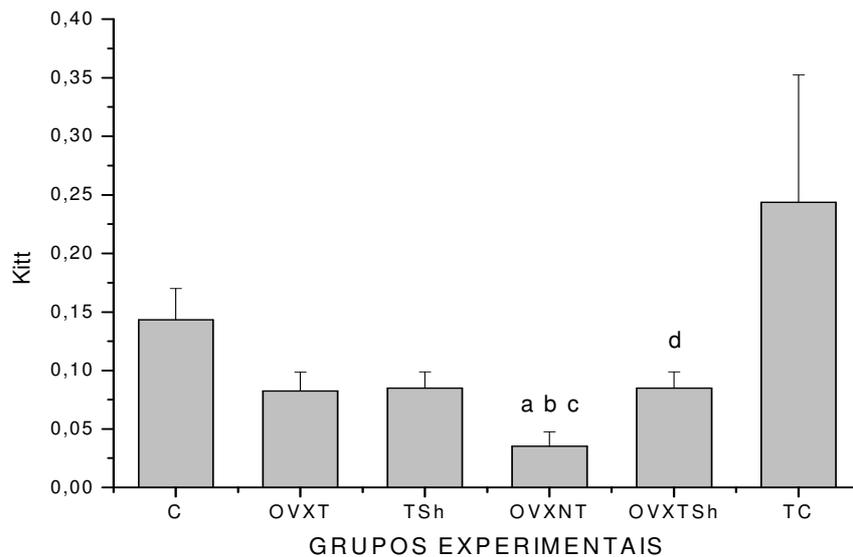


Figura 12: Taxa de remoção da glicose sangüínea (Kitt), durante o teste de tolerância à insulina, em ratos controle (C), ovariectomizadas - treinadas (OVXT), treinadas - sham (TSh), ovariectomizadas – nandrolona - treinadas (OVXNT), ovariectomizadas-treinadas-sham (OVXTSh) e treinadas-controle (TC) (média  $\pm$  erro padrão). (a) diferença significativa em relação ao C; (b) diferença significativa em relação ao OVXT; (c) diferença significativa em relação ao TSh; e (d) diferença significativa em relação ao OVXNT, com nível de significância  $p \leq 0,05$ .  $n = 5$  para todos os grupos.

## 6. DISCUSSÃO

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 no retardo no crescimento. Além disso, os esteróides são utilizados no tratamento de sarcopenia, anemias severas, carcinoma mamário e osteoporose (STRAWFORD, 1999, HARTGENS et al., 2001).

Em relação aos efeitos do DN sobre o metabolismo glicídico, os primeiros estudos apontam para melhora na ação da insulina promovida pela droga, porém estes mecanismos não foram elucidados claramente (LANDON et al, 1963).

Sobre a sensibilidade à insulina e efeito no metabolismo da glicose, estudos mais recentes têm demonstrado um efeito da testosterona e seus derivados como DN. CURTIS et al (1996) realizaram um estudo, por um período de 6 semanas e não observaram efeito adverso do DN na tolerância a glicose ou na secreção de insulina em homens saudáveis.

O efeito dos EAA na disponibilidade de glicose pode ser dose dependente. MARIN et al (1992), demonstraram que uma única injeção de 250 mg de DN melhora a sensibilidade a insulina, no entanto uma única dose de 500 mg não demonstra nenhum efeito.

A sensibilidade à insulina em animais experimentais também é bem descrita pela literatura. GREEN et al. (1981), estudaram o efeito de hormônios esteróides em ratos adultos e verificaram que o aumento na dose de hormônio esteróide pode interferir na síntese de DNA nas ilhotas pancreáticas e conseqüentemente alterar a glicemia.

O músculo esquelético tem uma importância primária na regulação energética e no metabolismo de substratos, dentre eles a glicose (FLATT, 1988). O treinamento para ratos tem se tornado uma ferramenta importante para análise de variáveis que até então são impossibilitadas de serem realizadas em humanos, como por exemplo, o efeito dos EAA.

Sabe-se que o treinamento tem múltiplos efeitos no metabolismo e na expressão gênica dos transportadores de glicose. Todavia, pouco é conhecido sobre os mecanismos pelos quais o treinamento de força leva ao aumento da responsividade à insulina e do transporte de glicose no músculo esquelético (CHIBALIN,1999).

ADAM et al. (2004), estudaram o aumento da sinalização da insulina pelo treinamento de força em ratos. Observaram que o treinamento de força crônico proporcionou uma melhor resposta do transporte de glicose por aumentar o número de receptor para insulina associado ao aumento da via de utilização da glicose (PI3 quinase), além de aumento da proteína GLUT 4, diferentemente de nosso estudo, em que um curto período de treinamento de força não melhorou aparentemente a sensibilidade pancreática à glicose, em ratas normais sem uso de nandrolona.

Outros estudos também confirmam os achados de ADAM et al. (2004), em que afirmam obter tal resultado na melhoria do transporte de glicose pelo aumento das vias e do número de transportadores para absorção da glicose decorrentes do exercício (BEESON et al., 2003).

Em contraste, CHRIST et al. (2002) relataram que durante o treinamento aeróbio e anaeróbio não existiu alteração do componente de sinalização de cascata de insulina, o que indica segundo os autores, que os dois tipos de protocolos de exercícios utilizados não proporcionaram alterações no metabolismo glicídico também por não alterar a fosforilação do receptor de insulina.

Em relação à análise do efeito do treinamento, nossos dados apontam que não houve uma diferença significativa da resposta pancreática por alteração da área sobre a curva no GTT e também sensibilidade periférica no grupo TC em relação ao C, provavelmente pelo pouco tempo de treinamento (figuras 5 e 6).

Sabe-se da importância do treinamento de alta intensidade na adaptação do organismo à utilização de substratos energéticos. HERNANDEZ et al. (2000), relataram que o exercício de força de curta duração pode causar ajustes na composição corporal além de ajustes em vias metabólicas, assim como enzimas envolvidas nessas vias, durante a fase de execução e repouso.

O treinamento aeróbio estimula uma maior taxa de entrada de glicose na célula após o exercício principalmente devido ao stress do próprio exercício (WOJTASZEWSKI et al., 1997). Em contra partida, ASP et al. (1997), concluíram que treinamento de força, com inclusão de contrações excêntricas resulta numa diminuição da entrada de glicose durante o período de recuperação, pois esse tipo de contração envolvida em tal exercício pode acarretar uma maior liberação de substâncias como citocinas e fatores de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), que podem causar supostamente uma “resistência à insulina”.

Em relação a análise do treinamento e do DN associados ou não, as figuras 9 e 10 apresentam a ação pancreática à uma sobrecarga de glicose, além do percentual de decaimento nos grupos TC, DN em relação ao C. Pode-se observar que o grupo TC não possuiu maior responsividade pancreática, em relação ao grupo C, assim como descrito por ASP et al. (1997). Já os grupos CN e NT apresentam maiores respostas pancreáticas resultando em menor área sob a curva de glicose em relação ao grupo C, sendo que de acordo com a literatura, a maior resposta pancreática deu-se não pelo treinamento e sim pelo hormônio derivado da testosterona, por alterar a via de influxo de cálcio no mecanismo de sinalização da insulina (MORIMOTO et al., 2001). Além disso, a porcentagem de decaimento de glicose se apresentou significativamente menor apenas no grupo TN em relação aos grupos C e CN, indicando um possível efeito do treinamento na responsividade tecidual à insulina.

A secreção e a ação da insulina, também podem ser reguladas pelos hormônios ovarianos, que agem no metabolismo dos carboidratos e possuem uma influência direta sobre as células B pancreáticas (BOUWENS e ROOMAN , 2005). A falta de tais hormônios pode acarretar fatores de riscos como obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensão (LIU et al. 2004).

Evidências apontam que os hormônios ovarianos não só participam na regulação do peso corpóreo, mas também modulam a sensibilidade à insulina, uma vez que ratas OVX têm demonstrado uma resistência à insulina (SONG et al., 2005).

Mudanças no controle hormonal de estrógeno e testosterona podem desencadear alterações metabólicas no metabolismo glicídico e na síntese protéica (SITNICK et al., 2005). Muitos estudos têm demonstrado o papel da testosterona na regulação glicêmica (HERBST e

BHASIN, 2004), porém nenhum estudo elucidou detalhadamente a importância dos hormônios ovarianos no crescimento muscular e na homeostasia glicêmica (SITNICK et al., 2005; SORENSEN et al., 2001).

Quando analisadas as figuras 5 e 6, nos constatamos diferenças na área sobre a curva de ratas OVX quando comparadas ao grupo C. A mesma análise pode ser feita quanto à sensibilidade tecidual, em que a sobrecarga de insulina não promoveu alteração nesse parâmetro no grupo de ratas OVX comparadas ao C. Um dos fatores para tal resultado, pode ser o tempo da cirurgia quando comparados com os dados da literatura, que podem variar de 14 a 21 dias, como tempo mínimo para readaptação hormonal à nova situação (HERNANDEZ et al., 2000).

Existem trabalhos demonstrando que o curto tempo de OVX pode causar alterações estruturais nas ilhotas pancreáticas (JAMES et al., 1985; PUAH e BAILEY, 1985; HOLLOSZY e COYLE al., 1984). De acordo com GARCIA et al. (1983), um curto tempo de OVX pode resultar em alterações na secreção de insulina e na oxidação de glicose. Embora em nosso estudo, não encontramos alterações significativas da sensibilidade pancreática à glicose e sensibilidade periférica à insulina (fig. 5 e 6). Corroborando com o estudo de EL SEIFI et al. (1981), no qual não observaram alterações significativas na secreção de insulina e oxidação de glicose.

Em relação à ovariectomia e ao treinamento de força de curta duração, nossos resultados indicam que o treinamento proporcionou maior sensibilidade à insulina dos animais OVXT em relação aos grupos C, CT e OVX, sendo aquele (OVXT), obtiveram uma menor sensibilidade à insulina assim como estudo de POLLY et al. (1996), que avaliaram o metabolismo de glicose em ratas expostas a ovariectomia e a 5 semanas de natação. Quando avaliamos a sensibilidade periférica em nossas ratas submetidas à uma sobrecarga de insulina, observamos apenas mudanças significativas do grupo OVXT em relação ao grupo OVX.

Diferentemente do estudo de POLLY et al. (1996), a responsividade à glicose plasmática em nossos achados foi diferente entre os grupos OVX e OVXT, vale ressaltar que o protocolo do exercício utilizado em nosso estudo foi de curta duração e treinamento de força. Além disso, os autores encontraram uma tendência a maior circulação de insulina nos animais ovariectomizados, quando comparado a animais ovariectomizados treinados em

natação. Percebe-se através da figura 5 que no trabalho de força associado à OVX, em nosso estudo, foi estatisticamente maior a ação insulínica em OVXT comparado com OVX.

LATOURET et al. (2001), observaram que a resposta pancreática em ratas OVX também se mostrou alterada com o treinamento. O exercício de endurance melhorou a resposta glicêmica de ratas submetidas à retirada dos ovários por 8 semanas.

Entretanto através dos resultados de LATOURET et al. (2001), o GTT não mostrou-se alterado estatisticamente em relação à animais controle, corroborando com os dados apresentados pela figura 5.

As figuras 7 e 8 apresentam a sensibilidade pancreática e tecidual à glicose e à insulina em animais OVX tratados com DN. As referências atuais pouco avaliam o efeito de um esteróide anabólico frente à resposta glicêmica em animais submetidos à cirurgia de retirada dos ovários, isso dificulta a análise comparativa dos dados com a literatura.

Observamos uma menor área sobre a curva do grupo NSd comparado com os grupos C, OVX, OVXNSd, o que representa uma maior ação da insulina em NSd, quando comparado aos demais (figura 7).

Em relação ao KITT, observou-se que o grupo NSd possuiu uma alteração significativamente em relação ao grupo OVX. O grupo de ratas ovariectomizadas apresentou um maior porcentual de decaimento em relação ao grupo OVXNSd. Por fim as ratas ovariectomizadas tratadas com nandrolona sedentárias apresentaram um menor KITT em relação ao NSd e também aos grupos C e OVX (figura 8).

Com a revisão bibliográfica percebe-se que cada um dos parâmetros envolvidos neste estudo (ovariectomia, decaato de nandrolona, treinamento de força), possui uma importância na regulação glicêmica e sensibilidade periférica dos tecidos, em especial o tecido muscular.

HAYES (2006) afirmaram que os hormônios esteróides podem induzir uma resistência periférica à insulina, e, além disso, modular a resposta de secreção de insulina, podendo haver uma variação das concentrações para determinada ação.

Porém, a literatura ainda segue bem divergente entre a modulação da sensibilidade à insulina pelos EAA. CURTIS et al. (1996), afirmaram que doses altas de DN não alteraram negativamente o metabolismo da glicose em homens normais. Além disso, o DN melhorou o metabolismo da glicose por aumentar a disponibilidade de glicose.

Em relação à ovariectomia, parece ser clássico, podendo divergir pouco entre os estudos, que a ovariectomia, ou melhor, os hormônios ovarianos possuem uma importante função na secreção e ação da insulina, principalmente do tecido muscular (LIU et al. 2004).

SHEN et al. (2003), relataram que a ovariectomia causa distúrbios, principalmente no metabolismo, dentre esses distúrbios, podemos citar: doença cardiovascular, obesidade, hipertensão, dislipidemia, e como foco do estudo em questão hiperglicemia e hiperinsulinemia.

Com animais experimentais, o treinamento agudo pode ter diferentes efeitos sobre o metabolismo. HERNANDEZ et al. (2000), afirmaram que o treinamento de força de curta duração, em animais experimentais, melhora a síntese protéica, a entrada e a utilização da glicose após tal exercício. No mesmo estudo, perceberam que o fornecimento e utilização de glicose inicialmente diminuíram (três horas pós-exercício) e aumentaram significativamente após seis horas do término do exercício.

PAIN et al. (1996), apresentaram em seu estudo que essas alterações no tempo de utilização e cinética de glicose são mediadas por diferentes vias intracelulares, algumas delas reguladas pela ação da insulina e outras pela própria contração do músculo esquelético.

AROGYASAMI et al. (1990), constataram ao final de seus estudos que pode existir uma variação da utilização e cinética de glicose entre 12-17 e 36-41 horas após o exercício de força, porém essa variação depende do número de repetições e da carga utilizada pelos animais nos mais diversos protocolos de treinamento.

Portanto, o esteróide anabolizante decanoato de nandrolona, associado ou não ao exercício de força de curta duração e à ovariectomia, pode interferir em parâmetros

importantes da homeostasia glicêmica, tais como a secreção pancreática e a ação tecidual da insulina.

O modelo experimental utilizado no trabalho associa variáveis complexas e a compreensão dos efeitos do decanoato de nandrolona associado à ovariectomia e ao treinamento de força sobre a homeostasia glicêmica é de grande relevância e requer estudos complementares para elucidação dos mecanismos envolvidos.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos resultados permitem concluir que:

- Um protocolo de treinamento de força de curta duração não alterou a secreção de insulina nem a ação periférica, medidas indiretamente por testes de tolerância à glicose e à insulina, em ratas treinadas comparadas a sedentárias;

- Não houve alterações na sensibilidade pancreática em ratas submetidas à retirada bilateral dos ovários, sugerindo que sete dias de ovariectomia não altera tais parâmetros. Os mesmos dados foram obtidos em relação à porcentagem de decaimento de glicose quando submetidas a uma sobrecarga de insulina;

- Ratas submetidas a quatro aplicações, em dias alternados, de decanoato de nandrolona na dose de 0,1 mg/Kg de peso demonstraram uma maior ação insulínica em relação à ratas controle.

- O decanoato de nandrolona associado a um protocolo de treinamento de força de curta duração, causou maior resposta pancreática à sobrecarga de glicose e uma maior ação insulínica, quando comparado ao grupo sedentário e treinado sem uso da droga.

- A responsividade tecidual em ratas treinadas tratadas com decanoato de nandrolona e ovariectomizadas foi melhorada. Portanto, em nosso modelo experimental, a ovariectomia e o protocolo de exercício de curta duração não alteram a homeostasia glicêmica, porém o DN modifica a secreção e ação insulínica.

## 8. REFERÊNCIAS

- ADAM, D.K., DALE, D.E., COLLINS, A. M., CRAIN, C.C.K. Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. **J. Appl. Physiol** 96: 1691-1700, 2004.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Progression models in resistance training for health adults. **Med S Sports Exe.** 34: 364-80, 2002.
- ANDERSEN, P. H.; LUND, S.; SCHMITZ, O.; JUNKER, S.; KAHN, B. B.; PETERSEN, O. Increased insulin-stimulated glucose up-take in athletes: the importance of GLUT4 mRNA, GLUT protein and fiber type composition of skeletal muscle. **Acta Physiol. Scand**, 149: 393 - 404,1993.
- ARCHARD, L. C.“Le Virilisme pilaire et son association a l’insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barbe)”. **Bull. Acad. Natl Med.** 86: 51-54, 1921.
- AROGYASAMI, J., CONLEE, R.K., BOOTH, C. L., DIAZ, R, GREGORY, T. SEPHTON, S. WILSON, G. I. WINDER, W. W. Effects of exercise on insulin-induced hypoglycemia. **J. Appl. Physiol.** 69: 686. 1990.
- ASP, S. A., WATKINSON, N.D.O, KRAEGEN, E.W. Prior eccentric concentration impair maximal insulin action on muscle glucose uptake in the conscious rat. **J. Appl. Physiol.** 82: 1327-1332, 1997.
- BAGCHUS, W. M., SMEETS, J. M., VERHEUL, W. H. A. M., DER VEEN, S. M. J. PORT, P., GEURTS, T. B. P. Pharmacokinetic Evaluation of Three Different Intramuscular Doses of Nandrolone Decanoate: Analysis of Serum and Urine Samples in Healthy Men. **J. Clin. Endoc & Metabolism.** 15, 2005.
- BECKETT, T.; TCHERNOF, A.;TOTH, M.J. Effect of ovariectomy and estradiol replacement on skeletal muscle enzyme activity in female rats. **Metabolism**, 1397-1401,2002.
- BELL, G. I.; KAYANO, T.; BUSE, J.B.; BURANT, C.F.; TAKEDA, J.; LIN, D.; FUKUMOTO, H. & SEINO, S. Molecular biology of mammalian glucose transporter. **Diabetes Care**, 13: 198 - 208, 1990.
- BEUTEL, A., BERGAMASCHI, C.T., CAMPOS, R.R. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 93(1): 43-8, 2005.

- BITRAN, D. KELLOGG, C.K., HILVERS, R. J. Treatment with an anabolic-androgenic steroid affects anxiety-related behavior and alters the sensitivity of cortical GABAA receptors in the rat. **Horm. Behav.** 27(4): 568-83, 1993.
- BLASBERG, M.E., CLARK, A.S. Anabolic Androgenic Steroid Effects sexual receptivity in ovariectomized rats. **Horm. Behav.** 32, 201-208, 1997.
- BOUWENS, L., ROOMAN, I. Regulation of Pancreatic Beta-Cell Mass. **Physiol. Rev.** 85: 1255-1270, 2005.
- BREUER, M. E. Aggression in Male Rats Receiving Anabolic Androgenic Steroids - Effects of Social and Environmental Provocation. **Horm. and Behav.** 40:409-418, 2001.
- CHANG R.J., NAKAMURA, R.M., JUDD, H.L., KAPLAN, S.A. "Insulin Resistance in Nonobese Patients With Polycystic Ovarian Disease." **J Clin Endocrinol Metab.** 57(2):356-389, 1983.
- CHIBALIN, A. V. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: Differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2, **Appl Biol. Science**, Vol. 97, n<sup>o</sup> 1, January, 1999.
- CHIEN, M.Y., WU, Y.T., HSU, A.T., YANG, R.S., LAY, J.S. Efficacy of a 24 week aerobic exercise program for osteopenic post-menopausal woman. **Calcif Tissue Int** 67: 443-448, 2000.
- CHRIST, C.Y., HUNT, D., HANCOCK, J. Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. **J Appl Physiol** 92:736-744, 2002.
- CHU, S. C., CHOU, Y. C., LIU, J-Y., CHEN, C-H., SHYU, J-C., CHOU, F-P. Fluctuation of serum leptin level in ratas after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. **Life Science.** 64, 2299-2306, 1999.
- CLARK, A.S, JONES, B.L., YANG, P., HENDERSON, L.P. Anabolic Androgenic steroids and the brain: novel actions at the GABA<sup>a</sup> receptor and on GABA receptor-mediated behaviors. In: Smith, S., Editor. **Neurosteroids effects in the central nervous system: The role of the GABA<sup>a</sup> receptor.** Boca Raton, F.L: CRC Press, 2003.
- CLARK, A.S., BLASBERG, M.E. Stanozolol, oxymetholone, and testosterone cypionato effects on the rats estrous cycle. **Physiol Behav**, 63(2): 287-95, 1998.
- 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 Science.** 77: 1030-1043, 2005.

- CURTIS, J. H., JONES, R.E, STEPHEN, R.P. Nandrolone, a 19- Nortestosterone, Enhances Insulin- independent glucose uptake in normal men. **J. Clin. Endocrin. Metab.**81: 1582-1585, 1996.
- De FRONZO,R.A. The triunvirate:  $\beta$ -Cell, muscle,liver. **Diabetes**, 37: 667- 687, 1988.
- DIAMOND, M.P., SIMONSON, D.C., DEFRONZO, R.A. Menstrual cyclicality has a profound effect on glucose homeostasis. **Fertil Steril.** 52:204-208. 37, 1989.
- DIAZ-SANCHEZ, V., MORIMOTO, S., MORALES, A., ROBLES-DIAZ, G., CERBON, M. Androgen Receptor in the Rat Pancreas: Genetic Expression and Steroid Regulation. **Pancreas.** 11:241-245, 1995.
- EL SEIFI, S., GREEN, I.C., PERRIN, D. Insulin release and steroid-hormone binding in isolated islets of langerhans in the rat: effects of ovariectomy. **J Endocrinol.** 90(1): 59-67, 1981.
- FANG, H.L., WANG, L., YANG, Y.K. Inhibitory effect of interleukin-1 beta on insulin release from isolated rat pancreatic islets and the reversal action of testosterone. **Sheng Li Xue Bao**, 47(3): 264-8, 1995.
- FARRELL, S.F., MCGINNIS, M.Y. Effects of Pubertal Anabolic-Androgenic Steroid Administration on Reproductive and Aggressive Behaviors in Male Rats. **Behav. Neuros.** 117(5): 904-911. 2003.
- FERIN, M. The menstrual cycle: An integrative view. In: Adashi KY, Rock JA, Rosenwacks Z, eds: **Reprod. Endocrinol., Surge. and Technol.** Philadelphia: Lippincott-Raven; 1:103-21, 1996.
- FISHMAN, J. Biochemical mechanism of aromatization. **Cancer Res.** 42:3277–80, 1982.
- FLATT, JP. Importance of nutrient balance in body weight regulation. **Diabetes Metab. Rev** 4:571-581, 1988.
- FLICKER, L., HOOPER, J.L., LARKINS, R.G., LICHTENSTEIN, M. BUIRSKI, G. WARK, J.D. Nandrolone decanoate and intranasal clcitonin as therapy in established osteoporosis. **Osteoporosis Int** 7: 29-35, 1997.
- GANONG, W. F. Review of medical physiology. **Connecticut, USA: Lange Medical Books.** 17:283;19:345–60, 1999.
- GEORGIEVA, K. N., BOYADJIEV, N. P. Effects of nandrolone decanoate on VO<sub>2</sub>max, running economy, and endurance in rats. **Med Sci Sports Exerc**, 36(8): 1336-41, 2004.
- GOBATTO CA, MELLO MAR, SIBUYA CY, AZEVEDO JRM, SANTOS L A, KOKUBUN E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comp Biochem Physiol A**:21- 130.2001.

- GODSLAND, I. F. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. **J Int Med.** 323: 1375-1381, 1996.
- GREEN, I.C., EL SEIFI, S., PERRIN, D. HOWELL, S.L. Cell replication in the islets of langerhans of adults rats: effects of pregnancy, ovariectomy and treatment with steroids hormones. 88 (2): 219-24. **J Endocrinol**, 1981.
- HANSEN, P.A., THOMAS J. M., NEIL, P., ROBERT, J. S, AND GULVE, E.A. Effects of ovariectomy and exercise training on muscle GLUT-4 content and glucose metabolism in rats. **J. Appl. Physiol.** 80(5): 1605-1611, 1996.
- HAYES, F. Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men: Response to Kaplan and Crawford **Diabetes Care.** 29: 749-750. 2006.
- 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. **Am. J. Physiol.** 259: E593 - E598, 1990.
- HERBST, K.L., BHASIN, S. Testosterone action on skeletal muscle. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.** 7: 271-277, 2004.
- HERNANDEZ, J. M., MARK, J. F., PETER, A. F. Time course evaluation of protein synthesis and glucose uptake after acute resistance exercise in rats. **J. Appl. Physiol.** 88: 1141-1149, 2000.
- HICKSON, R.C., CZERWINSKI, S.M., FALDUTO, M.T., YOUNG, A.P. Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. **Med Sci Sports Exerc.** 22(3): 331-40, 1990.
- HOLLOSZY, J. O., COYLE, E. F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. **J. Appl. Physiol.** 56: 831-839, 1984.
- HOLMANG, A., LARSSON, B. M., BRZEZINSKA, Z., BJORNTORP, P. Effects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats. **Am J Physiol. Endocrinol. Metab.**, 262: 851, 1992.
- HOLTERHUS, P.M.,PIEFKE, S., HIORT, O. Anabolic steroids, testosterone-precursors and virilizing androgens induce distinct activation profiles of androgen responsive promoter constructs. **J Steroid Biochem Mol Biol.** 82(4-5): 269-75, 2002.
- HONDA, A., SOGO, N., NAGASAWA, S., SHIMIZU, T., UMEMURA, Y. High-impact exercise strengthens bone in osteopenic ovariectomized rats with the same outcome as Sham rats. **J. Appl. Physiol.**, 95: 1032-1037, 2003.
- HONOUR, J. W. Steroid abuse in female athletes. **Curr Opin Obstet Gynecol**, 9(3): 181-6. 1997.

- HORNBERGER, T. A. Jr., FARRAR., R.P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Can. Journal Appl. Physiol.** 29(1):16-31, 2004.
- HUANG, R.Y., MILLER, L.M., CARLSON, C.S., CHANCE M.R. Characterization of bone mineral composition in the proximal tibia of cynomolgus monkeys: effect of ovariectomy and nandrolone decanoate treatment. **Bone**, 30(3): 492-7. 2002.
- JAMES, D. E. E., KRAEGEN, E. W., CHISHOL. Effects of exercise training on in vivo insulin action in individual tissues of the rat. **J. Clin. Invest.** 76: 657-666, 1985.
- JOZSA, R., OLAH, A., CORNÉISSSEN ,G., CSERNUS, V. OTSUKA, K., ZEMAN, M., NAGY, G., KASZAKI , J., STEBELOVA, K., CSOKAS, N., PAN, W., HEROLD, M., BAKKEN, E.E., HALBERG, F. Circadian and extracircadian exploration during daytime hours of circulating corticosterone and other endocrine chronomes. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** 59: S 109-S 116, 2005.
- KELLEY, D. E.; REILLY, J.P. & VENEMAN,T. Effects of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation, and glycolysis in humans. **Am. J. Physiol.** 258: E923 - E929, 1990.
- KINDLUNDH, A.M., LINDBLOM, J., BERGSTROM, L., NYBERG, F. The Anabolic-Androgenic Steroid Nandrolone Induces Alterations in The Density of Serotonergic 5HT18 and 5HT2 Receptors in The Male Rat Brain. **Neuroscience.** 119: 113-120. 2003.
- KINTZ, P., CIRIMELE, V., DUMESTRE-TOULET, V., LUDES, B. Doping Control for Nandrolone Using Hair Analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.** 24: 1125-1130 , 2001.
- KLIP, A. & PAQUET, M. R. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. **Diabetes Care.** 13: 228 - 243, 1990.
- KOHLER, R. M. N., LAMBERT, M. I. Urine nandrolone metabolites: false positive doping test? **Br. J. Sports Med.,** 36: 325, 2002.
- KRAEMER, W.J., ADAMS, K., CAFARELLI, E., DUDLEY, G.A., DOOLY, C., FEIGENBAUM, M.S., FLECK, S.J., FRANKLIN, B., FRY, A.C., HOFFMAN, J.R., NEWTON, R.U., POTTEIGER, J., STONE, M.H., RATAMESS, N.A., TRIPLETT-MCBRIDE, T. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults., *Medicine & Science in Sports & Exercise.* **American College Sports Medicine Position Stand.** 34: 364-380. 2002.
- KUMAGAI, S., HOLMANG, A. and BJORNTORP, P. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. **Acta Physiol. Stand.** 149: 91-97, 1993.

- LANDON, J., WYNN, V., SAMOLS, E. The effect of anabolic steroids on blood sugar and plasma insulin levels in man. **Metabolism**.12: 924, 1963.
- LATOUR, M.G., SHINODA, M., LAVOIE, J.M. Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats. **J. Appl. Physiol.** 90: 235-241, 2001.
- LI, X., TAKAHASHI, M., KUSHIDA, K. The effects of nandrolona decaonato on bone mass and metabolism in ovariectomized rats with osteopenia. **J Bone Miner Metab** 18: 258-263, 2000.
- LIU, M.L., XU, X., RANG, W.Q., LI, Y.J., SONG, H. P. Influence of ovariectomy and 17B-estradiol treatment on insulin sensitivity, lipid metabolism and post-ischemic cardiac function. **Int J Cardiol** 97: 485-493, 2004.
- LONGCOPE, C., KATO, T., HORTON, R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and woman. **J. Clin. Invest.** 48:2191–201, 1969.
- LUKAS, S. E. Current perspectives on anabolic-androgenic steroid abuse. **Trends Pharmacol Sci.** 14(2): 61-8, 1993.
- LUMIA, A.R., THORNER, K.M., MCGINNIS, M.Y. Effects chronically high doses of the anabolic androgenic steroid, testosterone, on intermale aggression and sexual behavior in male rats. **Physiol Behav.** 55(2): 331-335, 1994.
- MARIN, P., KROTKIEWSKI, M., BJORNTORP, P. Androgen treatment of middle-age, obese man: effects on metabolism, muscle, and adipose tissue. **Eur J. Med.** 1: 329-336,1992.
- MCCORMICK, K., BURNS, K. L., PICCONE, C. M., GOSSELIN, L. E., BRAZEAU, G. A. Effects of ovariectomy and estrogen on skeletal muscle function in growing rats. **Journal of Muscle Research and Cell Motility.** 25, 21-27, 2004.
- MCGINNIS, M.Y., LUMIA, A.R., POSSIDENTE, B.P. Effects of Withdrawal from Anabolic Androgenic Steroids on Aggression in Adult Male Rats. **Physiol. Behav.** 1; 75(4):541-549, 2002.
- MOORADIAN, A. D. Biological Actions of Androgens. **Endocr. Rev.** 8: 1-28, 1987.
- MORIMOTO, S., FERNANDEZ-MEJIA, C., ROMERO-NAVARRO, G., MORALES-PEZA, N., DÍAZ-SÁNCHEZ, V. Testosterone Effect on Insulin Content, Messenger Ribonucleic Acid Levels, Promoter Activity, and Secretion in The Rat. **Endocrinology.** 142(4):1442-1447. 2001.
- MOTTRAM, D.R., GEORGE, A.J. Anabolic Steroids. **Baillière. Clin. Endocrinol. and Metabol.** 14(1):55-69, 2000.

- NIELSEN, L.L., LAURITZEN, L., VINGGAARD, A.M., HANSEN, H.S. Agents that increase phosphatidic acid inhibit the LH-induced testosterone production. **Mol Cell Endocrinol**, 104(2): 229-35, 1994.
- NIEUWENHUIZEN, A.G., SCHUILING, G.A., LIEM, S.M.S., MOES, H., KOITER, T.R., UILENBROEK, J.T.J. Progesterone stimulates pancreatic cell proliferation in vivo. **Eur. J. Endocrinol.** 140 256-263, 1999.
- NORENBERG, K. M., AND FITTS, R. H. Contractile responses of the rat gastrocnemius and soleus muscles to isotonic resistance exercise. **J Appl Physiol** 97: 2322–2332, 2004.
- OLIVEIRA, C. A. M., ROGATTO, G. P., LUCIANO, E. Efeito do treinamento físico de alta intensidade sobre os leucócitos de ratos diabéticos. **Rev. Bras. Med. Esp.** 8, 6, 2002.
- PAIN, B., CLARK, M.E., SHEN, M., NAKAZAWA, H., SAKURAI, M.,J .Long-term in vitro culture and characterisation of avian embryonic stem cells with multiple morphogenetic potentialities. **Etches Development.** 122: 2339, 1996.
- PARDINI, D.P. Alterações Hormonais da Mulher Atleta. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 45/4:343-351, 2001.
- POLDERMAN, K.H., GOOREN, L.J., ASSCHEMAN, H., BAKKER, A., HEINE, R.J. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 79: 265 - 271, 1994.
- POLLY, A.H., McCARTHY, T.J., PASIA, E. N., SPINA, R. J., GULVE, E. A. Effects of ovariectomy and exercise training on muscle GLUT-4 content and glucose metabolism in rats. **J. Appl. Physiol.** 80(5): 1605-1611, 1996.
- PUAH, J.A., BAILEY, C.J. Effect of ovarian hormones on glucose metabolism in mouse soleus muscle. **Endocrinol.** 117: 1336, 1985.
- REGOZKIN, V., Metabolic Effects of Anabolic Steroid on Skeletal Muscle. **Med. Sci. S. Exer.**, 11:160-163, 1979.
- 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. **J. Biol. Chem.** 266: 12690 - 12694, 1991.
- RINCON J, HOLMANG A, WAHLSTROM, E.O. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. **Diabetes** 45:615-621, 1996.
- ROBINSON AJ & SNYDER-MACKLER L. **Eletrofisiologia Clínica** 2ªed. Porto Alegre (RS): Artmed Editora; 2001.

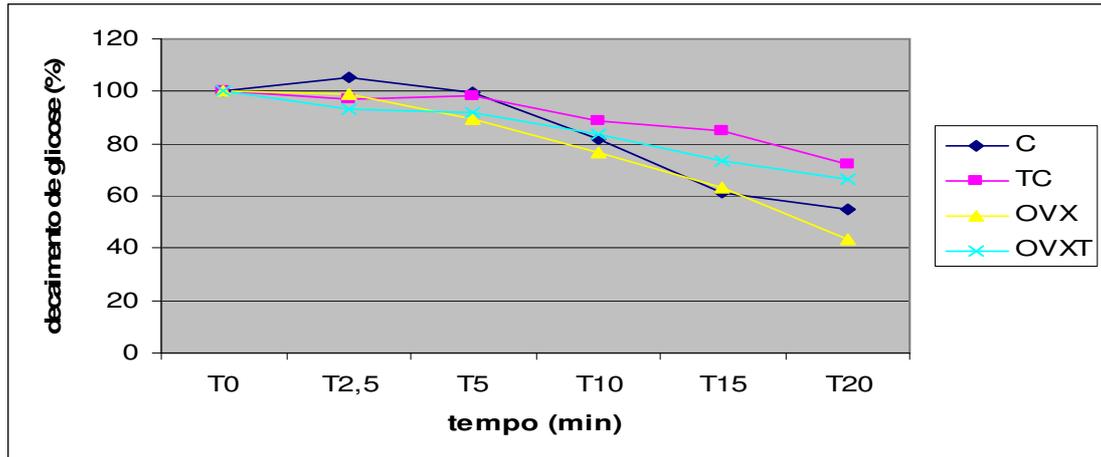
- ROVIROSA, M. J., LEVINE, S., GORDON, M. K., CABA, M. Circadian rhythm of corticosterone secretion in the neonatal rabbit. **Developmental Brain Research** 158 92 – 96, 2005.
- SARABIA, V.; LAM, L.; BURDETT, E.; LAITER, L.A.; KLIP, A. Glucose transport in human skeletal muscle cell in culture. **J.Clin. Invest**, 90: 1386-1395, 1992.
- SASA, T., SAIRYO, K., YOSHIDA, N., FUKUNAGA, M., KOGA, K., ISHIKAWA, M., YASUI, N. Continuous muscle stretch prevents disuse muscle atrophy and deterioration of its oxidative capacity in rat tail-suspension models. **Am J Phys Med Rehabil**. 83(11): 851-6, 2004.
- SATTLER, F.R., JAQUE, S.V., SCHROEDER, 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. **J. Clin. Endocrinol. Metabolism**, 84(4):1268-1276. 1999.
- SCHMITT, N., FLAMENT, M.M., GOUBAULT, C., LEGROS, P., LOUSTALOT, M.F.G., DENJEAN, A. Nandrolone Excretion is Not Increased by Exhaustive Exercise in Trained Athletes. **Med. Sci. Sports Exerc**. 34(9):1436-1439, 2002.
- SHOUBE, D. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. **Am. J. Obstet. Gynecol**. 147:588-592, 1983.
- SITNICK, M., FOLEY, A.M., BROWN, M., SPANGENBURG, E.E. Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. **J. Appl. Physiol**. 8, 2005.
- SONG, D., ARIKAWA, E., DENISE M. GALIPEAU, YEA, J. N., BATTELL, V. G, YUEN, V. G., McNEILL, J. H. Chronic estrogen treatment modifies insulin-induced insulin resistance and hypertension in ovariectomized rats. **Am. J. Hyper**. 18: 1189-1194, 2005.
- SORENSEN, M.B., ROSENFALCK, A.M., HOJGAARD, L., OTTESEN, B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. **Obes. Res**. 9: 622-626, 2001.
- STRAUSS, R. H. LIGGETT, M. T., LANESE, R. R. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight-trained women athletes. **JAMA**, 253: 2871, 1985.
- STRAWFORD, A. Effects of Nandrolone Decanoate Therapy in Borderline Hypogonadal Men With HIV-Associated Weight Loss. **J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**. 1:20(2):137-46, 1999.

- TAMAKI, T., SHIRAISHI, T., TAKEDA, H., MATSUMIYA, T., ROY, R.R., EDGERTON, V.R. Nandrolone Decanoate Enhances Hypothalamic Biogenic Amines in Rats. **Am. J. Endocrinol. Metabolism.** 35(1):32-38, 2003.
- TAMAKI, T., UCHIYAMA, S., UCHIYAMA, Y., AKATSUKA, A., ROY, R.R., EDGERTON, V.R. Anabolic Steroids Increase Exercise Tolerance, **Am. J. Endocrinol. Metabolism.** 280:E973-E981, 2001.
- TAYLOR, A.; THAYER, R., RAO, S. Human skeletal glycogen synthetase activities water exercise and training. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, 50: 411 - 412, 1972.
- WARREN, M.P. & CONSTANTINI, N.W. **Sports Endocrinology.** 1th ed., Hardcover, 2000.
- WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. William **Textbook of Endocrinology.** 9th ed., W.B. Saunders Company, 1998.
- WOJTASZEWSKI, J. F. P., HANSEN, B., KIENS, B., RICHTER, E. A. Insulin signaling in human skeletal muscle. Time course and effect on exercise. **Diabetes** .46: 1775-1781, 1997.
- WONG, T. S., AND FRANK, W. B. Skeletal muscle enlargement with weight-lifting exercise by rats. **J. Appl. Physiol.** 65(2): 950-954, 1988.
- YESALIS, C. E., BARSUKIEWICZ, C. K., KOPSTEIN, A. N., BAHRKE, M. S. Trends in anabolic-androgenic steroid use among adolescents. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 151: 1197, 1997.
- YOSHIDA, N., SAYRIO, K., SASA, T., FUKUNAGA, M., KOGA, K., IKATA, T., and YASUI, N. Electrical stimulation prevents deterioration of the oxidative capacity of disuse-atrophied muscle in rats. **Aviation, Space, and Environmental Medicine.** 74, 207-211, 2003.
- ZOFKOVA, I., KANCHEVA, R.L., HAMPL, R. A decreasing CD4+/CD8+ ratio after one month of treatment with stanazolol in postmenopausal women. **Steroids.** 60(7): 430-3, 1995.

## ANEXO

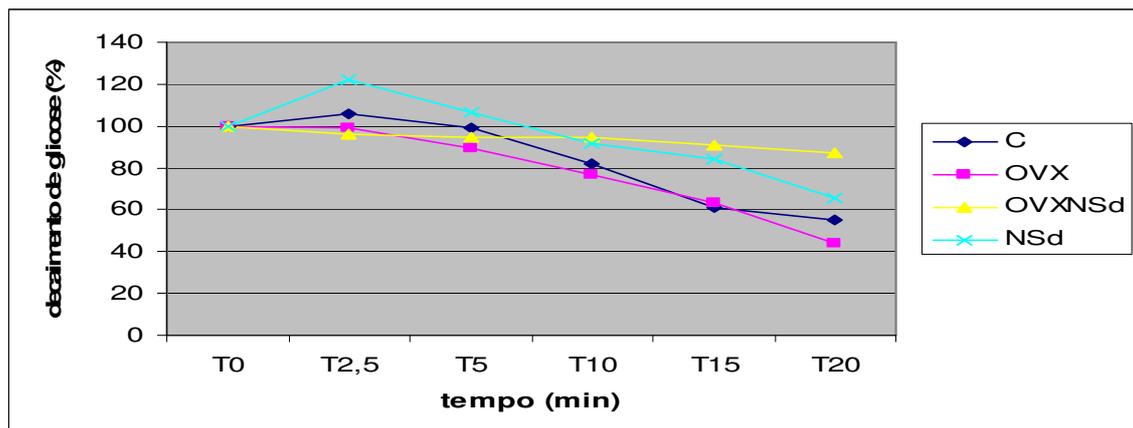
DECAIMENTO DE GLICOSE DURANTE O TESTE DE ITT NOS ANIMAIS E VALORES DE “B” DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

**KITT ovariectomia associada ao treinamento**



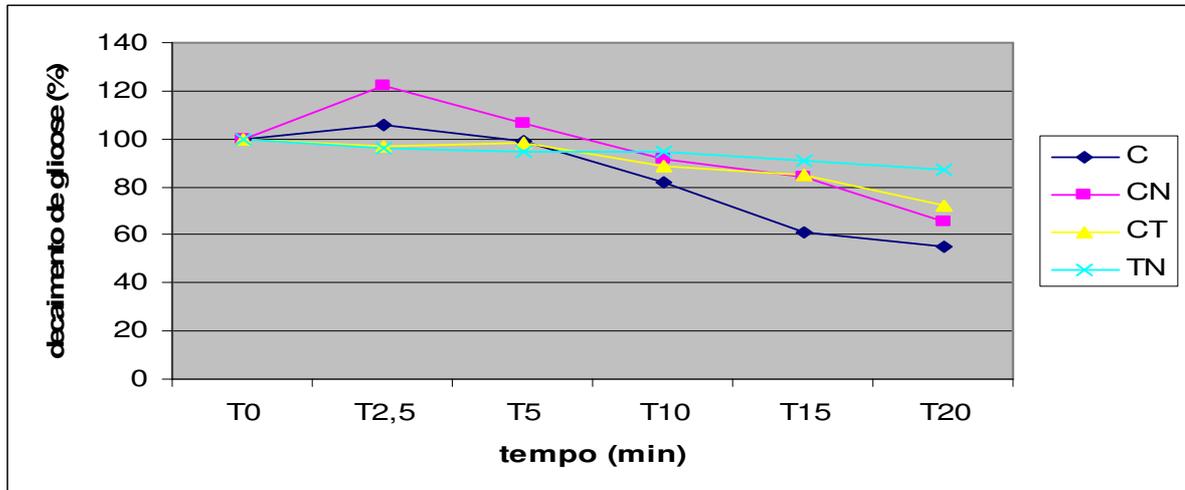
Valores de B: C= 0,143525; TC= 0,24336; OVX= 0,17223; OVXT= 0,08245.

**KITT ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona**



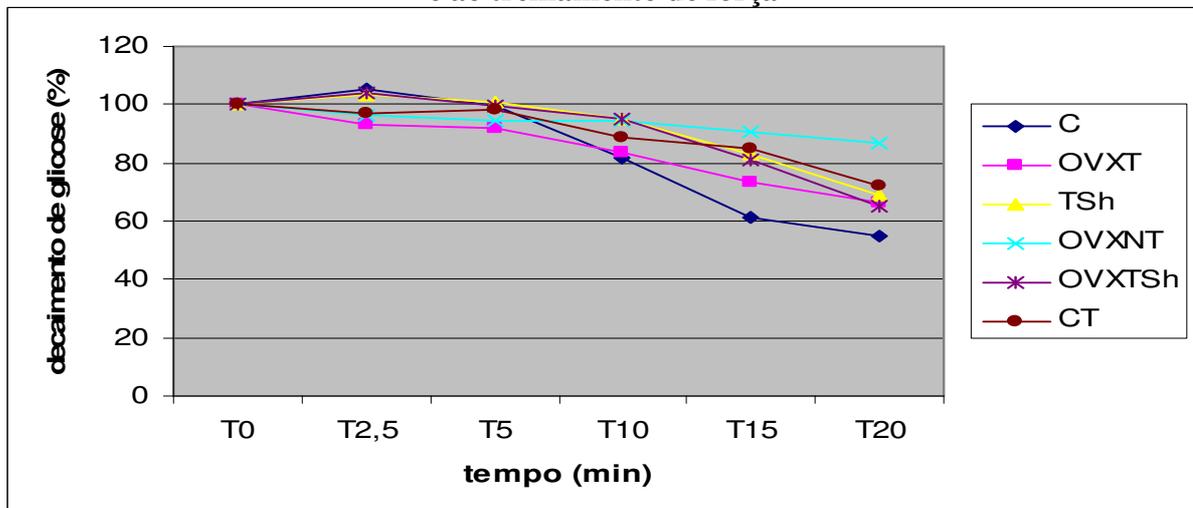
Valores de B: C= 0,143525; OVX= 0,17223; OVXNSd= 0,02257; NSd= 0,08775.

### KITT treinamento associado ao decanoato de nandrolona



Valores de B: C= 0,143525; CN= 0,08775; CT= 0,24336; TN= 0,03535

### KITT ovariectomia associada ao decanoato de nandrolona e ao treinamento de força



Valores de B: C= 0,143525; OVXT= 0,08245 TSh= 0,08490; OVXNT= 0,03535; OVXTSh= 0,08490; CT=0,24336.