

RODRIGO OTÁVIO DOS SANTOS

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS E CRONOTRÓPICAS CARDÍACAS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO DE ESTEROIDE ANABÓLICO ANDROGÊNICO ASSOCIADO
AO TREINAMENTO FÍSICO**

UBERABA, MG

2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Rodrigo Otávio dos Santos

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS E CRONOTRÓPICAS CARDÍACAS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO DE ESTEROIDE ANABÓLICO ANDROGÊNICO ASSOCIADO
AO TREINAMENTO FÍSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração “Esporte e Exercício” (Linha de pesquisa: Aspectos Biodinâmicos e Metabólicos do Exercício Físico e Esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Octávio Barbosa Neto.

UBERABA, MG

2013

Rodrigo Otávio dos Santos

**ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS E CRONOTRÓPICAS CARDÍACAS APÓS A
ADMINISTRAÇÃO DE ESTEROIDE ANABÓLICO ANDROGÊNICO ASSOCIADO
AO TREINAMENTO FÍSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração “Esporte e Exercício” (Linha de pesquisa: Aspectos Biodinâmicos e Metabólicos do Exercício Físico e Esporte), da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Aprovada em: 22 de Agosto de 2013

Banca Examinadora

Dr. Octávio Barbosa Neto - Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Guilherme Gularte de Agostini
Universidade Federal de Uberlândia /UFU

Dr. Gustavo Ribeiro da Mota
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

Santos, Rodrigo Otávio dos
S238a Alterações autonômicas e cronotrópicas cardíacas após a
administração de esteróide anabólico androgênico associado ao
treinamento físico / Rodrigo Otávio dos Santos. -- 2014.
69 f. : il., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) -- Universidade
Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2013
Orientador: Prof. Dr. Octávio Barbosa Neto

1. Frequência cardíaca. 2. Contração miocárdica. 3. Esteróides
anabólicos. 4. Esforço físico. I. Barbosa Neto, Octávio. II. Univer-
sidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 612.176

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dedico este trabalho aos meus pais, que mesmo com toda sua simplicidade e falta de formação acadêmica me ensinaram o que é ter ética, respeito e humildade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, pelo dom da vida, por me dar sempre boas oportunidades de escolha e ser rodeado de boas pessoas.

Ao Prof. Dr. Octávio Barbosa Neto, que me acolheu aqui em 2011, ainda como aluno especial, me deu oportunidade e acreditou em meu trabalho, pela enorme paciência, dedicação pelo exercício da profissão, e por incansáveis conselhos dele à minha pessoa; certamente nossos professores são nossa motivação.

Ao Prof. Dr. Valdo José Dias da Silva, uma pessoa muito simples e humilde, que gentilmente nos cedeu o Laboratório de Fisiologia, as receitas para compra dos esteroides anabolizantes, como também todos os materiais necessários à realização das cirurgias e registros dos animais.

Ao Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva, foi ele a pessoa que me apresentou uma nova visão sobre o mundo acadêmico, a pesquisa, e despertou-me a vontade de aprofundar nos estudos; a ele devo todo respeito e gratidão.

Ao Prof. Gr. Gustavo Ribeiro da Mota e ao Prof. Dr. Guilherme Gularte de Agostini, por aceitarem a participação neste meu processo acadêmico, pela amizade, pela simplicidade dos dois, e pelo acréscimo em conhecimento que me proporcionaram; todo aluno quer ser um professor assim como vocês um dia.

Aos funcionários do ginásio poliesportivo da UFTM (Fumim), ao Leandro, Átila, Cida, Sr. Roberto, Ida e seus colegas de trabalho, pois sempre estavam dispostos a ajudar em nossos apertos durante as coletas de dados e treinamentos dos animais.

Aos colegas de laboratórios, aos técnicos que nos ajudam a concretizar tais empreendimentos; à Angélica, que me preparou todos os fármacos utilizados neste estudo, ao Lucas que me auxiliou com as cânulas, com os registros e pela amizade.

Ao meu amigo, Prof. Me. Thalles Ramos e Almeida (Tchó tchó), que realizou todas as cirurgias nos animais desta pesquisa.

Ao Prof. Esp. Mário Simim, pela colaboração na parte escrita, pela amizade e auxílio acadêmico constante.

Ao meu cunhado Lúcio, meu sobrinho Yuri e meu pai, que com certeza são os homens que tenho maior apreciação dentre todos os homens que conheço e convivo.

Às mulheres da minha vida: minha mãe, Dona Taninha; minha irmã Cláudia e minhas sobrinhas Paloma e Paola, que são e sempre serão preferenciais a mim, indiferente a qualquer situação. Essas são as mulheres que eu mais amo na vida.

Aos meus amigos, os que chamo de irmãos, colegas e parceiros de treinos, que graças a Deus são muitos, centenas, e espalhados pelo Brasil, se estou aqui hoje, se fiz minha graduação, meu mestrado e espero realizar meu doutorado em Educação Física, a “culpa” é completamente de vocês e do esporte que pratico com toda devoção e entusiasmo. Posso dizer com toda certeza, este conjunto de esporte e amizades é a minha bateria dia a dia.

Enfim, ao meu finado irmão Roberto, que se foi tão cedo, mas ainda habita minha mente e meu coração, esta conquista também é dele, pelos cuidados e carinho que teve como irmão mais velho comigo, por toda minha infância, adolescência e início de minha fase adulta, jamais o esquecerei.

A todos que me auxiliaram neste processo.

“Sucesso é o resultado da prática constante de fundamentos e ações vencedoras. Não há nada de milagroso no processo, nem sorte envolvida. Amadores aspiram, profissionais trabalham.”

Bill Russel

RESUMO

Este estudo objetivou avaliar o efeito do tratamento crônico com esteroides anabólicos androgênicos, associado ao treinamento físico no controle autonômico cardiovascular. Avaliou-se em repouso a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, efeito e tônus vagal e simpático, frequência intrínseca de marcapasso cardíaco, sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca, variabilidade da pressão arterial e massa cardíaca. Utilizamos ratos machos Wistar, pesando entre 400g e 500g, divididos em 6 grupos: controle (SC, N=10), sedentário veículo (SV, N=10), sedentário DECA (SD N=10), treinado controle (TC, N=10), treinado veículo (TV, N=10) e treinado DECA (TD N=10). Análises estatísticas com significância $p < 0,05$ e resultados expressos em média \pm epm. Os animais do grupo TD mostraram menor peso corpóreo comparados a SD, os grupos SC e SV não alteraram este parâmetro. Os grupos TC, TV e TD apresentaram redução da FC comparados a SC, SV e SD; mas sem alterações em nenhum parâmetro da PA. O efeito vagal e o tônus vagal atenuou em SD comparado aos demais grupos, o efeito simpático reduziu em SD e TD. O índice simpato-vagal mostrou acentuação entre SD, pareado a SC e SV, também vs TC, TV e TD, o grupo TD mostrou decréscimo comparado a SD, TC e TV. A frequência intrínseca de marcapasso cardíaco, apresentou elevação em SD, pareado a SC e SV; o grupo SV teve atenuação comparado a SC. O grupo TC evidenciou acentuação vs SV e atenuação vs SD; elevação entre TV vs SC, SV e TC, e o grupo TD apresentou decréscimo vs SD e TV. As respostas reflexas manifestaram decréscimo em SD comparados aos demais grupos. O intervalo de pulso se mostrou elevado em (TC, TV e TD) vs (SC, SV e SD), e os componentes vagais e simpáticos, absolutos e normalizados da variabilidade da frequência cardíaca, apresentaram-se reduzidos nos grupos treinados em comparação aos grupos sedentários. O componente LF da VPAD do grupo SD aumentou, se comparado aos grupos SC, TC e TV; o grupo TC mostrou redução em LF absoluto vs SC, SV e SD, também comparado a TV; os animais do grupo TD, mostraram elevação, se comparados a TC e TV, e decréscimo, se comparados aos grupos SV e SD. Este componente, analisado no domínio da frequência, mostrou elevação em SD, comparado aos grupos SC e SV; e de maneira semelhante ao seu valor absoluto, os grupos treinados (TC, TV e TD) apresentaram valores reduzidos vs SD, ainda TD se mostrou elevado comparado a TC e TV. Analisando a VPAS, houve diferença na variância entre SD e TC; a banda VLF também alterou-se entre estes dois grupos. Já o componente LF absoluto apresentou diferenças entre SD comparado a SC. O grupo TC evidenciou diferença comparado TC e SV, ou TC e SD, nos grupos SV e SD o componente LF absoluto se mostrou exacerbado ao grupo TC. O peso cardíaco relativo apresentou elevação entre grupo TD e SC, entre TV e SD, como também entre TD, comparados a SV, SD e TC. Os resultados sugerem que a administração de decanoato de nandrolona na dose de 5 mg/kg/semana provoca diminuição da atividade vagal e variações na autonomia cardiovascular. Porém o treinamento físico de natação concomitante a esta terapêutica preveniu tais disfunções.

Palavras-chave: Controle autonômico cardiovascular. Frequência intrínseca de marcapasso cardíaco. Esteroides anabólicos androgênicos. Treinamento físico.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effect of chronic treatment with anabolic androgenic steroids associated to exercise training in cardiovascular autonomic control. Its evaluated on resting, heart rate, systolic and diastolic, vagal and sympathetic tone and effect, intrinsic cardiac pacemaker, baroreflex sensitivity, heart rate variability, blood pressure variability and cardiac mass. We used male Wistar rats weighing between 400g and 500g were divided into 6 groups: control (SC, n = 10), sedentary vehicle (SV, N = 10), sedentary DECA (SD N = 10), trained control (TC, N = 10) trained vehicle (TV N = 10) and trained DECA (TD N = 10). Statistical analyzes with significance $p < 0.05$, and results expressed as mean \pm sem. The TD group animals showed lower body weight compared to SD, SV and SC groups had no change in this parameter. The groups TC, TV and TD decreased HR compared to SC, SV and SD, but no change of the BP. Vagal effect and vagal tone attenuated in SD compared to other groups in the study, the sympathetic effect was reduced in SD and TD. The sympathovagal index showed accentuation between SD and SC groups compared to SV, also vs TC, TV and TD, the TD group showed a decrease compared to SD, CT and TV. The intrinsic rate of cardiac pacemaker, showed an increase in SD, paired SC and SV, the SV group had attenuation compared to SC. The TC group showed accentuation and attenuation vs SV vs SD; elevation between TV vs SC, SV and TC, and TD group showed a decrease vs SD and TV. Reflex responses expressed decrease in SD compared to the other groups. The pulse interval was shown to be high in (TC, TV and TD) vs. (SC, SV and SD), and the components of heart rate variability, vagal and sympathetic, absolute and normalized, presented themselves reduced in the trained groups compared to sedentary groups. The LF component of DBPV, SD group increased, compared to the groups SC, TC and TV, the TC group showed a reduction in absolute LF vs SC, SV and SD, also compared to TV, the TD group animals showed elevation if compared to TC and TV, and a decrease when compared to the SV and SD groups. This component, analyzed in the frequency domain, showed a rise in SD, compared to SV and SC groups, and similarly to its absolute value, the trained groups (TC, TV and TD) showed reduced versus SD, TD has proved high compared to CT and TV. Analyzing SBPV, there were differences in variance between SD and TC; VLF band also changed between these two groups. Already the LF component showed absolute differences between SD compared to SC. The TC showed a group difference compared SV and TC, or TC and SD, SV and SD groups in the absolute LF component showed exacerbated the TC group. The relative heart weight showed an increase between group TD and SC, between TV and SD, as well as between TD, compared to SV, SD and TC. The results suggest that the administration of nandrolone decanoate at a dose of 5 mg / kg / week causes a decrease vagal activity and autonomic cardiovascular variations. However swimming physical training concomitant with this therapy prevented such dysfunctions.

Keywords: Cardiovascular autonomic control. Intrinsic rate of cardiac pacemaker. Anabolic androgenic steroids. Physical training.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATR	Atropina
DC	Débito cardíaco
DECA	Decanoato de nandrolona
DHEA	Dihidroepiandrosterona
EAA	Esteroides anabólicos androgênicos
FC	Frequência cardíaca
FEN	Fenilefrina
FIMC	Frequência intrínseca de marcapasso cardíaco
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hipertrofia cardíaca
HF	Componente de alta frequência absoluto
HFnu	Componente de alta frequência normalizado
HZ	Hertz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IP	Intervalo de pulso
ISV	Índice simpato-vagal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LF	Componente de baixa frequência absoluto
LFnu	Componente de baixa frequência normalizado
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
NPS	Nutriprussiato de sódio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PRP	Propranolol
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático

SNS	Sistema nervoso simpático
TF	Treinamento físico
TS	Tônus simpático
TV	Tônus vagal
VDF	Volume diastólico final
VFC	Variabilidade de frequência cardíaca
VLf	Componente de muito baixa frequência absoluto
VPA	Variabilidade da pressão arterial
VPAD	Variabilidade da pressão arterial diastólica
VPAS	Variabilidade da pressão arterial sistólica

LISTA DE FIGURAS

Figuras

1	Análise do peso corporal inicial.....	36
2	Análise do peso corporal final.....	37
3	Valores de peso inicial e final.....	38
4	Valores da frequência cardíaca de repouso.....	39
5	Valores da pressão arterial sistólica.....	40
6	Valores da pressão arterial diastólica.....	41
7	Valores da pressão arterial média.....	41
8	Análise do efeito vagal.....	42
9	Análise do tônus vagal.....	42
10	Análise do efeito simpático.....	43
11	Análise do tônus simpático.....	43
12	Análise do índice simpato-vagal.....	45
13	Valores da frequência intrínseca de marcapasso cardíaco.....	45
14	Valores do peso cardíaco absoluto.....	49
15	Valores do peso cardíaco relativo.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabelas

1	Divisão dos grupos experimentais.....	26
	Respostas taquicárdicas e bradicárdicas	
2	reflexas.....	45
	Valores dos componentes da VFC no domínio do tempo e da	
3	frequência.....	47
	Valores dos componentes da VPA no domínio do tempo e da	
4	frequência.....	48

LISTA DE QUADROS

Quadros

1	Etapas de realização da pesquisa.....	28
2	Protocolo de treinamento físico.....	29

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	16
1.1- Objetivos	24
1.1.1- Geral.....	24
1.1.2- Específicos	24
2- JUSTIFICATIVA	24
3- HIPÓTESE	26
4- MÉTODOS	27
4.1- Grupos experimentais	27
4.2- Administração do esteroide anabólico	28
4.3- Cronograma experimental.....	28
4.3.1- Adaptação ao meio líquido.....	29
4.3.2- Protocolo de treinamento físico.....	29
4.4- Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos em animais acordados	31
4.4.1- Técnica para implantação das cânulas e preparação para os registros	31
4.4.2- Fármacos utilizados durante os registros.....	32
4.4.3- Etapas da realização dos registros	33
4.4.4- Obtenção de valores basais da PAS, PAD, FC e variabilidade cardiovascular	33
4.4.5- Estudo da sensibilidade barorreflexa	34
4.4.6- Avaliação do tônus autonômico cardíaco e frequência intrínseca de marcapasso cardíaco	34
4.4.7- Estudo da variabilidade cardiovascular.....	34
4.5- Estudo da massa cardíaca.....	35
4.6- Análises Estatísticas	36
5- RESULTADOS	37
5.1- Peso corporal	37
5.2- Parâmetros hemodinâmicos.....	39
5.3- Modulação autonômica Cardiovascular	43
5.4- Sensibilidade barorreflexa	46
5.5- Variabilidade da FC após bloqueio farmacológico	46
5.6- Variabilidade da Pressão Arterial	48
5.7- Massa cardíaca	50

6- DISCUSSÃO	52
6.1- Características da amostra	52
6.2- Avaliação do peso corporal	52
6.3- Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos.....	53
6.4- Controle autonômico cardiovascular	55
6.5- Sensibilidade barorreflexa	57
6.6- Frequência intrínseca de marcapasso cardíaco	58
6.7- Massa cardíaca	59
7- CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
REFERÊNCIAS.....	62

1- INTRODUÇÃO

Esteroides são hormônios produzidos pelo córtex da glândula supra-adrenal ou pelas gônadas e sintetizados a partir do colesterol, aproximadamente 80% desta síntese é proveniente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), são eles os responsáveis pelas características sexuais, ou outras funções no organismo, como o controle metabólico. O principal hormônio andrógeno é a testosterona, este tem ação andrógena e anabólica, as propriedades andrógenas são responsáveis pelas características sexuais masculinas, engrossamento da voz, crescimento de pelos na face, nas axilas, no púbis e gera controle da libido; e seu anabolismo controla o crescimento dos ossos e da musculatura esquelética. TRABALHO COMPLETO. (Kicman, 2008).

A testosterona é secretada pelas células de Leydig dos testículos, é pertencente à classe dos hormônios sexuais masculinos, mas no sexo feminino é produzida em pequenas quantidades pelos ovários, e pode ser sintetizada pelo córtex da glândula suprarrenal em ambos os casos (Litwack, Schimidt, 1997)

Devido as propriedades anabólicas da testosterona, compostos sintéticos derivados de alterações moleculares de sua estrutura foram desenvolvidos com o intuito de utilização terapêutica, denominados esteroides anabólicos androgênicos (EAA) (Maior et al, 2012). Tais compostos são divididos em dois grupos: os derivados esterificados e os derivados alcalinizados. Os primeiros são representados pelo propionato de testosterona, enantato de testosterona e cipionato de testosterona, e são utilizados preferencialmente pela via intramuscular, permanecendo ativos por dias e semanas. O segundo grupo, é utilizado por via oral, sendo constituído pelo undecanoato de testosterona e mesterolona (Silva et al., 2010).

Os EAA são designados com intuito terapêutico para tratar pacientes com processos catabólicos manifestados em doenças, também em infecções crônicas, eunequismo (castração), impotência sexual (por insuficiência testicular), em cirurgias extensas, em pessoas portadoras do vírus da AIDS (diminuição da degradação do músculo e manutenção da massa muscular), carência hormonal de testosterona, desnutrição, anemia, puberdade masculina retardada, climatério, tratamento de angioedema hereditário, hipogonadismo e diminuição de dihidroepiandrosterona

(DHEA), que frequentemente se manifesta na população idosa; também utilizados em terapia para ganho de peso, após trauma grave ou infecção contínua. (Silva et al., 2010).

Ryan (1981), descreveu em seus estudos que, durante a Segunda Guerra Mundial os EAA foram amplamente utilizados, para restaurar o balanço positivo de nitrogênio em vítimas desnutridas e submetidas a jejum forçado; porém a partir dos anos 70, foi ampliada a utilização destes hormônios, e houve um crescente interesse ao desenvolvimento de estudos com os EAA que tivessem foco voltado à manutenção e ao restabelecimento da força muscular em indivíduos jovens ou idosos (Simonson et al., 1974).

Pela alta capacidade de anabolismo, proveniente do uso dos EAA, logo se tornou exponencialmente aumentado o uso indiscriminado destes hormônios para maximização de resultados, em atletas de alto desempenho (Silva et al., 2010), ou somente para ganhos estéticos de maneira mais rápida, em atletas recreacionais (Maior et al., 2012).

Os EAA têm respostas em diferentes órgãos, e variações de acordo com enzimas e receptores específicos locais, mas sua utilização crônica em doses supra fisiológicas, pode gerar consequências, como resistência à insulina, desordens hepáticas, acne, ginecomastia, intolerância à glicose, e ainda supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (Hartgens; Kuipers, 2004). A supradosagem causa também, euforia, irritabilidade, hiperatividade, mudanças na libido e psicose, que têm sido mostradas na literatura como consequências atribuídas à saúde mental (Martínez-Sanchis et al., 1998; Lindqvist et al., 2002).

Adicionalmente, vários estudos vêm elucidando uma grande associação do uso abusivo de EAA com alterações e/ou adaptações no sistema cardiovascular, tais como, hipertrofia do ventrículo esquerdo, prejuízo no fluxo coronariano e perfusão miocárdica, estímulo do sistema nervoso simpático (SNS), prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio; com consequente associação à doenças, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e aterosclerose (Tagarakis et al., 2000; Urhausen et al., 2004, Pereira-Junior et al., 2006; Maior et al. 2012).

Hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca (IC), fibrilação ventricular, trombooses, eritropoiese, perfil das lipoproteínas alterado e morte cardíaca súbita também são relatados bibliograficamente como desordens cardiovasculares (Nieminen et al., 1996; Sullivan et al., 1998; Thiblin et al., 2000).

Entretanto, outros efeitos, como complexidades cardiovasculares e modulações celulares alteradas pelo uso dos EAA não são completamente esclarecidas, havendo pareceres que ainda podem existir maiores riscos. Este fato pode ser justificado, pois estudos mais recentes ainda referem um foco maior ao esclarecimento dos efeitos cardiovasculares em usuários de EAA (Silva et al., 2010).

Fineschi et al. (2001) avaliou jovens fisiculturistas em seu estudo, onde relatou que a combinação do treinamento físico de força de alta intensidade e o uso de EAA é um pré-disposto à injúrias no miocárdio, e subsequente morte súbita nestes jovens, reforçando a hipótese dos malefícios cardiovasculares a estes usuários. Entretanto, as adaptações cardiovasculares frente ao exercício, e as mudanças fisiológicas no miocárdio, apesar de parecerem semelhantes, diferem-se de condições patológicas, geralmente associadas com morte cardíaca súbita em atletas (Parssinen; Seppala, 2002).

Em avaliações de atletas de elite de levantamento de peso, feitas nos estudos de Dickerman et al. (1998), foi verificado que estes usuários de EAA tiveram uma maior hipertrofia da parede ventricular esquerda do que os atletas que não faziam uso destas substâncias; também foi diagnosticado neste estudo uma mudança no volume diastólico final (VDF), e o tempo de relaxamento isovolumétrico. De Piccoli et al. (1991); e Urhausen et al. (2004), relacionam igualmente o uso de EAA como influência sobre a resposta hipertrófica do ventrículo esquerdo.

Contudo, há diferenciações nas adaptações cardiovasculares frente a diferentes intensidades e tipos de exercício físico; e de maneira antagônica aos estudos supracitados, a realização do exercício físico aeróbio de maneira crônica, do modo a caracterizá-lo como treinamento físico (TF), é capaz de causar adaptações benéficas no sistema cardiovascular, vários efeitos são gerados, tanto em repouso como durante o exercício; a frequência cardíaca (FC) é um dos principais parâmetros cardiovasculares a sofrer tais adaptações ao TF, como também a pressão arterial (PA) (Negrão et al., 1992; Brum, 1995; Kalil, 1997).

No que se refere à FC, o treinamento físico aeróbio leva à bradicardia de repouso (Negrão et al., 1992), com o aumento da atividade parassimpática, e/ou ligeiro decréscimo da atividade simpática (De Angelis, et al., 2004), como também diminuição na frequência intrínseca de marcapasso cardíaco (FIMC) (Stein et al., 2002, Negrão et al., 1992), essa adaptação é observada tanto em estudos com animais (Negrão et al., 1992) como em humanos (Katona et al., 1982). Estas

alterações são mais efetivas quando o TF é realizado em intensidades baixas e moderadas (50-70% do VO_2 máx.), fatos já comprovados em estudos com ratos (Medeiros et al., 2000).

Ao longo de mais de duas décadas, já foi demonstrado também que o TF é notavelmente uma conduta não farmacológica eficaz no tratamento de doenças cardiovasculares crônicas, como a IC, melhorando substancialmente a tolerância ao exercício (Jorge et al., 2011). Benefícios estes, tão eficazes, que há algumas evidências que o TF reduz significativamente a mortalidade de pacientes que têm IC, pois reduz o grau de gravidade da doença; evento evidenciado por Davies et al. (2010), que em seu estudo, mostrou que pacientes com IC grau 2, tiveram uma acanhada, mas importante melhora no estado de saúde, com resultados estatisticamente significantes, provenientes do benefícios do TF.

Extremamente necessário elucidar benefícios do TF sobre a IC, pois é consensual que o “ponto final” comum da maioria das doenças cardiovasculares, precursor de mobilidades e mortalidades é esta doença (Campos et al., 2012). Em adição, este mesmo estudo demonstrou que o TF é um importante auxiliar na restauração do consumo de oxigênio pela mitocôndria animais com IC, pois ao submeter esta “classe” de animais ao treinamento em esteira com intensidade moderada; foi gerada uma importante contribuição no fortalecimento da proteína de controle de qualidade do citosol celular, que geralmente é afetada pela IC, reforçando a importância do TF como terapia coadjuvante ao controle desta enfermidade (Campos et al., 2012).

Outra causa bem comum às alterações cardiovasculares é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), geralmente igualmente associada à mobilidade, e até a mortalidade cardiovascular (Agarwal et al., 2012). Como no caso descrito acima, o TF é recomendado como terapia não farmacológica ao controle da HAS. Vários estudos já demonstraram uma redução da PA, levando a um controle crônico, prevenindo efeitos progressivos e maléficos da HAS através do TF, em pesquisas básicas ou em pesquisas aplicadas.

Recentemente foi demonstrado por Agarwal et al. (2012), que o TF realizado por seis semanas em animais hipertensos, reduz a PA aos níveis basais e amortiza a hipertrofia cardíaca, geralmente ocasionada pela HAS, neste mesmo estudo ainda é demonstrado que há uma manutenção destes benefícios cardiovasculares, mesmo havendo um período de destreino de até duas semanas. Chen et al. (1995), apontou

ainda, que uma única sessão de exercício gera modulações benéficas na regulação autonômica cardíaca; mostrando assim, os benefícios não só do TF, mas também melhoramentos provenientes de uma única sessão exercício físico em indivíduos hipertensos.

Todavia, estas implicações parecem estar sujeitas às condições estudadas, se repouso ou exercício, ou mesmo, da modalidade, e da intensidade do TF; considerando-se também que, em humanos ou animais, há estudos mostrando elevação, não alteração, ou até diminuição do tônus parassimpático (responsável pela bradicardia em repouso) após o TF, pois ainda não é consensual a condição ideal que leve a uma modulação ótima da regulação do nosso sistema cardiovascular. (Medeiros et al., 2000)

O controle cardiovascular da pressão arterial (PA) e da FC é realizado pelo sistema nervoso autônomo (SNA), composto por um sistema de vias aferentes que transportam sinais ao sistema nervoso central (SNC), que responde de forma reflexa aos órgãos-alvo. Três arcos reflexos estão envolvidos na modulação da atividade parassimpática, que gera respostas ao coração; e na atividade simpática, que gera respostas para o coração e vasos sanguíneos. A manutenção da PA, momento a momento é realizada pelos pressorreceptores arteriais, que são terminações nervosas livres e sensíveis às deformações da parede vascular, que além de regularem o controle reflexo autonômico, exercem o controle tônico da atividade simpática, inibindo-a; e da atividade parassimpática, estimulando-a. Os receptores cardiopulmonares são ativados por mudanças de pressão das câmaras cardíacas, induzindo principalmente respostas na modulação da FC e vasodilatação muscular esquelética, a resistência renal e o débito urinário. Os quimiorreceptores arteriais respondem a oscilações plasmáticas da pressão parcial de O₂ e CO₂, além do pH (De Angelis, et al., 2004).

O sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP) são os dois maiores componentes do SNA, a maioria dos órgãos recebe inervação desses sistemas, os quais costumam mediar ações antagônicas (Kirstein, Insel, 2004). O SNA influencia tônica e reflexamente o sistema cardiovascular, modificando o débito cardíaco (DC) pela alteração da força de contração das fibras miocárdicas e o ritmo da FC. Nos vasos sanguíneos modificam a contratilidade do músculo liso vascular, e assim, a resistência vascular periférica (De Angelis, et al.,

2004). Exposto aqui, a importância do SNA como mecanismo de controle da PA e da FC.

Para a realização de exercícios físicos, há uma participação de diversos sistemas, o que gera um determinado estado de estresse sobre o organismo. A reorganização destes sistemas é fundamental à realização de novos estímulos, de modo que o exercício físico se proceda com reduzidos riscos à saúde (Winsley et al., 2005; Coffey et al., 2004). O SNA responde ao exercício, e promove, dentre outros eventos, modificações no sistema cardiovascular, pois é o principal responsável pelas respostas cardíacas e vasomotoras exigidas durante esforço, atribuindo ao coração maior capacidade de bombeamento sanguíneo, e aos vasos, dilatação e constrição para redirecionamento de fluxo (Aubert, 2003; Fazan; Salgado, 2005) .

Estas condições são promovidas por alterações no sistema nervoso simpático (SNS) e no sistema nervoso parassimpático (SNP), que incide na inibição da modulação parassimpática e estimulação da atividade simpática (Mourot et al., 2004). Cessada a atividade, a situação se inverte, envolvendo reativação vagal seguida por redução simpática, gradativamente restabelecendo a homeostase (Goldberger et al., 2006).

Um bom funcionamento de todo este sistema fisiológico, em repouso ou em exercício físico, dito como natural, é oscilante momento a momento, pois nosso coração não funciona isoladamente, ou de maneira cadenciada como um cronômetro ou um metrônomo. Em um ritmo sinusal normal, o valor da FC é resultado da influência dinâmica de vários mecanismos fisiológicos; a atividade simpática e parassimpática, durante curtos períodos de tempo entre batimentos é reguladora da FC. Análises destas oscilações são importantes para a observação da integridade do SNA. Esta variação é denominada variabilidade da frequência cardíaca (VFC), ela é a medida do tempo transcorrido do ciclo cardíaco entre dois batimentos, ou duas ondas R consecutivas de um eletrocardiograma (intervalo R-R). Quanto maior a variabilidade temporal dos intervalos entre batimentos em sequência (R-R), maior a integridade, atuação e atividade do SNP (Cambri et al., 2008).

Aos parâmetros autonômicos cardiovasculares sucedidos do TF, Fronchetti et al., (2006) relata que uma boa aptidão física, proveniente do TF, gera o aumento da atividade vagal; corroborando com o autor supracitado, Brunetto et al., (2008) mostrou em seus estudos que há uma boa relação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) com alguns índices de aptidão aeróbia, mesmo em indivíduos

obesos, assim como, sua sensibilidade a efeitos do TF, com resultados benéficos. Sendo assim, pode-se dizer que a moderação entre a atividade simpática e parassimpática acometida sobre o coração, tem grande significado em diversas condições clínicas e funcionais, podendo ser determinante de manifestações cardiovasculares.

Existem várias técnicas diferentes para aferir a função autonômica cardiovascular, podemos citar dentre várias, o teste de função barorreflexa, registros eletromiográficos de fibras vasomotoras simpáticas, mensuração de catecolaminas circulantes, etc. (Porta, 2007)

A análise da VFC é um método utilizado para avaliar o comportamento autonômico. Ela fornece índices representativos da atuação dos ramos simpático e parassimpático do SNA sobre o coração, é uma ferramenta não invasiva, de procedimentos simples, de fácil aplicação, que pode ser empregada em estudos com humanos ou animais (Varderlei et al., 2008). Estes índices são obtidos em análises por métodos lineares, nos domínios do tempo e da frequência, e não-lineares, no domínio do caos (Mourot et al., 2004).

Cada intervalo entre batimentos, obtido o domínio do tempo, é nomeado intervalo RR, é avaliado durante determinado tempo e os índices são calculados, traduzindo as flutuações ao longo dos ciclos cardíacos. Em se tratando do domínio da frequência, a VFC sofre transformação em componentes oscilatórios fundamentais (Task Force, 1996) e, no domínio do caos, a análise procede-se por métodos não lineares, os quais possuem associação com o comportamento orgânico, que não obedece à linearidade (Godoy et al., 2005).

No domínio do tempo são calculados índices que refletem ambas atuações, parassimpática e simpática sobre a VFC (Kleiger et al., 1992). A análise espectral é um método baseado na transformação rápida de Fourier, que é uma técnica não paramétrica, ou na estimativa do modelo auto regressivo, uma técnica paramétrica. A transformação rápida de Fourier foi criada pelo barão francês Jean Baptiste J. Fourier, onde foi demonstrado que as oscilações dos sinais sinusoidais complexas poderiam ser decompostas em ondas simples e de amplitudes diferentes, fases e frequências descritas em *hertz* (HZ). Modelo este, obtido a partir de uma função matemática descrita por Fourier, denominada função de Fourier (Task Force, 1996).

Com a criação e desenvolvimento de um algoritmo para computador para proceder às análises de Fourier em sinais digitais, foi criada a transformação rápida

de Fourier (Fast Fourier Transform- FFT). A partir daí, foi plausível análises espectrais em sinais digitais computadorizados, captando-os e transformando-os, de modo a obter curvas espectrais que tenham propriedades para distinguir bandas de respostas de frequência (Task Force, 1996).

Os componentes obtidos pelas frequências espectrais são expressos em três principais componentes; um deles é mostrado como componente de frequências muito baixas (*very low frequency* – VLF), provavelmente relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, em princípios de termorregulação; o outro é descrito como LF (*low frequency*), ou baixa frequência, e mostra principalmente a modulação simpática do SNA, está relacionado principalmente à modulação autonômica do controle barorreflexo arterial; já o terceiro componente, o HF (*high frequency*), é decorrente de altas frequências de decomposições espectrais, é coincidente ao ritmo respiratório, expressa exclusivamente a atuação parassimpática ao nodo sinusal, que se revela pela arritmia sinusal respiratória. (Task Force, 1996; Malliani et al., 1991). Na maior parte dos casos, os resultados são comparáveis, independentemente da técnica aplicada. O componente de alta frequência (LF) é uma mistura da atuação simpática e parassimpática, pois não há um indicativo preciso de atividade simpática (Malliani et al., 1991).

1.1- OBJETIVOS

1.1.1- GERAL

Avaliar os efeitos do treinamento físico mediado pela natação, sobre as alterações cronotrópicas e autonômicas cardíacas, em ratos wistar submetidos à administração crônica de esteroide anabólico androgênico.

1.1.2- ESPECÍFICOS

Avaliar em ratos wistar as alterações decorrentes da administração crônica de esteroides anabólicos androgênicos, e os efeitos do treinamento físico sobre:

- Peso corpóreo;
- Níveis basais de frequência cardíaca e pressão arterial;
- Controle barorreflexo da frequência cardíaca e tônus autonômico cardíaco;
- Frequência intrínseca de marcapasso cardíaco e índice simpato-vagal;
- Modulação autonômica cardiovascular, através da variabilidade da frequência cardíaca, e da variabilidade da pressão arterial;
- Morfologia cardíaca.

2- JUSTIFICATIVA

Apesar de alguns investigadores terem evidenciado os efeitos do uso de esteroides sobre o sistema cardiovascular, até o momento, entretanto, não existe até onde sabemos, informações referentes a alterações diretas da administração crônica de EAA sobre a frequência intrínseca de marcapasso cardíaco (efeito cronotrópico), bem como os efeitos do treinamento físico aeróbio sobre estas possíveis alterações em modelos animais.

Estudos avaliando o potencial efeito do uso indiscriminado de EAA necessitam ser cada vez mais desenvolvidos, e principalmente divulgados à população e ao meio científico, para que os mesmos tenham total esclarecimento dos possíveis efeitos colaterais causados pelo uso destes recursos, reforçando o

aumentado risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e morte cardíaca súbita em seus usuários.

Portando, esta pesquisa experimental fornecerá dados de real valor, que poderão elucidar os mecanismos envolvidos nos efeitos do treinamento físico sobre o comportamento da pressão arterial, frequência cardíaca e seus determinantes autonômicos, bem como sobre a frequência intrínseca de marcapasso cardíaco, considerando a condição do usuário de EAA, e que pode ser otimizado pelo exercício físico de intensidade moderada.

3- HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo é de que a administração crônica de EAA em modelos animais desencadeará uma disfunção autonômica cardiovascular, bem como uma alteração na frequência intrínseca de marcapasso cardíaco. Em adição, propomos que o treinamento físico moderado poderá evitar tais disfunções.

4- MÉTODOS

4.1- GRUPOS EXPERIMENTAIS

Para realização do estudo proposto, foram utilizados 60 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, var. *albinus*) machos, com peso entre (400-500g), e idade dentre 48 a 52 semanas, procedentes da mesma linhagem do Biotério da disciplina de Fisiologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), onde foram mantidos em gaiolas coletivas (4 animais por gaiola - ZOOTECH 375) de polipropileno autoclavável 414 x 344 x 168 mm, com tampa (grade) em aço galvanizado, com separadores em aço inox, em temperatura ambiente de 22-23° C, umidade de 40-70% e foto período de 12 horas de claro e 12 horas de escuro, e tiveram livre acesso à água e alimento (Nuvilab CR1, Nuvital Nutrientes Ltda, Curitiba, PR). A divisão dos grupos experimentais que foram estudados é expressa na Tabela 1 e descrita abaixo.

Tabela 1- Divisão dos grupos experimentais

Grupos	Sedentários (n)	Treinados (n)
Controle	10	10
Veículo	10	10
Esteróide	10	10
Total	30	30

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 6 grupos experimentais de acordo com o tratamento que receberam: sedentários controles (SC, n=10), sedentários que receberam o esteroide anabólico (Deca-Durabolin[®], Organon; SD, n=10), sedentários que receberam o veículo oleoso (Óleo de Amendoim; SV, n=10); treinados controles (TC, n=10), treinados que receberam o esteroide anabólico (Deca-Durabolin[®], Organon; TD, n=10), treinados que receberam o veículo oleoso (Óleo de Amendoim, TV, n=10). Os animais do presente estudo foram pesados ao início da primeira semana de TF, e ao fim do protocolo de natação.

4.2- ADMINISTRAÇÃO DO ESTEROIDE ANABÓLICO

As doses de esteroide foram administradas uma vez por semana, com injeções intramusculares, em uma dose com a concentração de 5mg/Kg/semana, a partir da primeira semana do protocolo de treinamento; volumes iguais de veículo oleoso foram injetados nos animais dos grupos SV e TV, em dias semelhantes às aplicações dos esteroides. A dosagem de aplicação do EAA segue padrão do estudo recente de Pardi (2010). O tempo de administração das drogas foi equivalente ao período do TF dos animais. Todos os procedimentos experimentais empregados neste estudo foram de acordo com o Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, publicado pelo the US National Institutes of Health (NIH publication No. 85-23, revised 1996), pelo (CONCEA) Conselho Nacional de Pesquisa sobre o uso e cuidado dos animais de laboratório (Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009), e da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais- CEUA/UFTM sob protocolo de nº 202 de 04/11/2011.

4.3- CRONOGRAMA EXPERIMENTAL

Todo delineamento experimental é demonstrado no Quadro 1, exposto abaixo.

Quadro 1- Etapas da realização da pesquisa

Delineamento					
	Semana Pré	Semanas 1 e 2	Semanas 3 a 9	Semana 10	Semana 11
Grupos Sedentários	Início da manipulação, separação dos grupos e pesagem dos animais	Adaptação dos animais em meio aquoso	Colocação dos animais em meio aquoso,	Fim da colocação dos animais em meio aquoso	Pesagem final, realização da cirurgia e de todo processo de registros
Grupos Treinados	Início da manipulação, separação dos grupos e pesagem dos animais	Adaptação dos animais em meio aquoso	Treinamento físico iniciado de maneira progressiva,	Fim do Treinamento físico	Pesagem final, realização da cirurgia e de todo processo de registros

O delineamento experimental deu-se através de 11 semanas consecutivas, e por todo este período os animais foram manipulados de maneira semelhante, de modo a deixar os grupos com a maior homogeneidade possível, obedecendo as individualidades ou diferenças entre os grupos treinados e sedentários.

Ao início duas primeiras semanas, os animais foram pesados, posteriormente foi realizado o processo de adaptação dos animais ao meio líquido, da terceira à décima semana foram realizados os processos do treinamento de natação e de aplicação do hormônio ou solução oleosa, e na segunda-feira da décima primeira semana, os animais foram pesados novamente, foi efetivada a cirurgia para a implantação das cânulas venosa e arterial nos animais, bem como o procedimento de registro dos sinais de PA nos mesmos.

4.3.1- ADAPTAÇÃO AO MEIO LÍQUIDO

Previamente ao protocolo de treinamento físico, foi realizado um processo de adaptação ao meio líquido, este processo consistiu em deixar os animais em contato com a água em um tanque coletivo, com temperatura de $30\pm 2^{\circ}\text{C}$, por um período de duas semanas, cinco dias por semana, por 30 minutos, com a finalidade de reduzir o possível estresse dos animais frente à realização do exercício físico na água (Gobatto et al., 2001).

4.3.2- PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO

A realização do protocolo de treinamento físico segue a ordem mostrada no Quadro 2.

Quadro 2- Protocolo de treinamento físico

	SEMANAS							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Segunda-feira	10 min	60 min 1%	60 min 5%					
Terça-feira	20 min	60 min 2%	60 min 5%					
Quarta-feira	30 min	60 min 3%	60 min 5%					
Quinta-feira	40 min	60 min 4%	60 min 5%					
Sexta-feira	50 min	60 min 5%						

Nota: min= tempo de natação em minutos; % = percentual de sobrecarga do peso corpóreo

Adaptado de Medeiros et al., (2000)

Os animais do grupo treinado foram submetidos a sessões de TF mediado pela natação, em uma frequência de cinco vezes por semana, durante oito semanas consecutivas. O tempo de treinamento deu-se de maneira progressiva para adaptação dos animais quanto ao volume e carga de treinamento, para adaptação à intensidade.

A adaptação ao volume do TF foi realizada da seguinte maneira: no primeiro dia da primeira semana, os animais nadaram por 10 minutos, no segundo dia nadaram por 20 minutos, até que, no quinto dia de primeira semana de TF nadaram por 50 minutos contínuos; todos os dias da primeira semana nadaram sem sobrecarga alguma; já na segunda semana de TF ocorreu o processo de adaptação à intensidade.

A adaptação à intensidade do TF ocorreu de maneira semelhante à adaptação ao volume; quando os animais já estavam adaptados ao volume do TF, um incremento de carga foi colocado preso à cauda dos animais, esta sobrecarga começou com 1 % do valor do peso corpóreo do animal, até que na sexta-feira da mesma semana já realizaram suas sessões de natação com 5% de seu peso corpóreo atuado à sua cauda por um período de 60 minutos. Então, a partir da terceira semana, o TF segue-se homogêneo até a décima semana, com 60 minutos de duração e com sobrecarga de 5% do peso corpóreo de cada animal. Este

processo foi realizado em dois tanques medindo 100cm x 50cm x 60cm, contendo água aquecida em $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ a uma profundidade de 40cm, suficiente para evitar que os animais apoiassem a cauda no fundo do mesmo. Os animais dos grupos sedentários foram colocados no tanque de natação, com baixo volume de água, de maneira semelhante ao processo de adaptação dos animais dos grupos treinados, duas vezes por semana, e permanecidos lá por um período de 5 minutos para efetivar que possíveis alterações nos parâmetros cardiovasculares estudados nesta pesquisa, sejam devido ao efeito do treinamento físico, e não por uma possível alteração decorrente do estresse aquático crônico.

4.4- AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM ANIMAIS ACORDADOS

Após o término do protocolo da natação, todos os animais foram levados ao laboratório de fisiologia da UFTM, para realização do procedimento cirúrgico necessário à implantação das cânulas venosa e arterial, para posteriores aplicações dos fármacos e registros da FC e da PA descritos a seguir.

4.4.1- TÉCNICA PARA IMPLANTAÇÃO DAS CÂNULAS E PREPARAÇÃO PARA OS REGISTROS

Vinte e quatro horas após a última sessão de treinamento físico, todos os animais foram inicialmente anestesiados com tribromoetanol (Aldrich Chemical Co. Inc., Milwaukee, USA), em uma concentração de 250 mg/Kg *i.p.*; em seguida, os animais foram colocados em uma mesa cirúrgica em decúbito dorsal, foram feitas punções com uma pinça hemodinâmica, afim de estancar pequenas vênulas antes da realizar o corte cirúrgico. Posteriormente foi feito um pequeno corte, de aproximadamente 15 mm na região pélvica dos animais, o tecido subcutâneo foi então divulsionado até que, a artéria e a veia femoral esquerda se tornassem aparentes.

Após este procedimento, cateteres de polietileno (PE-10) fundido a uma extensão de (PE-50, Clay Adams Brand, Polyethylene Tubing, Becton Dickinson, Sparks), preenchidos com uma mistura de solução salina e heparina, foram introduzidos na artéria femoral esquerda, para registro direto da PA, e veia femoral esquerda, para infusão dos fármacos utilizados neste estudo. Posteriormente, foi realizada uma tricotomia na região dorsal dos animais, próximo à cabeça, e os cateteres foram exteriorizados, e foi procedida uma sutura com fios de nylon (4.0) nos dois cortes. Procedimento este necessário, devido o registro ser realizado com os animais acordados.

Imediatamente após o procedimento cirúrgico, todos os animais receberam via subcutânea, 2 mg/Kg do analgésico Butorphanol, seguido por uma frequência de administração a cada 4h até o período de 8 horas que antecederam os registros. Os animais foram alojados em caixas individuais para recuperação pós-operatório.

4.4.2- FÁRMACOS UTILIZADOS DURANTE OS REGISTROS

Para análises de comportamento do controle autonômico da FC e da FIMC *in vivo*, existem diversos métodos, de maneira que se consegue bloquear os ramos simpático ou parassimpático, de forma separada ou conjunta, e quantizar a manutenção da FC ou da FIMC, através da utilização de fármacos que antagonizam a ação de neurotransmissores naturais.

Em nosso estudo utilizamos-nos da atropina (ATR), que é um antagonista muscarínico, que impede a ação da acetilcolina, provocando um aumento da FC; utilizamos também o propranolol (PRP), fármaco antagonista β -adrenérgico, que reduz a FC, provocando ação inversa à da atropina, um declínio da FC. (Antunes et al., 2005)

Para os testes de sensibilidade barorreflexa, foi utilizada a fenilefrina (FEN), um agonista de receptor α 1-adrenérgico e potente vasoconstrictor arterial, que em uma situação fisiológica normal, reflexamente leva a um decréscimo da FC pela ativação do nervo vago, afim de reestabelecer o controle da PA; e o nitroprussiato de sódio (NPS), um poderoso vasodilatador misto não dependente do endotélio, que causa um acréscimo na FC de maneira reflexa, de modo a restaurar o balanço positivo da PA. (Antunes et al., 2005)

4.4.3- ETAPAS DA REALIZAÇÃO DOS REGISTROS

Os registros foram realizados 24 horas após o processo cirúrgico dos animais, de maneira contínua, com intervalos de aplicações entre os fármacos, detalhados por etapas na próxima sessão e descritos a seguir.

1ª Etapa. Foram realizados registros contínuos da PA pulsátil por 30 minutos para obtenção dos valores basais da PAS, PAD, FC e variabilidade cardiovascular.

2º Etapa. Foram realizados registros da PA pulsátil por 23 minutos sob o efeito da aplicação endovenosa de FEN e NPS para verificação do controle da sensibilidade barorreflexa.

3ª Etapa. Foram realizados registros da PA pulsátil por 33 minutos sob o efeito da aplicação endovenosa de ATR e PRP para avaliação do tônus autonômico cardíaco e frequência intrínseca de marcapasso cardíaco.

4.4.4- OBTENÇÃO DE VALORES BASAIS DA PAS, PAD, FC E VARIABILIDADE CARDIOVASCULAR

Após 24 horas de recuperação cirúrgica, foi realizada a primeira etapa dos registros; onde o cateter arterial foi conectado a um transdutor de PA e a um amplificador de sinais (Model 8805A, Hewlett-Packard, USA), onde o sinal é convertido por placa análogo-digital (com frequência de amostragem - 1000Hz), posteriormente transferido a um sistema computadorizado de aquisição de dados (Aqdados, Lynx Tec. Eletron. SA, São Paulo, Brasil), e posteriormente armazenado em computador. Os animais permaneceram em uma sala com ambiente silencioso por um período de adaptação de 15 minutos, e em seguida foram realizados registros contínuos da PA pulsátil por um período de 30 minutos, para obtenção dos valores basais da PAS, PAD, FC e da variabilidade cardiovascular.

4.4.5- ESTUDO DA SENSIBILIDADE BARORREFLEXA

A segunda etapa do registro foi realizada continuamente ao término do protocolo de registro basal da PA e FC; o teste da sensibilidade barorreflexa cardíaca foi realizado em todos os animais por meio da avaliação das respostas bradicárdicas e taquicárdicas reflexas, geradas por elevações e reduções da PA, induzidas pela administração endovenosa de doses alternadas e aleatórias de fenilefrina (FEN, 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e 4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) e nitropussiato de sódio (NPS, 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e 16 $\mu\text{g}/\text{Kg}$). Um intervalo de 5 minutos entre as doses foi dado para que a PA retornasse aos valores basais. As magnitudes da bradicardia e taquicardia reflexa induzidas, respectivamente pelas respostas pressóricas da FEN ou depressora do NPS, foram calculadas por meio da quantificação das variações da pressão arterial média (PAM) com as respostas da FC reflexamente induzidas.

4.4.6- AVALIAÇÃO DO TÔNUS AUTONÔMICO CARDÍACO E FREQUÊNCIA INTRÍNSECA DE MARCAPASSO CARDÍACO

Interruptamente após o protocolo de avaliação da sensibilidade barorreflexa cardíaca, foi realizada a terceira etapa do registro, onde o sulfato de atropina (ATR, 4 mg/Kg), foi administrado por via intravenosa para o bloqueio da ação parassimpática sobre o coração. Quinze minutos depois, cloridrato de propanolol (PRP, 5 mg/Kg), foi administrado afim de bloquear o sistema simpático, e um registro de mais 15 minutos foi executado. Em metade dos animais, para cada grupo experimental, a ordem de bloqueio autonômico foi invertida. Tal procedimento permite a quantificação do tônus simpático (TS) e tônus vagal (TV) cardíaco, bem como a frequência intrínseca de marcapasso cardíaco (FIMC) e o índice simpato-vagal (ISV).

4.4.7- ESTUDO DA VARIABILIDADE CARDIOVASCULAR

O sinal da PA, continuamente registrado ao longo do protocolo, foi processado por software (PRE 24), de modo a gerar séries temporais batimento-a-batimento de intervalo de pulso (IP), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). A variância dos valores de IP, PAS e PAD dentro do período basal foi tomada como um índice de variabilidade no domínio do tempo.

A variabilidade do IP, PAS e PAD foi também avaliada no domínio da frequência, empregando-se o método de análise espectral autoregressivo (Task Force, 1996). Séries temporais de IP, PAS e PAD, coletadas durante os 30 minutos basais, foram divididas em segmentos seriados de 300 batimentos, sendo que todo segmento sucessivo sobrepos-se em 50% (100 batimentos) no segmento anterior (método de Welch). Usando segmentos estacionários das séries temporais, parâmetros autoregressivos foram estimados através do método de Levinson-Durbin e a ordem do modelo foi escolhida de acordo com o critério de Akaike. Em seguida, sobre cada segmento estacionário individual de 300 batimentos, a decomposição espectral foi realizada mediante uso do software (LA24). Este procedimento permitiu quantificar automaticamente a frequência central e a potência de cada componente espectral relevante em unidades absolutas, bem como em unidades normalizadas.

O procedimento de normalização, aplicado apenas à variabilidade do IP, foi realizado pela divisão da potência do componente de baixa frequência (low frequency – LF; 0,20-0,80 Hz) ou de alta frequência (high frequency – HF; 0,80 – 3,00 Hz) pela potência espectral total, da qual se subtrai a potência da banda de muito baixa frequência (very low frequency – VLF, 0,01-0,20 Hz), multiplicando-se o resultado por 100 (Task Force, 1996). Os parâmetros espectrais obtidos para cada segmento estacionário individual de 300 batimentos foram medidos, e valores médios resultantes para os 30 minutos basais foram coletados para cada animal.

4.5- ESTUDO DA MASSA CARDÍACA

Após a realização dos protocolos experimentais, todos os animais foram anestesiados com tribromoetanol (Aldrich Chemical Co. Inc., Milwaukee, USA), em uma concentração de 250 mg/Kg i.p.; e posteriormente eutanaziados com cloreto de potássio. Imediatamente após a eutanásia, o coração foi excisado. Para o estudo da massa cardíaca, todos os animais tiveram seus corações pesados para o cálculo da razão peso do coração inteiro/peso corporal, para estimar a ocorrência de hipertrofia cardíaca.

4.6- ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os parâmetros hemodinâmicos, autonômicos, peso cardíaco, absoluto e relativo, foram comparados entre todos os grupos utilizando-se o teste de análise de variância de dois fatores seguida pelo teste post-hoc de *Tukey*. Os dados referentes ao peso corpóreo antes e após o período de treinamento físico em todos os grupos de animais experimentais também foram comparados através do teste de análise de variância de dois fatores para medidas repetidas, seguido pelo post-hoc de *Tukey* de acordo com presença ou não de normalidade de distribuição e/ou homogeneidade da variância. Todos os parâmetros avaliados foram expressos como média \pm erro padrão da média (\pm epm). A diferença entre os parâmetros foi considerada significativa quando $P \leq 0,05$. As análises foram conduzidas utilizando-se o software SigmaStat 2.03 (Jandel Scientific Software; SPSS, Chicago, IL).

5- RESULTADOS

5.1- PESO CORPORAL

Analisando os dados obtidos em nosso estudo, podemos observar que ao início do protocolo experimental todos os animais utilizados nessa pesquisa não apresentaram diferenças significativas quanto ao peso corporal (Figura 1). Por outro lado, após 11 semanas, os animais do grupo que foram administrados com DECA e realizaram o protocolo de treinamento físico, apresentaram menor ganho de peso corporal ($429,2 \pm 9,4$ g) quando comparados ao grupo SC ($472,2 \pm 10,4$ g; $p < 0,05$) e TC ($463,5 \pm 6,1$ g; $p < 0,05$) (Figura 2)

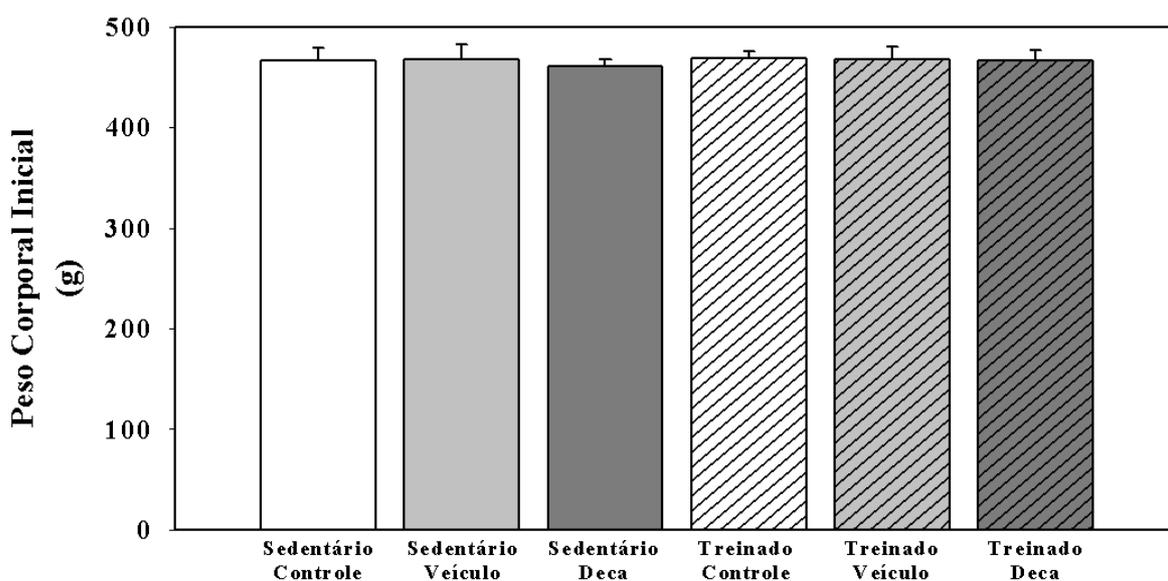


FIGURA 1- Valores de média (\pm EPM) do peso corporal inicial dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

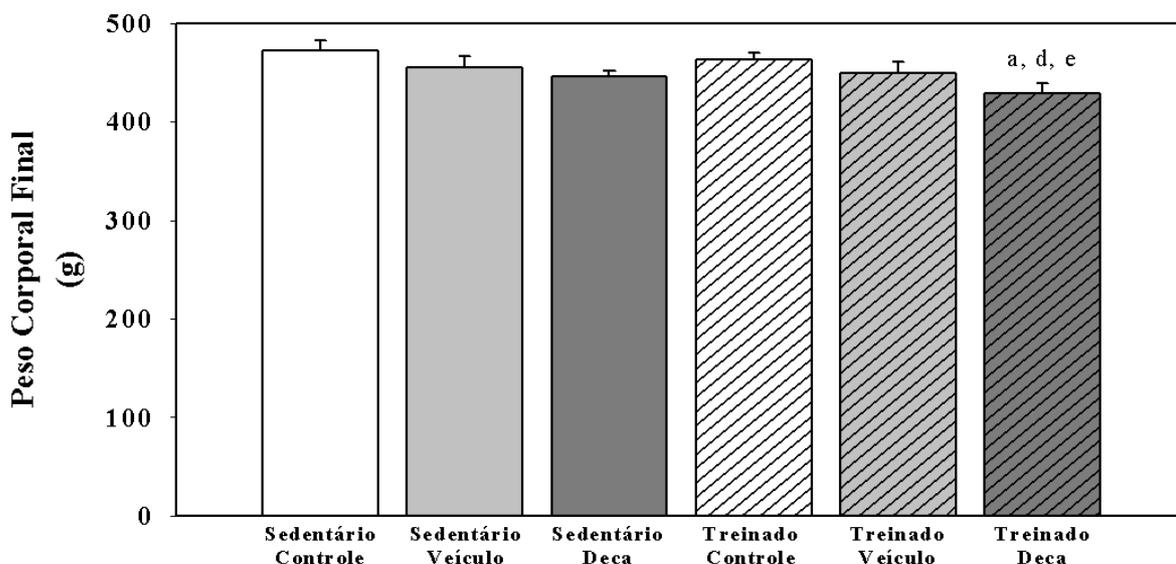


FIGURA 2- Valores de média (\pm EPM) do peso corporal final dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

^a $p < 0,05$ vs. SC; ^d $p < 0,05$ vs. TC; ^e $p < 0,05$ vs. TV

Ao compararmos ainda, o peso corporal, de um mesmo grupo ao início dos procedimentos e ao final do mesmo (Figura 3), podemos observar que apenas dois, dos seis grupos estudados (SC e SV), não apresentaram diferenças em seu peso corporal ao início e ao término dos procedimentos laboratoriais, já os demais mostraram resultados significativos, sendo SD ($461,3 \pm 6,2$ vs $445,71 \pm 6$; $p < 0,05$), TC ($469,3 \pm 6,5$ vs $463,5 \pm 6,1$; $p < 0,05$), TV ($468,1 \pm 11,7$ vs $461,8 \pm 11,6$; $p < 0,05$) e TD ($467,2 \pm 9,98$ vs $429,2 \pm 9,4$; $p < 0,05$).

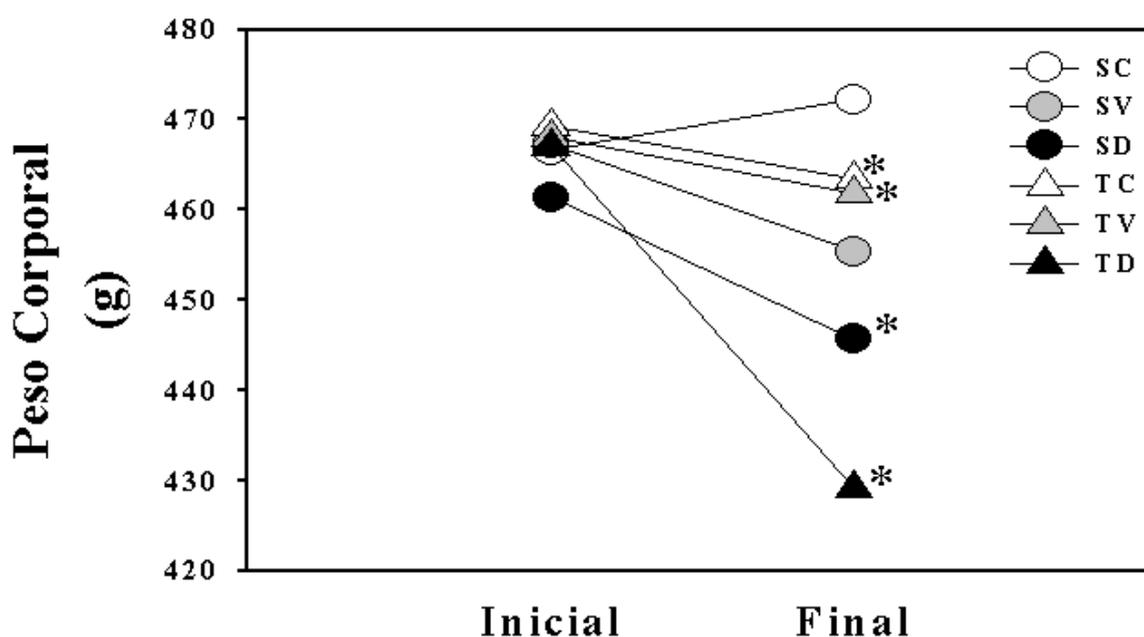


FIGURA 3- Valores de média (\pm EPM) do peso corporal inicial e peso final dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

$p < 0,05$ vs. peso inicial

5.2- PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Avaliando-se a FC (Figura 4), pode-se verificar diferenças significativas entre os grupos SC ($495,73 \pm 22,21$ bpm) e TC ($414,87 \pm 10,93$ bpm; $p=0,003$), como também em comparação com o grupo TD ($421,62 \pm 13,81$ bpm; $p=0,011$), e o grupo TV ($411,11 \pm 33,98$; $p < 0,05$), onde os grupos treinados tiveram uma redução da FC quando comparados aos grupos sedentários sem aplicação de óleo ou anabolizante.

Os animais sedentários que receberam doses semanais de EAA apresentaram uma taquicardia em repouso, mostrando diferenças entre os grupos SD ($520,92 \pm 11,38$ bpm) e TC ($414,87 \pm 10,93$ bpm; $p < 0,001$), também quando comparados com o grupo TD ($421,62 \pm 13,81$ bpm; $p=0,001$), e o grupo TV ($411,11 \pm 33,98$; $p=0,002$).

Diferenças encontradas entre os grupos sedentários que receberam o óleo e demais grupos treinados; SV ($506,52 \pm 25,99$ bpm) e TC ($414,87 \pm 10,93$ bpm; $p=0,004$), entre SV e TD ($421,62 \pm 13,81$ bpm; ($p=0,011$) e SV e TV ($411,11 \pm 33,98$; ($p=0,039$); o que nos leva a observar que o TF reduz a FC, causando bradicardia em repouso nestes animais estudados.

Os grupos que realizaram o treinamento físico não apresentaram diferenças significativas, como também os grupos sedentários, quando realizadas as análises entre eles, fortalecendo uma de nossas hipóteses, onde sugerimos a acentuação da FC pelo uso dos EAA e uma atenuação proveniente do TF moderado.

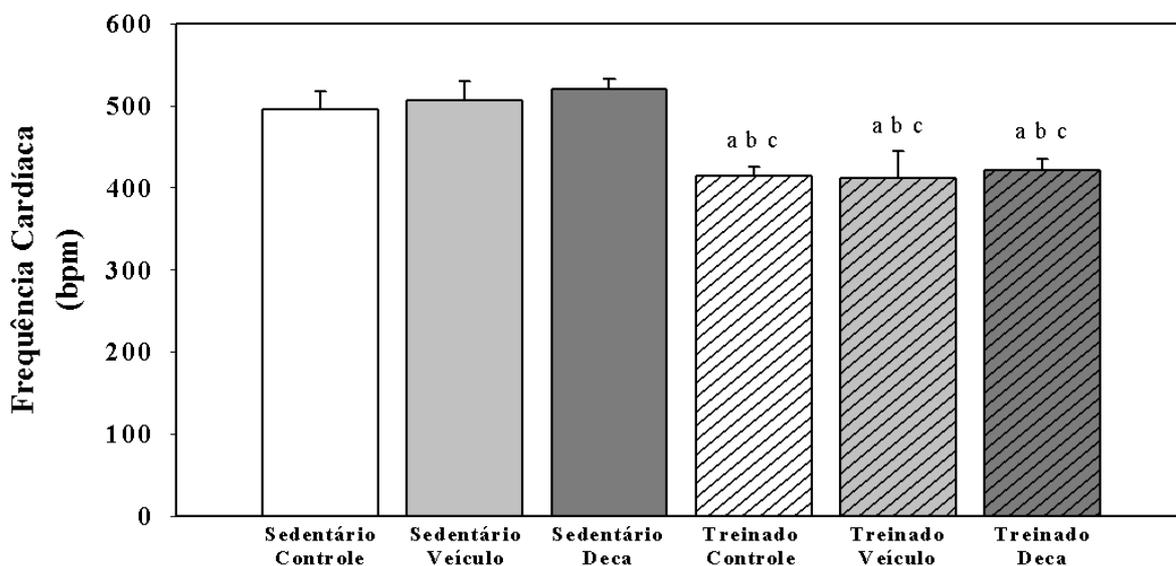


FIGURA 4. Valores de média (\pm EPM) da FC dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).
^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD

A figura 5 nos mostra análises dos resultados referentes aos valores basais da PAS, evidenciando que não houve diferenças entre os grupos estudados, onde o maior valor encontrado foi no grupo TC ($100,97 \pm 2,18$ mmHg) e o menor valor em SD ($93,89 \pm 2,57$ mmHg).

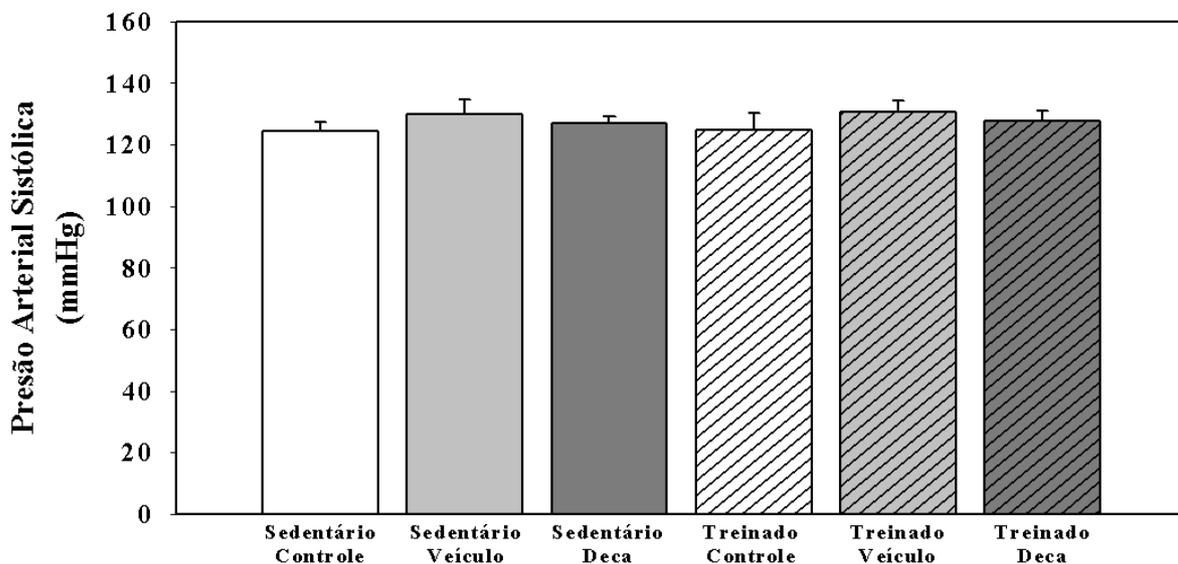


FIGURA 5. Valores de média (\pm EPM) da PAS dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

Resultado semelhante foi encontrado na PAD, onde também não houve diferenças significativas entre os grupos deste estudo, mostrado na figura 6. Análogo aos resultados supracitados a PAM igualmente não se manifestou alterada em nenhum dos grupos. (Figura 7).

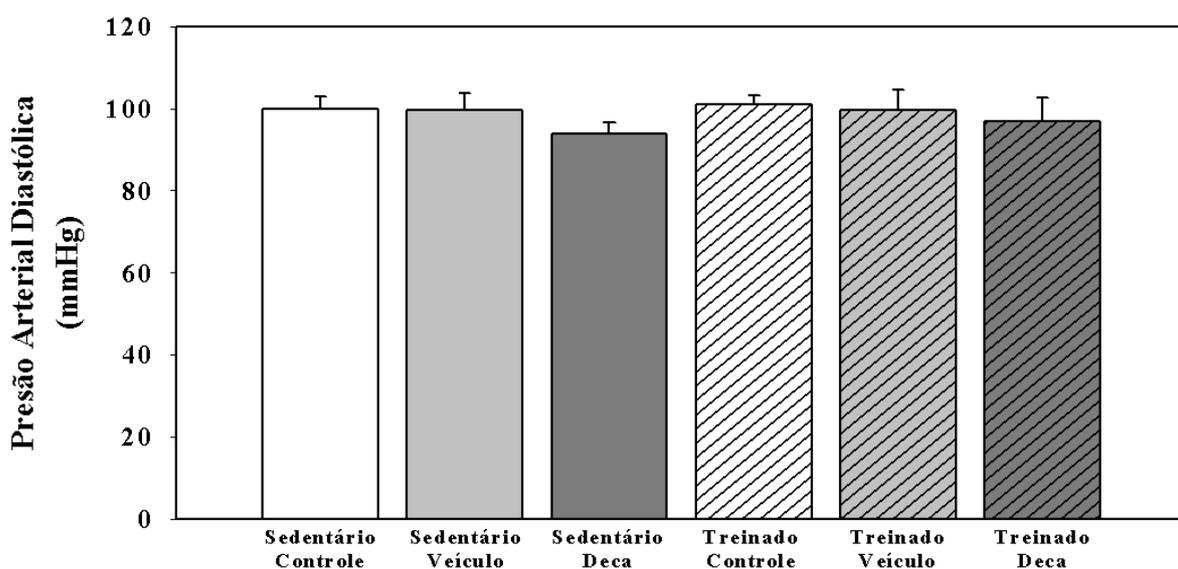


FIGURA 6. Valores de média (\pm EPM) da PAD dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

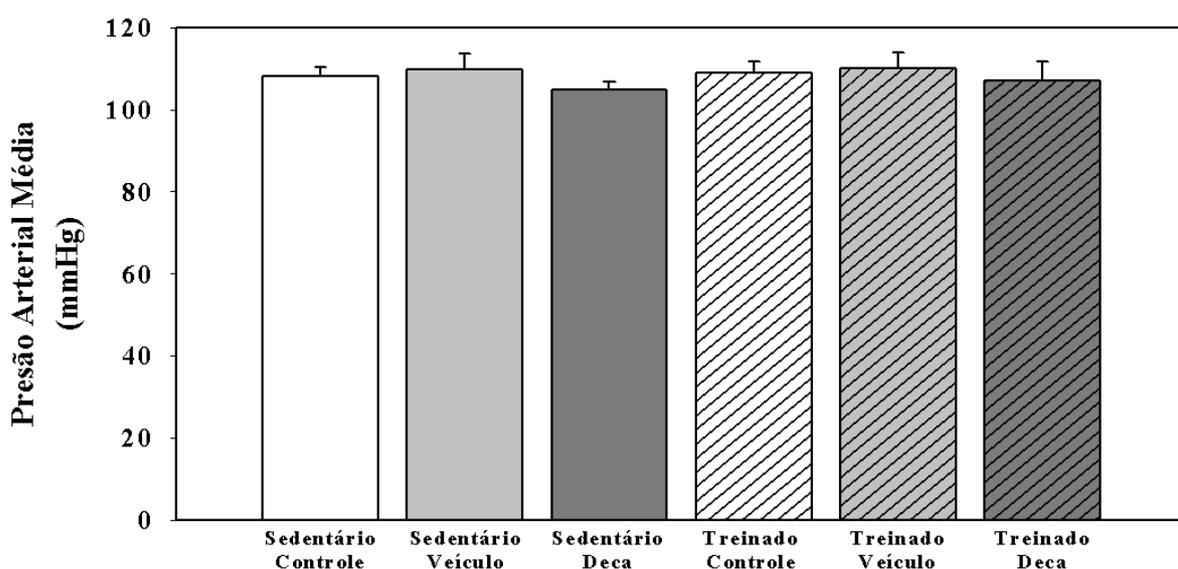


FIGURA 7. Valores de média (\pm EPM) da PAM dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

5.3- MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDIOVASCULAR

O efeito vagal se mostrou atenuado no grupo SD quando comparado a todos os demais grupos do estudo.

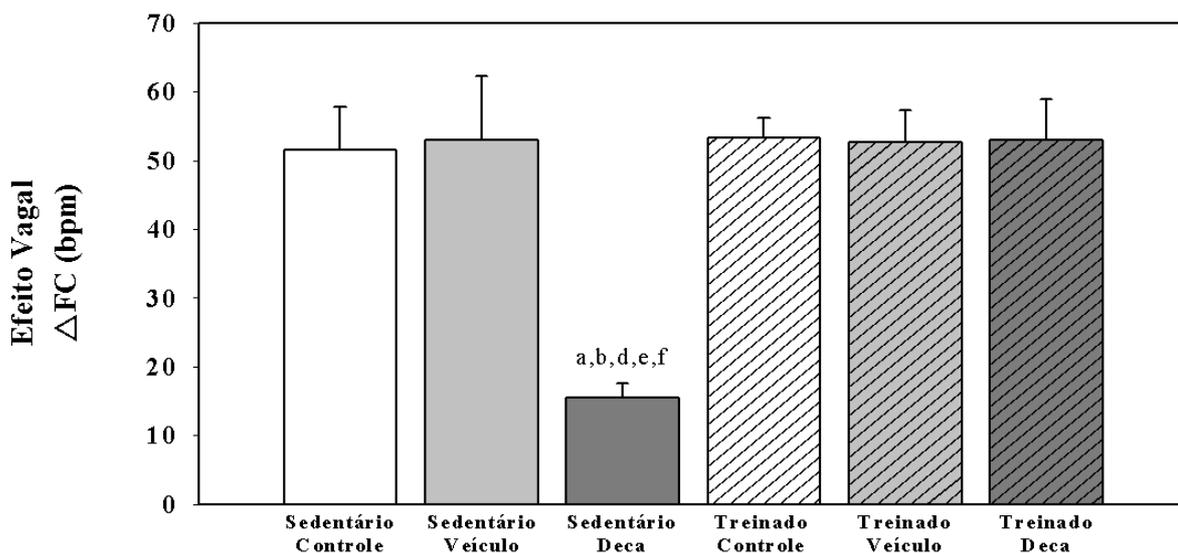


FIGURA 8. Valores de média (\pm EPM) do Efeito Vagal dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD)
^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^d $p < 0,05$ vs. TC; ^e $p < 0,05$ vs. TV; ^f $p < 0,05$ vs. TD

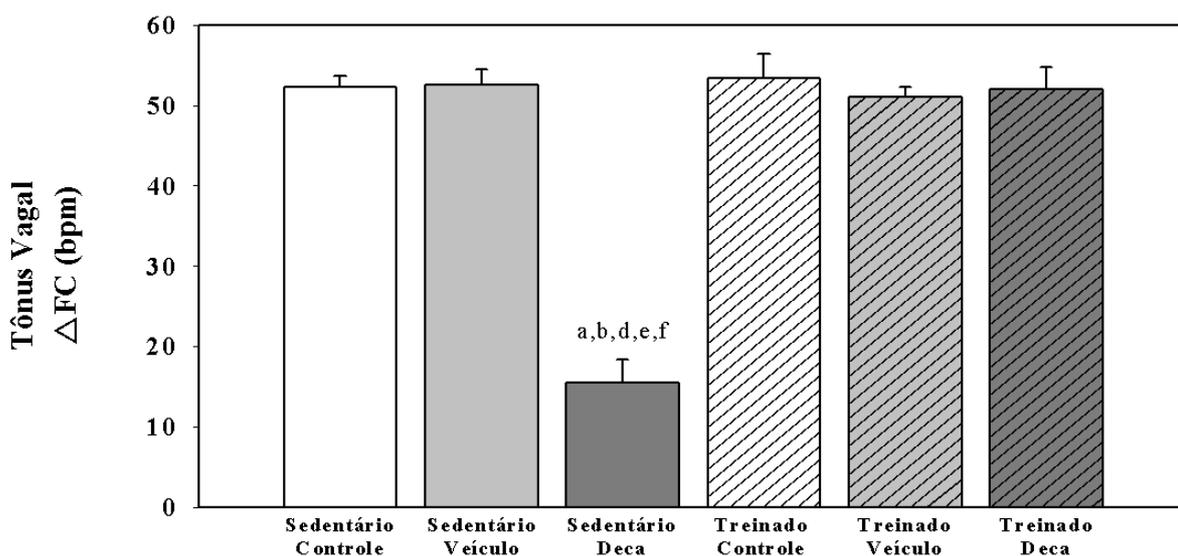


FIGURA 9. Valores de média (\pm EPM) do Tônus Vagal dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD)
^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^d $p < 0,05$ vs. TC; ^e $p < 0,05$ vs. TV; ^f $p < 0,05$ vs. TD;

O efeito simpático, mostrado na figura 10, nos mostra alterações nos grupos SD e TD quando comparados aos demais grupos deste estudo, apresentando uma atenuação do efeito simpático nestes dois grupos de animais. Porém o tônus simpático, não manifestou modificações (Figura 11).

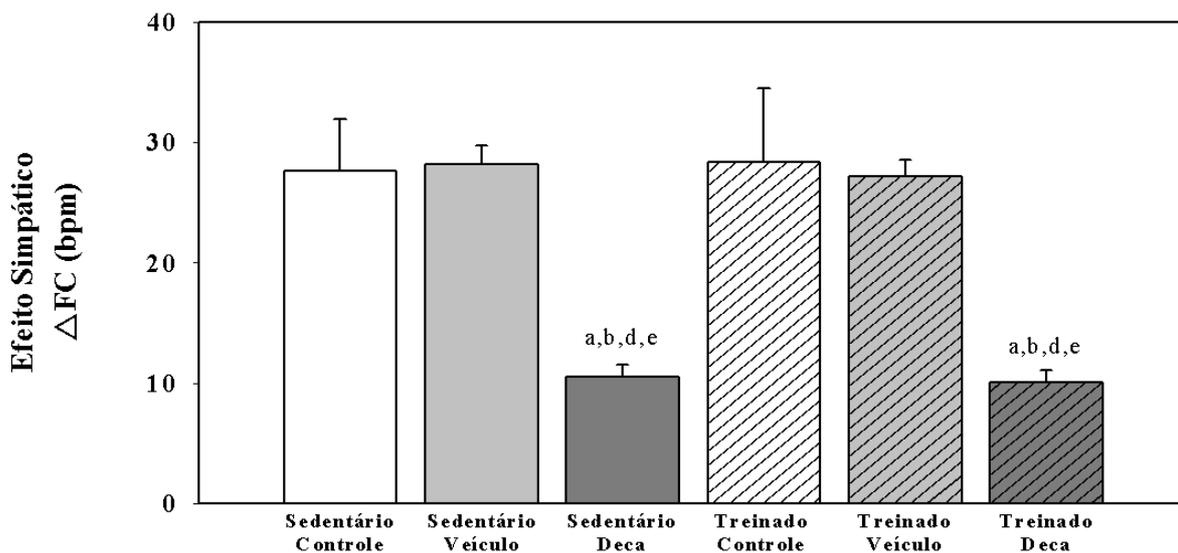


FIGURA 10. Valores de média (\pm EPM) do Efeito Simpático dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD)

^ap<0,05 vs. SC; ^bp<0,05 vs. SV; ^dp<0,05 vs. TC; ^ep<0,05 vs. TV

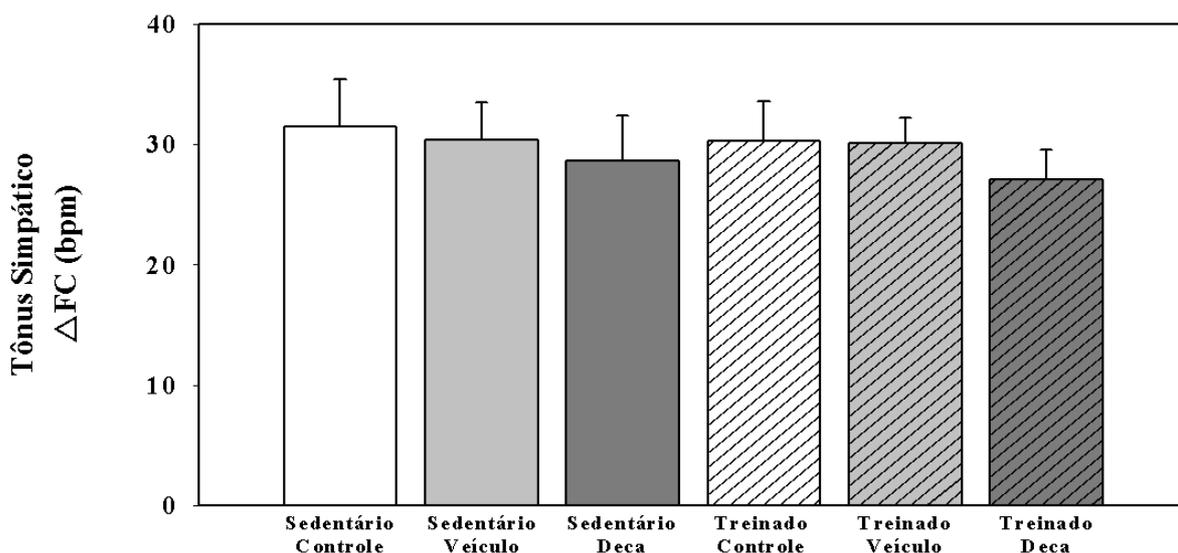


FIGURA 11. Valores de média (\pm EPM) do Tônus Simpático dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD)

O índice simpato-vagal deste estudo nos mostra alterações entre o grupo SD, que mostrou acentuação deste parâmetro, quando comparado aos demais grupos sedentários (SC e SV). Todos os grupos treinados (TC, TV e TD), manifestaram-se com valores significativamente inferiores ao grupo SD; ainda o grupo TD apresentou o menor valor deste índice, como também diferenças estatísticas entre os grupos SD, TC e TV (Figura 12).

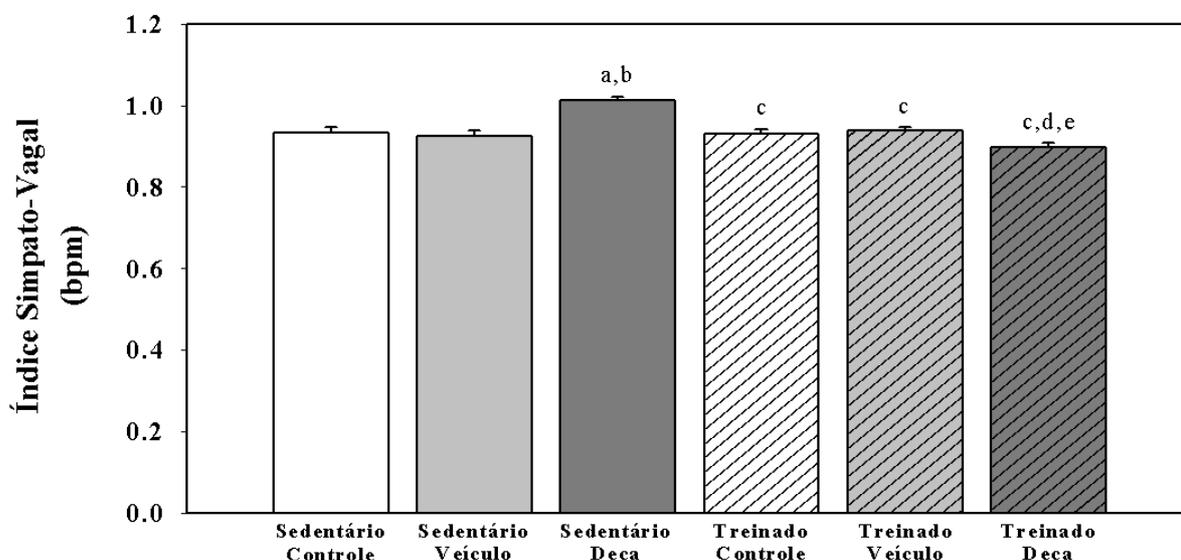


FIGURA 12. Valores de média (\pm EPM) do Índice Simpato-vagal dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD)

^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD; ^d $p < 0,05$ vs. TC; ^e $p < 0,05$ vs. TV

A figura 13 nos mostra a frequência intrínseca de marcapasso cardíaco, ou frequência cardíaca intrínseca, que apresentou elevação no grupo SD, quando pareado aos grupos SC e SV; dentre os grupos sedentários, os animais do grupo SV tiveram uma atenuação da FIMC quando comparados ao grupo SC. Nos animais treinados ainda houveram diferenças nos grupos TC vs SV e TC vs SD; ainda entre TV, vs SC, SV e TC. Os animais do grupo TD se diferenciaram dos animais dos grupos SD e TV.

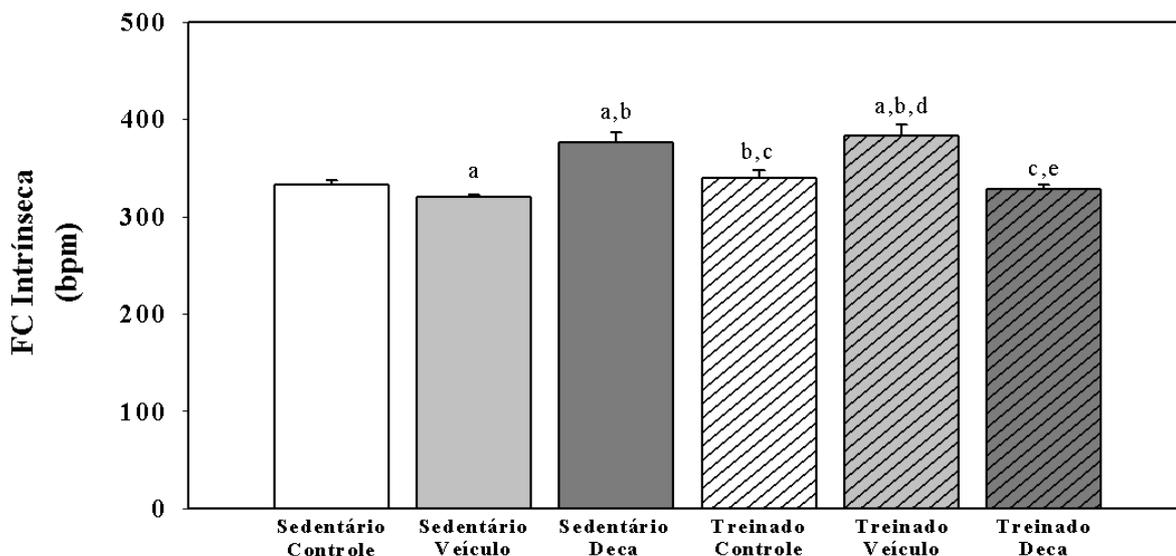


FIGURA 13. Valores de média (\pm EPM) da FC intrínseca dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD)

^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD; ^d $p < 0,05$ vs. TC; ^e $p < 0,05$ vs. TV

5.4- SENSIBILIDADE BARORREFLEXA

As respostas taquicárdicas e bradicárdicas, mostradas na tabela 2, evidenciam atenuações da sensibilidade barorreflexa do grupo SD quando comparado aos demais grupos sedentários deste estudo ($p < 0,05$), tanto em parâmetros de taquicardia, quanto à bradicardia reflexa. Os grupos treinados (TC, TV e TD), evidenciaram alterações benéficas, se confrontados os dados pertinentes a estes animais, aos dados do grupo SD ($p < 0,05$).

Tabela 2. Respostas bradicárdicas e taquicárdicas reflexas após protocolo experimental

	SC (n=8)	SV (n=11)	SD (n=10)	TC (n=10)	TV (n=7)	TD (n=9)
Bradicardia Reflexa (bpm/mmHg)	-1,61 \pm 0,34	-1,65 \pm 0,23	-0,46 \pm 0,10 ^{a,b}	-1,60 \pm 0,23 ^c	-1,68 \pm 0,09 ^c	-1,70 \pm 0,32 ^c
Taquicardia Reflexa (bpm/mmHg)	-2,65 \pm 0,27	-2,63 \pm 0,40	-1,37 \pm 0,18 ^{a,b}	-2,64 \pm 0,23 ^c	-2,61 \pm 0,40 ^c	-2,65 \pm 0,19 ^c

Dados expressos como média (\pm EPM). Abreviaturas: SC = sedentários controles, SV = sedentários veículos, SD = sedentários DECA, TC = treinados controles, TV = treinados veículos TD = treinados DECA,

^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD

6.5- VARIABILIDADE DA FC APÓS BLOQUEIO FARMACOLÓGICO

Os componentes resultantes das análises da VFC, no domínio do tempo, ou no domínio da frequência, estão apresentados na tabela 3. Mostraram-se distintos os intervalos de pulso, quando comparados os grupos treinados (TC, TV e TD) aos grupos sedentários (SC, SV e SD) ($p < 0,05$), onde a maior diferença se mostrou entre os grupos SV e TV. Os animais dos grupos que receberam o DECA tiveram as maiores disparidades de variância da FC, o grupo SD apresentou a menor variância dentre todos os grupos, e o grupo TD possuiu o maior valor ($p < 0,05$).

O componente de baixa frequência absoluto (LF) foi encontrado mais exacerbado no grupo SV dentre todos os demais grupos, e o TD apresentou menores valores deste componente ($p < 0,05$). Este resultado se manteve quando realizada a análise do LF normalizado, e todos os grupos treinados mostraram menores valores, se comparados aos grupos sedentários ($p < 0,05$). Os animais dos grupos sedentários tiveram menores valores da banda de alta frequência absoluta HF, dentre eles o SD mostrou o menor valor quando comparado ao TD ($p < 0,05$) e ainda apresentou diferenças entre os demais grupos sedentários (SC e SV) ($p < 0,05$); porém esta banda normalizada (HFnu), mostrou distinção somente entre os grupos treinados em comparação aos grupos sedentários. O grupo SD revelou maior relação LF/HF dentre todos os grupos deste estudo, mostrando diferenças entre os demais grupos sedentários, como também a todos os grupos treinados; este resultado foi diferente também ao compararmos os grupos treinados aos grupos sedentários ($p < 0,05$).

Tabela 3-Valores dos componentes da VFC no domínio do tempo e da frequência nos animais SC, SV, SD, TC, TV e TD.

	SC (n=8)	SV (n=11)	SD (n=10)	TC (n=10)	TV (n=7)	TD (n=9)
IP (ms)	122,7±5,3	115,7±2,5	121,4±6,9	145,5±3,7 ^{a,b,c}	151,5±11,6 ^{a,b,c}	143,5±4,8 ^{a,b,c}
Variância (ms ²)	390,1±163,8	381,5±115,1	158,1±13,3	517,2±67,39 ^{b,c}	545,8±44,3 ^{b,c}	557,2±17,1 ^c
VLF (ms ²)	16,3±6,3	15,8±2,4	13,7±4,6	11,0±3,0	21,1±6,3	12,6±5,2
LF (ms ²)	48,8±7,4	62,3±7,1	46,7±5,9	29,5±2,6 ^{a,b,c}	29,1±2,3 ^{a,b,c}	26,8±2,2 ^{a,b,c}
LF (nu)	31,7±3,0	40,8±1,9	34,7±2,7	19,9±1,9 ^{a,b,c}	17,7±1,2b ^{a,b,c}	14,8±0,8 ^{a,b,c}
HF (ms ²)	39,5±6,1	35,9±5,3	14,7±3,3 ^{a,b}	66,8±1,3 ^{a,b,c}	67,6±2,6 ^{a,b,c}	69,6±4,5 ^{a,b,c}
HF (nu)	41,4±2,6	37,6±2,0	38,2±5,6	59,2±2,0 ^{a,b,c}	61,1±3,5 ^{a,b,c}	62,4±1,0 ^{a,b,c}
Relação LF/HF	1,3±0,2	1,9±0,5	3,1±0,4 ^{a,b}	0,6±0,05 ^{a,b,c}	0,8±0,3 ^{a,b,c}	0,5±0,06 ^{a,b,c}

Dados expressos como média (\pm EPM). Abreviaturas: SC = sedentários controles, SV = sedentários veículos, SD = sedentários DECA, TC = treinados controles, TV = treinados veículos TD = treinados DECA, IP = intervalo de pulso, LF banda de baixa frequência, HF = banda de alta frequência, nu = unidades normalizadas.

^ap<0,05 vs. SC; ^bp<0,05 vs. SV; ^cp<0,05 vs. SD.

5.5- VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL

A tabela 4 expressa os dados referentes à VPA. Podemos demonstrar nesta tabela, que os animais pertencentes ao grupo SD apresentaram um aumento na variância da VPAD quando confrontados aos grupos SC e SV, ainda apresentando maior valor absoluto encontrado neste estudo ($p<0,05$); todos os animais dos grupos TC, TV e TD evidenciaram também diferenças estatísticas em relação ao grupo SD ($p<0,05$). O grupo TC mostrou o menor valor de variância da PAD dentre os demais, com diferença também entre SC e TD ($p<0,05$), e o grupo TD apresentou acréscimo na VPAD se comparado ao TC, e um decréscimo quando comparado ao SD ($p<0,05$).

O componente LF da VPAD nos animais do grupo SD apresentou elevação comparado aos grupos SC, TC e TV ($p<0,05$); já o grupo TC diferenciou-se estatisticamente, com redução de seus valores do LF absoluto em relação aos três grupos sedentários, fato também ocorrido com o grupo TV; todavia os animais treinados tratados com DECA (TD) mostraram elevação, se comparados aos TC e TV, e decréscimo, se comparados aos animais dos grupos SV e SD ($p<0,05$). Analisando os valores normalizados de baixa frequência (LFnu), nota-se uma maior elevação de destes valores no grupo SD, comparado aos grupos SC e SV ($p<0,05$);

e de maneira semelhante ao seu valor absoluto, os grupos treinados (TC, TV e TD) apresentaram valores reduzidos *versus* SD ($p < 0,05$), ainda TD se mostrou elevado comparado a TC e TV ($p < 0,05$).

Analisando a VPAS, observamos uma maior variância no grupo SD comparado ao grupo TC ($p < 0,05$); os demais se mantiveram inalterados; a banda VLF também apresentou alterações significativas entre estes dois grupos. Já o componente LF absoluto apresentou diferenças entre os grupos SD comparado a SC ($p < 0,05$), onde SD demonstrou maior valor obtido dentre todos os dados coletados. Os animais do grupo TC evidenciaram diferenças, quando comparados TC e SV, ou TC e SD ($p < 0,05$), nos grupos SV e SD o componente LF absoluto se mostrou exacerbado ao grupo TC. Todavia, os valores normalizados do componente LF da VPAS (LFnu) não se diferiram entre os grupos.

Tabela 4-Valores dos componentes da VPA no domínio do tempo e da frequência nos animais SC, SV, SD, TC, TV e TD.

	SC (n=8)	SV (n=11)	SD (n=10)	TC (n=10)	TV (n=7)	TD (n=9)
VPAD						
Variância (mmHg)	12,2±1,4	9,6±0,6	33,9±4,1 ^{a,b}	8,1±0,7 ^{a,c}	10,8±1,9 ^c	13,2±1,4 ^{c,d}
VLF (mmHg)	4,6±0,9	2,7±0,2	4,2±1,3	3,8±0,6	5,0±1,5	2,2±6,6
LF (mmHg)	5±0,8	7,2±0,6	5,8±0,7 ^{a,b}	3,3±0,2 ^{a,b,c}	3±0,2 ^{a,b,c}	4,9±0,4 ^{b,c,d,e}
LF (nu)	54,7±3,5	53,4±3,6	70,6±3,1 ^{a,b}	48,8±2,2 ^c	51,0±2,4 ^c	59,9±1,5 ^{c,d,e}
VPAS						
Variância (mmHg)	16,0±3,4	15,4±2,4	29,8±7,7	13,2±2,7 ^c	20,2±4,5	16,8±4,7
VLF (mmHg)	6,2±1,9	6,2±0,6	6,7±1,4	6,2±0,6	7,2±3,1	6,6±0,7
LF (mmHg)	18,2±9,2	21,4±2	27,9±5,2 ^a	15,0±1,5 ^{b,c}	15,0±2,4	18,2±3,4
LF (nu)	71,2±3,3	66,7±3,4	69,1±3,4	63,7±1,6	67,7±3,9	65,5±2,6

Dados expressos como média (\pm EPM). Abreviaturas: SC = sedentários controles, SV = sedentários veículos, SD = sedentários DECA, TC = treinados controles, TV = treinados veículos TD = treinados DECA, IP = intervalo de pulso, VLF = banda de muito baixa frequência, LF banda de baixa frequência, HF = banda de alta frequência, nu = unidades normalizadas.

^a $p < 0,05$ vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD; ^d $p < 0,05$ vs. TC; ^e $p < 0,05$ vs. TV.

5.6- MASSA CARDÍACA

Os resultados obtidos nas análises dos pesos cardíacos absolutos estão expressos na figura 14, e nos mostram diferenças entre todos os grupos sedentários SC, SV e SD, ($1,45 \pm 0,06$ g, $1,41 \pm 0,05$ g e $1,30 \pm 0,03$ g) quando comparados aos grupos treinados, TC, TV e TD ($1,54 \pm 0,04$ g, $1,75 \pm 0,01$ e $1,85 \pm 0,07$ g; ($p < 0,01$).

Dentre os grupos treinados, TV e TD ($1,75 \pm 0,01$ e $1,85 \pm 0,07$ g) apresentaram diferença, se comparados ao grupo TC ($1,54 \pm 0,04$ g; $p < 0,04$). Os grupos sedentários não apresentaram alterações entre si.

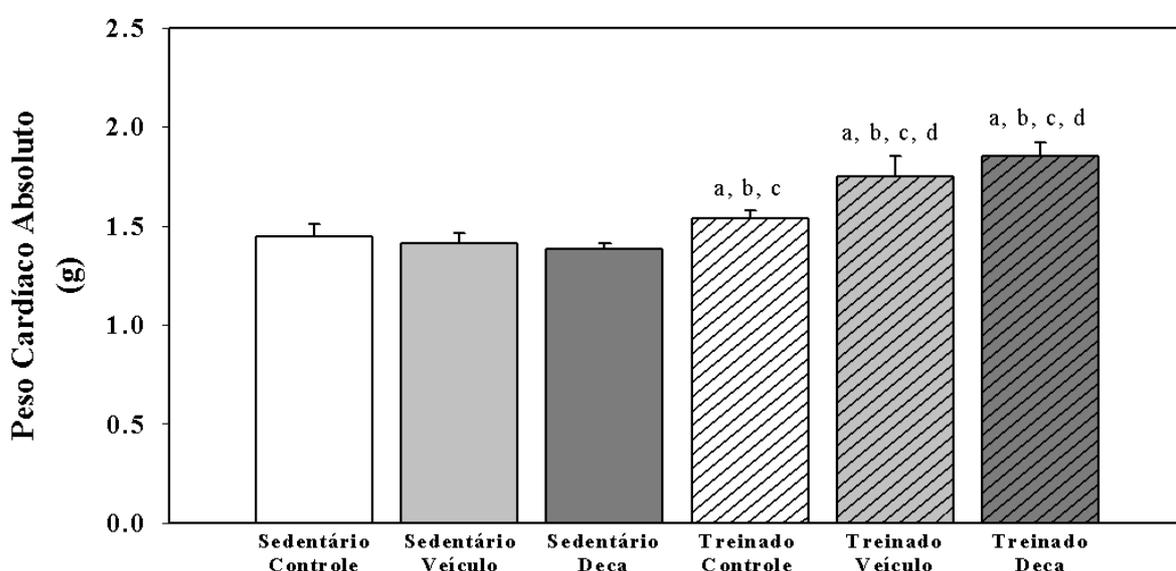


FIGURA 14. Valores de média (\pm EPM) do peso cardíaco absoluto dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

^a $p < 0,05$ SC vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD; ^d $p < 0,05$ vs. TC.

As diferenças encontradas nos pesos cardíacos relativos estão expressos na figura 15, onde são apresentadas desigualdades entre grupo SC e TD ($3,3 \pm 0,1$ g; $4,2 \pm 0,1$ g; $p = 0,001$) e SD e TV ($3,3 \pm 0,1$ g; $3,8 \pm 0,2$ g; $p < 0,05$). Os animais treinados DECA, TD, ainda mostraram diferenças comparados ao grupo SV ($3,1 \pm 0,09$ g), SD ($3,1 \pm 0,09$ g), e TC ($3,3 \pm 0,1$ g) e o grupo TC ($3,3 \pm 0,1$ g), mostrou-se estatisticamente diferente dos demais grupos sedentários, SC, SV e SD ($3,3 \pm 0,1$ g; $3,1 \pm 0,09$ g; $3,1 \pm 0,09$ g); ($p < 0,05$).

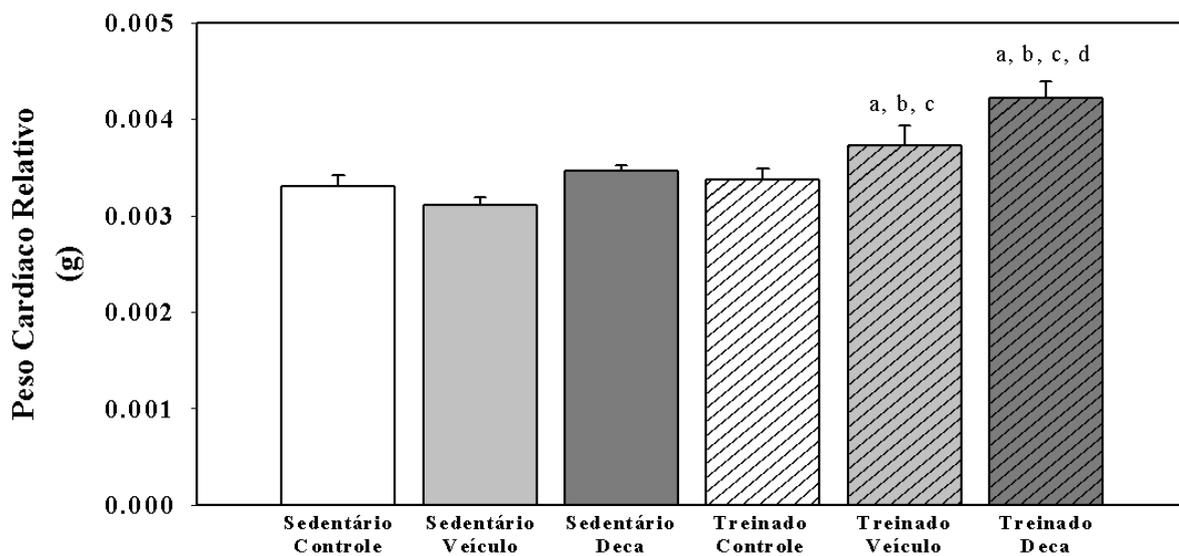


FIGURA 15. Valores de média (\pm EPM) do peso cardíaco relativo dos grupos sedentário controle (SC), sedentário veículo (SV), sedentário deca (SD), treinado controle (TC), treinado veículo (TV) e treinado deca (TD).

^a $p < 0,05$ SC vs. SC; ^b $p < 0,05$ vs. SV; ^c $p < 0,05$ vs. SD; ^d $p < 0,05$ vs. TC.

6- DISCUSSÃO

6.1- CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Os animais do presente estudo apresentaram idade de 48 a 52 semanas, todos próximos ou com 1 ano de idade, os ratos vivem em média de 2,5 a 3 anos (Kalil, 1997), portanto podemos caracteriza-los como animais adultos.

A média de idade foi semelhante em todos os grupos, houve cuidado na separação dos animais, para cada animal separado para o grupo treinado, separou-se um para o grupo sedentário; também fizemos cada parte do processo experimental em metade dos animais de cada grupo, assim não houve influência do período do ano em que o animal foi estudado. A homogeneidade da amostra pôde também ser comprovada, verificando que não houve diferença no peso corporal dos grupos estudados. A pequena diferença no pareamento deste estudo se deu devido à mortalidade de alguns animais, durante o processo de treinamento, ou durante o processo cirúrgico.

6.2- AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL

Após o protocolo experimental observou-se menor ganho de peso corporal nos dois grupos que receberam doses supra-fisiológicas de DECA, tanto o grupo treinado, como grupo sedentário; os demais grupos treinados também apresentaram menor ganho de peso em relação aos grupos sedentários. Estudos anteriores demonstraram que a administração de EAA influencia o peso corporal (Beutel et al.; 2005; Pereira Jr et al., 2006), do mesmo modo como o treinamento físico o faz (Shephard; 1999).

A expressão dos receptores β -adrenérgicos na lipase hormônio sensível (LHS), tem como resultado a geração de estímulo da lipólise e a redução no armazenamento de gordura nos adipócitos, este mecanismo fisiológico é influenciado pelos hormônios andrógenos (Wu; Eckardstein, 2003). A regulação da LHS é feita pela formação de adenil monofosfato ciclase (AMPC), que participa do processo de fosforilação da LHS e translocação do citosol para a superfície, além de aumentar a ação da perilipina, que permite o acesso da LHS ao triglicerídeo

intracelular, e ainda, alteram a expressão de receptores de IGF. Mecanismos aqui citados, que são similares aos da perda de peso corporal pela realização do treinamento físico moderado (Shephard; 1999). A adição destes elementos pode explicar o menor ganho de peso pelo grupo treinado DECA e sedentário DECA.

A concentração de testosterona é inversamente associada ao tecido adiposo (Bhasin; Buckwalter, 2001), este fato pode ser comprovado em indivíduos portadores de hipogonadismo, pois possuem maior massa gorda em comparação a indivíduos eugonadais. Nossos resultados corroboram com achados na literatura que apontam que o excesso de andrógeno promove maior metabolismo do tecido adiposo (Schoeder et al., 2004).

No entanto, nem todos os estudos observaram redução no peso corporal com o uso de anabolizantes (Gracielli et al., 2010). Provavelmente, tais diferenças em resultados podem ocorrer devido aos diferentes protocolos utilizados, bem como aos diferentes EAA administrados, ou até mesmo tempo de tratamento e idade dos animais.

6.3- AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Não foi observada diferença entre os animais do grupo DECA sedentário, quando comparados aos animais controle ou veículos sedentários na FC de repouso. Porém, todos os animais que participaram do protocolo de natação, tanto administrados com EAA quanto os que não foram administrados, apresentaram bradicardia de repouso, temos vários relatos bibliográficos corroborando com dados por nós observados, tanto em animais quanto em humanos (De Angelis et al., 2004b; Medeiros, 2004; Yamamoto et al., 2001; Kannankeril; Goldberger; 2002). Entretanto, contestando nossos achados, em outro grupo de estudos não foi observada alterações da FC de repouso entre grupos treinados e sedentários, porém neste estudo foi utilizado o protocolo de TF em esteira, e esta diferença sobre nossos resultados e de outros autores, foi justificada frente à adaptação dos animais à esteira provocar maior estresse aos animais; não sendo considerado um parâmetro metabólico. (Negrão et al., 1992a).

A bradicardia de repouso é considerada como um marcador fisiológico da adaptação ao TF, e está relacionada ao componente vagal da frequência cardíaca

(De Angelis et al., 2004b), comprovando eficácia do treinamento físico deste estudo, bem como, uma boa manipulação dos animais e uma boa recuperação pós-cirúrgica. Existem atualmente, três mecanismos envolvidos na bradicardia de repouso, a mesma esta relacionada com o aumento do componente vagal, diminuição do tônus simpático e redução da frequência intrínseca de marcapasso cardíaco (De Angelis et al., 2004). Estudos anteriores demonstram evidências da relação direta da óxido nitro sintase (NOS) e bradicardia, sugerindo possível relação da maior síntese e expressão de óxido nítrico através do treinamento físico em regiões centrais (Phillis, 2007) envolvidas na modulação da atividade autonômica cardiovascular, como o núcleo do trato solitário (Chowdhary et al., 2000; Sakai et al., 2000).

Com relação à pressão arterial, não foram observadas diferenças entre os grupos após os protocolos de administração de EAA concomitantes ao TF. Corroborando com os resultados encontrados em nosso estudo, outros investigadores também não evidenciaram alterações na PA associada ao uso de EAA, Koike (2009) demonstrou não haver diferenças entre os níveis pressóricos em repouso com a administração de DECA em ratos wistar por um período de dez semanas, e mesmo nosso protocolo de treinamento sendo de apenas oito semanas, tivemos resultados semelhantes a este autor.

Outros autores já relataram a falta de adaptação na resposta da PA ao treinamento físico em ratos normotensos (Krieger; Brum; Negrão, 1998) o que vem ao encontro de nossos resultados, onde nenhuma diferença significativa foi constatada na PA de ratos treinados. Como terapia não farmacológica, o treinamento físico é bem indicado para pacientes hipertensos, contudo, seu efeito em modelos de animais experimentais e em humanos normotensos parece ser mínimo (Medeiros et al., 2004).

Contrapondo aos nossos achados, outros autores demonstraram que mesmo em protocolos semelhantes ao nosso, de médio prazo (seis a oito semanas) há um aumento na pressão arterial diastólica e média, em modelos animais (Beutel; Bergamaschi; Campos 2004) e em indivíduos atletas (Urhausen et al., 2004); mas estas modificações retornam aos valores basais após suspensão (Sakai et al., 2000).. Esta alteração pode ser perigosa em indivíduos hipertensos limítrofes, no entanto, não foi possível associar alterações na pressão arterial de repouso em ratos que utilizaram EAA neste estudo. Muito comuns na literatura, desacordos quando se

trata de EAA e resposta pressórica, e estas diferenças podem ser explanadas pelo uso de diferentes tipos de esteroides e/ou diferentes protocolos de tratamento utilizados.

6.4- CONTROLE AUTONÔMICO CARDIOVASCULAR

Baseando dos dados obtidos mediante as análises da modulação autonômica cardiovascular, como também dos dados a seguir, um interessante achado em nosso estudo foi que a administração de DECA por um período de 8 semanas, na dose de 5mg/Kg/semana em ratos Wistar, provocou uma redução expressiva no componente parassimpático do controle autonômico cardiovascular.

O índice de variabilidade total da FC apresentou uma significativa redução nos grupos sedentários deste estudo, sendo que os grupos treinados não demonstraram alterações neste parâmetro. Uma boa manutenção da VFC é necessária a uma boa condição de equilíbrio fisiológico no organismo, todavia uma atenuação da mesma está diretamente relacionada a eventos de morte súbita, como ficou demonstrado no *The Framingham Heart Study* (Tsuji et al., 1994). Nosso protocolo de treinamento físico mediado pela natação promoveu um importante papel terapêutico em todas as alterações promovidas pela administração de DECA avaliadas pela VFC, demonstrando mais uma vez, o efeito protetor do treinamento físico moderado, até mesmo quando realizado concomitantemente ao uso do esteroide anabólico (Billman; Kukielka, 2005).

Verificamos em nosso estudo que os animais tratados com DECA apresentaram uma modulação simpática da VFC, da VPAS e da VPAD superior aos animais do grupo controle. Em adição, demonstramos que o exercício físico crônico foi eficaz em reduzir tais alterações, onde todos os valores do grupo treinando tratado com DECA se assemelham aos valores encontrados no grupo controle. Adicionalmente mostramos também que houve redução no efeito vagal e tônus vagal dos animais sedentários tratados com DECA deste estudo, e uma atenuação do índice simpato-vagal neste grupo quando comparado a todos os demais grupos por nós estudados.

Um dado interessante da nossa pesquisa foi que existiu redução do efeito simpático nos ratos sedentários administrados com DECA. Este resultado pode estar

anexo à redução da atividade barorreflexa destes ratos. Além disso, os animais treinados DECA também apresentaram esta redução de efeito simpático. Reforçando aqui, a hipótese de que o mecanismo de redução do efeito simpático pode ser alheio ao que envolve o treinamento físico. O mecanismo relacionado à via noradrenergica da influência do esteroide pode incluir os receptores adrenérgicos. Norton; Trifunovic; Woodiwiss (2000) evidenciaram uma expressiva redução de receptores β -adrenérgicos na administração de DECA na dose de 10 mg/kg/semana por um período de 12 semanas, o que pode ser uma provável explicação para nosso estudo também.

Ainda, estudos demonstram modulação dos receptores α 2-adrenérgicos pela testosterona (Dygalo et al., 2002; Khalid et al., 2002). Não foram observadas modificações no tônus simpático entre os grupos avaliados. Diversas doenças crônicas cardiovasculares são relacionadas com aumento do componente simpático, comumente presentes em usuários de esteróides (Payne et al., 2004; Lunz et al., 2006; Urhausen et al., 2004), e este poderia ser um mecanismo associado à administração destes fármacos. No entanto, não foi possível associar estes fenômenos.

Mediante ainda as análises realizadas pela técnica do domínio da frequência, verificamos que a banda do componente HF (referente à modulação parassimpática) do sistema autônomo, apresentou-se reduzida nos animais sedentários tratados com o EAA; e a razão entre a modulação simpática dividida pela parassimpática (LF/HF) se mostrou acentuada nestes animais. Evidenciamos aqui, que tais desordens foram revertidas com o treinamento físico aeróbio. Este achado elucida mais um indício de uma disfunção vagal induzida pelo uso contínuo de EAA, e prevenção desta redução pelo treinamento físico. Nossos resultados corroboram com os achados de (Pereira Jr et al., 2006).

O mecanismo pelo qual a o DECA provocou redução da modulação vagal ainda não é completamente entendido. Os EAA influenciam tanto a expressão quanto a atividade da eNOS (Hodgin et al., 2002). Esta via tem importante função, já que o NO possui papel modulador na liberação de acetilcolina e receptores colinérgicos se encontram presentes no gânglio cardíaco, nodo sinoatrial e fibras que inervam o nodo sinoatrial (Herring et al., 2002). Além disso, já existem indícios que os hormônios andrógenos influenciam a atividade nervosa colinérgica (Mitsushima et al., 2008).

Em humanos observa-se aumento da atividade vagal cardíaca após treinamento físico (Yamamoto et al., 2001; Negrão et al., 1992). Animais submetidos ao treinamento físico em esteira (De Angelis et al., 2004) e natação também demonstraram aumento da atividade vagal (Medeiros, 2004). Com a atividade física há aumento da biodisponibilidade de NO (Roberts et al., 1999) inclusive em mecanismos centrais (Hong et al., 2005). Esta é uma via que pode estar relacionada à manutenção da atividade parassimpática nos animais treinados administrados com DECA. Outro achado de grande relevância foi o que o treinamento físico moderado de natação concomitante à administração de EAA preveniu a redução do componente parassimpático cardiovascular.

Constatamos neste estudo, que os animais administrados com DECA apresentaram uma elevada variância da VPAD em comparação aos animais do grupo controle, e em relação a todos os animais dos grupos treinados. Alguns autores evidenciam relação entre aumento da VPA com progressão de doenças cardiovasculares e mortes súbitas (Mancia et al., 2007). Porém, a variância da VPAS não se mostrou alterada nos grupos estudados, e devido às dificuldades de coleta e variações da PA ao longo do dia, este dado ainda é controverso (Musini; Wright, 2009). Este aumento pode estar relacionado com prejuízo na sensibilidade barorreflexa, porém maiores investigações devem ser feitas no que se refere a este assunto.

6.5- SENSIBILIDADE BARORREFLEXA

Com relação à atividade barorreflexa, foi observado reduções tanto na resposta bradicárdica quanto na taquicárdica do grupo administrado com EAA. De acordo com estudos realizados, a atividade barorreflexa está diminuída em indivíduos hipertensos e com insuficiência cardíaca crônica (Honziková; Fiser, 2008; Wang et al., 2003). Este é mais um mecanismo que pode relacionar a administração de EAA com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e progressivamente levar a eventos súbitos.

Como já discutido, a administração de EAA reduz a expressão da enzima NOS (Hodgin et al., 2002), que por sua vez tem influência direta na função barorreflexa 58, e pode ser um mecanismo envolvido na redução das respostas

taquicárdica e bradicárdica induzido pelo esteróide anabólico exógeno. Logo, este pode ser um dos mecanismos responsáveis pela redução da atividade vagal nos animais que receberam DECA, onde já existe literatura demonstrando relação da redução da função barorreflexa e a atividade parassimpática (Ogoh et al., 2005).

Em mais um parâmetro os animais que participaram do protocolo de treinamento e receberam DECA evitaram tal disfunção, não apresentando diferenças para o grupo controle na função barorreflexa. Este dado vai de acordo com vários trabalhos da literatura, demonstrando o efeito normalizador do treinamento físico na atividade barorreflexa (Norton et al., 1999; Wang et al., 2003; Potts, 2006).

6.6- FREQUÊNCIA INTRÍNSECA DE MARCAPASSO CARDÍACO

Um dos principais objetivos de nosso estudo foi avaliar as alterações da administração crônica de DECA e o efeito concomitante do treinamento físico na atividade cronotrópica cardíaca, nesse sentido, dois resultados de grande relevância encontrados aqui se referem ao fato de que realmente houve uma mudança na frequência de disparo do nó sinoatrial nos animais que receberam DECA, ou seja, uma frequência de disparos exacerbada foi notada neste grupo. Por outro lado, constatamos um balanço positivo na restauração deste parâmetro no grupo treinando administrado com o EAA, o qual se manteve próximo dos valores do grupo controle, comprovando assim nossas hipóteses.

A frequência espontânea de disparo das células marcapasso do nó sinoatrial (frequência intrínseca de marcapasso cardíaco, ou frequência cardíaca intrínseca), parece envolver a variação cíclica de Ca^{2+} subsarcolêmico, produzido por liberações locais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, via receptores de rianodina, durante a última parte da despolarização diastólica; eles agem concomitantemente aos trocadores Na^+/Ca^{2+} e com um grupo de canais iônicos para regular a despolarização diastólica espontânea da membrana das células nodais sinoatriais (LAKATTA, 2003; VINOGRADOVA et al., 2005).

Várias correntes iônicas dependentes de tempo e de voltagem (HUSER et al., 2000) tornam-se ativadas durante a despolarização diastólica e, desta maneira, podem interligar a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, via receptores de rianodina, à modulação da despolarização diastólica. Igualmente, várias correntes

mostram serem dependentes de Ca^{2+} : correntes de Ca^{2+} do tipo-T e tipo-L (ICaT, ICaL); corrente de entrada ativada pela hiperpolarização (If) (DI FRANCESCO et al., 2005); corrente do cloreto; o componente rápido da corrente retificadora lenta de K^+ (Ikr), que é uma corrente de fundo, independente do tempo, conduzida por Na^+ ; e a corrente trocadora Na^+/Ca^{2+} .

Enquanto não parece existir um fator isolado que confira o estado de dominância das células do nó sinoatrial, quanto à sua função de marcapasso, as liberações rítmicas de Ca^{2+} subsarcolêmicas do retículo sarcoplasmático durante a despolarização diastólica adicionam estabilidade fisiológica às correntes iônicas subsarcolêmicas oscilantes e fortalecem as respostas da regulação hormonal.

Mais especificamente, a liberação de Ca^{2+} , via receptores de rianodina, sob a membrana da superfície da célula nodal sinoatrial, que ocorre no intervalo entre os batimentos cardíacos, ativa o trocador Na^+/Ca^{2+} produzindo uma corrente de entrada a qual aumenta a inclinação da despolarização da membrana antes do potencial de ação subsequente levando à sua ocorrência precoce e, portanto, a um aumento na FC (BOGDANOV et al., 2001); portanto, a utilização crônica de EAA, parece ter uma ligação direta a estes mecanismos, devido o fato de um aumento da FIMC dos animais tratados com DECA utilizados neste estudo.

Podemos considerar, entretanto, que não foi estabelecida uma relação causa-efeito entre alterações da FIMC e a administração de EAA, pois o grupo treinado tratado com óleo teve comportamento da FIMC semelhante ao grupo sedentário DECA. Mesmo assim, reforçamos a hipótese que esta condição pode tornar os indivíduos usuários de EAA mais suscetíveis a arritmias cardíacas (Kuga; Yamagushi, 1993), com efeitos deletérios ao coração.

6.7- MASSA CARDÍACA

Através da avaliação da massa cardíaca corrigida pelo peso corpóreo dos animais deste estudo, observamos um maior peso cardíaco relativo (indicativo de hipertrofia muscular cardíaca) no grupo treinado que recebeu DECA em comparação ao seu respectivo grupo controle. Este dado corrobora com dados da literatura, que demonstram o efeito hipertrófico do uso de EAA (Phillis et al., 2007). E ainda sugere o somatório do efeito do treinamento físico associado ao uso de EAA. Porém, o

grupo treinado não apresentou diferença aos demais grupos sedentários, contradizendo alguns dados literários. (Lorell; Carabello, 2000; Heineke; Molkentin, 2006).

Estímulos mecânicos e neuro-humorais atuam diretamente no coração e provocam alterações estruturais cardíacas (Katz, 1990). Hipertrofia cardíaca (HC) refere-se ao aumento da massa muscular cardíaca e constitui um dos principais mecanismos de adaptação do músculo diante de uma sobrecarga de trabalho.

Os efeitos do exercício físico crônico sobre a HC já estão bastante elucidados no meio científico. O treinamento físico provoca respostas benéficas e adaptativas ao sistema cardiovascular, levando ao aumento da massa cardíaca sem prejuízos funcionais (Lorell; Carabello, 2000). Curioso o fato que o treinamento físico neste estudo não acarretou HC nos animais treinados que não receberam óleo ou DECA, quando comparados aos grupos sedentários. Todavia, o grupo treinado que recebeu óleo apresentou diferenças aos demais grupos do estudo, inclusive ao grupo treinado controle. Uma possível explicação para HC nestes animais seria por provável estresse causado pela manipulação semanal na aplicação intramuscular do óleo pós-exercício.

Nossos dados também apontam que os animais treinados que receberam DECA por um período de oito semanas, apresentaram uma maior massa cardíaca comparada aos animais controles sedentário e treinado, bem como os sedentários que receberam DECA. O potencial papel dos EAA nas respostas de crescimento do ventrículo esquerdo não está completamente esclarecido, e diversas investigações focando esse tema vêm sendo desenvolvidas. Os EAA podem influenciar na resposta hipertrófica através de ações nos receptores de andrógenos encontrados em cardiomiócitos (Liu et al., 2003). Resultados demonstrados na literatura observaram alteração nos parâmetros morfológicos cardíacos em fisiculturistas usuários de EAA, tais como, maior massa cardíaca, diâmetro diastólico final e volume do ventrículo esquerdo (Barbosa Neto et al., 2010).

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante este estudo, pode-se afirmar que a administração crônica de DECA em doses suprafsiológicas por oito semanas induz significativamente a hipertrofia cardíaca em ratos wistar treinados. Em adição, confirmamos aqui que o uso abusivo de EAA induz conseqüentes alterações da modulação autonômica cardiovascular, representada por uma alteração nociva autonômica, sendo constatada através de um desvio no balanço simpato-vagal na direção de um aumento da modulação simpática e redução da atividade vagal, o que por si só, é um importante mecanismo através do qual o uso abusivo de EAA poderia estar associado ao aumento do risco cardiovascular, com maior suscetibilidade de morte súbita.

Demonstramos aqui também, que um possível mecanismo mediador de arritmias e efeitos deletérios ao coração, que pode sucessivamente levar eventos súbitos e alterações maléficas irreversíveis ao sistema cardiovascular, pode estar conectado à acentuações na frequência intrínseca de marcapasso cardíaco, futuros estudos experimentais e clínicos são indicados.

Por fim este trabalho sugere que a administração de decanoato de nandrolona provoca disfunção barorreflexa e diminui a atividade vagal cardiovascular. O treinamento físico de natação concomitante atenuou tais disfunções, supondo importantíssimo papel cardioprotetor. Futuras pesquisas devem ser incentivadas para utilização do treinamento físico moderado para usuários de esteroides anabolizantes e a diminuição de eventos fatais nestes usuários.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, D.; DANGE, R. B.; VILA, J.; OTAMENDI, A. J.; FRANCIS, J. Detraining Differentially Preserved Beneficial Effects of Exercise on Hypertension: Effects on Blood Pressure, Cardiac Function, Brain Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, p. e52569, 2012.
- ANTUNES, V. R.; BONAGAMBA, L. G. H.; MACHADO, B. H.; hemodynamic and respiratory responses to microinjection of ATP into the intermediate and caudal commissural NTS of awake rats. **Brain Research**. p. 85-93, 2009.
- AUBERT, A .E.; SEPS, B; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Medicine**. v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.
- BARBOSA NETO, O.; ABATE D. T. R. S.; MAROCOLO JR, M.; MOTA, G.M.; ORSATTI, F. L.; ROSSI E SILVA, R. C.; REIS, M. A.;SILVA, V. J. D. Exercise Training Improves Cardiovascular Autonomic Activity and Attenuates Renal Damage in Spontaneously Hypertensive Rats. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.12, p. 52-59, 2013.
- BEUTEL, A.; BERGAMASCHI, C. T.; CAMPOS, R. B. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. n. 93, p. 43–44, 2005.
- BHASIN, S.; BUCKWALTER, J. G. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. **Journal of Andrology**, Philadelphia, v. 22, n. 5, p. 718-731, 2001
- BILLMAN, G. E.; KUKIELKA, M. The effect of endurance exercise training on heart rate variability in animals susceptible to sudden cardiac death: Cardioprotection does not solely result from enhanced cardiac vagal regulation. **Journal of Applied Physiology**. n. 1. 2005.
- BRUM, P.C. Regulação da pressão arterial durante o exercício físico: papel dos pressorreceptores arteriais e efeito do treinamento físico. São Paulo, 1995. 112p. Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.
- BRUNETTO, A. F.; ROSEGUINI, B. T.; SILVA, B. M.; HIRAI, D. M.; RONQUE, E. V.; GUEDES, D. P. Limiar de Variabilidade da Frequência Cardíaca em Adolescentes Obesos e Não-Obesos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 2, p. 145-149, 2008.
- CAMBRI, L. T.; FRONCHETTI, L.; DE-OLIVEIRA, F. R.; GEVAERD, M. D. S. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. **Arquivos Sanny Pesquisa em Saúde**, v. 1, n. 1, p. 72-82, 2008.
- CAMPOS, J. C.; QUELICONI, B. B.; DOURADO, P. M. M.; CUNHA, T. F.; ZAMBELLI, V. O.; BECHARA, L. R. G.; KOWALTOWSKI, A. J.; BRUM, P. C.;

MOCHLY-ROSEN, D.; FERREIRA, J. C. B. Exercise Training Restores Cardiac Protein Quality Control in Heart Failure. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, p. e52764, 2012.

CHEN, Y.; CHANDLER, M. P.; DICARLO, S. E. Acute Exercises Attenuated Cardiac Autonomic Regulation in Hypertensive Rats. **Hypertension**, v. 26, p. 676-683, 1995.

CHOWDHARY, S.; VAILE, J. C.; FLETCHER, J.; ROSS, J. F.; COOTE, J. H.; TOWNEND, J. N. Nitric Oxide and Cardiac Autonomic Control in Humans. **Hypertension**, n. 36, p. 264-269, 2000.

COFFEY, V.; LEVERITT, M.; GIL, N. Effect Of recovery modality on 4-hour repeated treadmill running performance and changes in physiological variables. **Journal Science Medicine Sport**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2004

DAVIES, E. J.; MOXHAM, T.; REES, K.; SINGH, S.; COATS, A. J. S.; EBRAHIM6, S.; LOUGH, F.; TAYLOR, R. S. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. **European Journal of Heart Failure**, v. 12, p. 706-715, 2010.

DE ANGELIS, K.; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, M. C. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade Cardiologia**. Rio Grande do Sul, v. 3, n. 3, p. 01-07, 2004.

DE ANGELIS, K.; WICHI, R. B.; JESUS, W. R. A.; MOREIRA, E. D.; MORRIS, M.; KRIEGER E. M.; IRIGOYEN, M. C. Exercise training changes autonomic cardiovascular balance in mice. **Journal of Applied Physiology**, n. 96, p. 2174–2178, 2004a.

DE PICCOLI, B.; GIODA, F.; BENETTIN, A.; SARTORI, F.; PICCOLO, E. Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. **International Journal Sports Medicine**, v.12, n. 4, p. 408-412, 1991.

DICKERMAN, R. D.; SCHALLER, F.; MCCONATHY, W. J. Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroids use. **Cardiology**, v. 90, n. 2, p. 145-148, 1998.

DYGALO, N. N.; KALININA, T. S.; SOURNINA, N. Y.; SHISHKINA, G. T. Effects of testosterone on alpha2A-adrenergic receptor expression in the rat brain. **Psychoneuroendocrinology**, n. 27, v. 5, p. 585-592. 2002.

FAZAN Jr.; SALGADO, H.C. Estudo de variabilidade de parâmetros cardiovasculares como ferramenta para avaliação da modulação simpática cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, n. 12, v. 4, p. 242-244, 2005.

FINESCHI, V. V.; BAROLDI, G.; MONCIOTTI, F.; REATTELLI, L.; TURILLAZZI, E. Anabolic Steroid Abuse and cardiac sudden death. A pathologic study. **Archives Pathology Laboratory Medicine**, v.125, n. 2, p. 253-255, 2001.

FRONCHETTI, L.; NAKAMURA, F.; AGUIAR, C.; OLIVEIRA, F. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo.

Aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 6, n. 1, p. 21-28, 2006.

GOBATTO, C. A.; SIBUYA, C. Y.; AZEVEDO, J. R. M.; LUCIANO, E.; KOLUBUN, E.; MELLO, M. A. R. Caracterização da intensidade de exercício e do efeito de treinamento físico no modelo de natação de ratos Wistar. **Motriz**, n. 7, v. 1, p. S57-S62, 2001.

GOLDBERGER, J. J.; LE, F. K.; LAHIRI, M.; KANNANKERIL, P. J. N. G. J.; KADISH, A. H.; Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. **American Journal Physiology Heart Circulation Physiology**, n. 290, p. H2446–H2452, 2006.

GOODMAN AND GILMAN'S **The Pharmacological Basis of Therapeutics**, Twelfth Edition, December 20, 2010| ISBN-10:0071624422

GODOY, M. F.; TAKAKURA, I; T.; CORREA, P. R.; Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arquivos Ciências da Saúde**, n. 12, v. 4, p. 167-171, 2005.

GRACELI, J. B.; GAVA, P. L.; GOMES, H. L.; MOSCON, L. M.; ENDLICH, P. W.; GPMÇALVES, W. L. S.; MOYSÉS, M. R. Uso crônico de decanoato de nandrolona como fator de risco para hipertensão arterial pulmonar em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 16, n. 1, p. 46-50, 2010.

HARTGENS, F.; KUIPERS, H. Effects of androgenic anabolic steroids in athletes. **Sports Medicine**, v. 34, p. 513-554, 2004.

HEINEKE, J.; MOLKENTIN, J.D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. **Nature reviews. Molecular cell biology**, London, n. 8, p. 589-600, 2006.

HERRING, N.; DANSON, E. J. F.; PATERSON, D. J. Cholinergic control of heart rate by nitric oxide is site specific. **News in Physiological Sciences**, n. 17. p. 202-206. 2002.

HODGIN, J. B. Interactions between endothelial nitric oxide synthase and sex hormones in vascular protection in mice. **Journal of Clinical Investigation**, n. 109, p. 541–548, 2002.

HONG, Z.; LI, Y.; CORNISH, K. G.; ZUCKER, I. H.; PATEL, K. P. Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, n. 288, p. H2332–H2341, 2005.

HONZÍKOVÁ, N. & FIŠER, B. Baroreflex sensitivity and essential hypertension in adolescents. **Physiological Research**, n. 4, 2008.

JORGE, L.; RODRIGUES, B.; ROSA, K. T.; MALFITANO, C.; LOUREIRO, T. C. A.; MEDERIOS, A.; CURI, R.; BRUM, P. C.; LANCCHINI, S.; MONTANO, N.; ANGELIS, K. D.; IRIGOYEN, M.-C. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. **European Heart Journal**, v. 32, p. 904–912, 2011.

KALIL, L.M.P. Treinamento físico e frequência cardíaca de repouso em ratos idosos: avaliação da frequência cardíaca intrínseca e da modulação autonômica. São Paulo, 1997. 76p. Dissertação (Mestrado) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

KANNANKERIL, P. J. & GOLDBERGER, J. J. Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, n. 282, p. H2091–H2098, 2002.

KATONA, P.G.; McLEAN, M.; DIGHTON, D.H.; GUZ, A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. **Journal of Applied Physiology: Respiratory and Environmental Exercise Physiology**, v. 52, p.1652-1657, 1982.

KATZ, A.M. Cardiomyopathy overload. A major determinat of prognosis in congestive heart failure. **New England Journal Of Medicine**, Boston, v. 322, n. 2, p. 100-110. 1990.

KHALID, M.; ILHAMI, N.; GIUDICELLI, Y.; DAUSSE, J. Testosterone dependence of salt-induced hypertension in Sabra rats and role of renal alpha2-adrenoceptor subtypes. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, n. 300, p. 43–49. 2002.

KICMAN, A. T. Pharmacology of anabolic steroids. **Brazilian Journal of Pharmacology**, v.154, n.3, p. 502-521, 2008.

KIRSTEIN, S. L.; INSEL, P. A. Autonomic nervous system pharmacogenomics: A progress report. **Pharmacological Reviews**, v.56, n. 1, p. 31–52, 2004.

KLEIGER, R. E.; MILLER, P.; BIGGER, J. T.; MOSS, A. J. Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infraction. **American Journal Cardiology**, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KRIEGER, E, M.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C.E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. **Biology Research**, v. 31, n. 3, p. 273-279, 1998.

KUGA, K.; YAMAGUCHI, I. Age-related changes of sinus node function and autonomic regulation in subjects without sinus node disease. **Japanese Circulation Journal**, v. 57, p. 760-768, 1993.

- LINDQVIST, A. S.; JOHANSSON-STEENSLAND, P.; NYBERG, F.; FAHLKE, C. Anabolic androgenic steroids affects competitive behaviour, behavioural response to ethanol and brain serotonin levels. **Behavioral Brain Research**, v. 133, n. 1, p. 21-29, 2002.
- LITWACK, G.; SCHIMIDT, T. J. Biochemistry of hormones II: steroids hormones. In: Devlin TM. Textbook of Biochemistry with clinical correlations. New York, Wiley-Liss. p. 893-918, 1997.
- LIU, P.Y.; DEATH, A. K.; HANDELSMAN, D. J. Androgens and cardiovascular disease. **Endocrine Reviews**, v. 24, p. 313-340, 2003.
- LORELL, B.H.; CARABELLO, B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, v. 102, n. 4, p. 470-479, 2000.
- LUNZ, W.; OLIVEIRA, E.C.; NEVES, M. T. D.; FONTES, E. P. B.; DIAS, C. M. G. C.; NATALI A. J. Anabolic steroid- and exercise-induced cardiac stress protein (HSP72) in the rat. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, n. 39, p. 889-893, 2006
- MAIOR, A. S.; CARVALHO, A. R.; MARQUES-NETO, S. R.; MENZES, P.; SOARES, P. P.; NASCIMENTO, J. H. M. Cardiac autonomic dysfunction in anabolic steroid users. **Scandinavian Journal of Medicine Science Sports**, v. Epub ahead of print, 2012.
- MALLIANI, A.; PAGANI, M.; LOMBARDI, F.; CERUTTI, S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 482-492, 1991.
- MANCIA, G.; BOMBELLI, M.; FACCHETTI, R.; MADOTTO, F.; CORRAO, G.; TREVANO, F. Q.; GRASSI, G.; SEGA, R. Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. **Hypertension**, n. 49, p. 1265-1270, 2007.
- MARTÍNEZ-SANCHIS, S.; SALVADOR, A.; MOYA-ALBIOL, L.; GONZÁLEZ-BONO, E.; SIMÓN, V.M. Effects of chronic treatment with testosterone propionate on aggression and hormonal levels in intact male mice. **Psychoneuroendocrinology**, v. 23, n. 3, p. 275-293, 1998.
- MEDEIROS, A. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. n. 37, p. 1909-1917. 2004.
- MEDEIROS, A.; GIANOLLA, R.; KALIL, L.; BACURAU, R.; NEGÃO, C.; BRUM, P. EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO COM NATAÇÃO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR DE RATOS NORMOTENSOS. **Revista paulista de Educação Física**, v. 14, n. 1, p. 07-14, 2000.

- MITSUSHIMA, D.; TAKASE, K.; FUNABASHI, T.; KIMURA, F. Gonadal steroid hormones maintain the stress-induced acetylcholine release in the hippocampus: simultaneous measurements of the extracellular acetylcholine and serum corticosterone levels in the same subjects. **Endocrinology**, v. 2, n. 149, p. 802-811, 2008
- MOUROT, L.; BOUHADDI, M.; PERREY, S.; ROUILLON, J. D.; REGNARD, J. Quantitative Overreaching in Active and Sedentary females. **International Journal of Sports Medicine**, v. 28, p. 768-773, 2005.
- MUSINI, V. M.; WRIGHT, J. M. Factors Affecting Blood Pressure Variability: Lessons Learned from Two Systematic Reviews of Randomized Controlled Trials. **PLoS ONE**, n. 4, v. 5, p. 56-73. 2009.
- NEGRÃO, C.E.; MOREIRA, E.D.; BRUM, P.C.; DENADAI, M.L.D.R.; KRIEGER, E.M. Vagal and sympathetic control of heart rate during exercise by sedentary and exercise trained rats. **Brazilian Journal of Medical Research**, v. 25, p.1045-1052, 1992a.
- NEGRÃO, C.E.; MOREIRA, E.D.; SANTOS, M.C.L.M.; FARAH, V.M.A.; KRIEGER, E.M. Vagal function impairment after exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v. 72, p.1749-1753, 1992b.
- NIEMINEN, M. S.; RÄMO, M. P.; VIITASALO, M.; HEIKKILÄ, P.; KARJALAINEN, J.; MÄNTYSAARI, M.; HEIKKILÄ, J. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J*, v. 17, n. 10, p. 1576-1583, 1996.
- NORTON, G. R.; TRIFUNOVIC, B.; WOODIWISS, A. J. Attenuated beta-drenoceptor mediated cardiac contractile responses following androgenic steroid administration to sedentary rats. **European Journal of Applied Physiology**, n. 81, v. 4, p. 310-316. 2000
- OGOHO, S.; FISHER, J. P.; DAWSON, E. A.; WHITE, M. J.; SECHER, N. H.; RAVEN, P. B. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans **Journal of Physiology**, n. 566, v. 2, p. 599–611. 2005.
- PARDI, A. R. C. Ação da nandrolona no padrão energético do músculo esquelético imobilizado: estudo em ratos. Piracicaba, 2010. 55p. Dissertação (Mestrado)- Unidade Metodista de Piracicaba- Faculdade de Ciências da Saúde.
- PARSSINEN, M.; SEPPALA, T. Steroid use and long-term health risks in former athletes. **Sports Medicine**, v. 32, n. 2, p. 83-94, 2002.
- PAYNE, J. R.; KOTWINSKI, P. J.; MONTGOMERY, H. E. Cardiac effects of anabolic steroids. **Heart**, n. 90, p. 473–475. 2004.

PEREIRA JUNIOR, P. P.; CHAVES, E. A.; COSTA-E-SOUSA, R. H.; MASUDA, M. O.; DE CARVALHO, A. C.; NASCIMENTO, J. H. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. **European Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 5, p. 487-494, 2006.

PHILLIS, B. D.; ABEYWARDENA, M. Y.; ADAMS, M. J.; KENNEDY, J. A.; IRVINE, R. J. Nandrolone potentiates arrhythmogenic effects of cardiac ischemia in the rat. **Toxicological Sciences**. n. 99, v. 2, p. 605–611. 2007.

PORTA, A.; FAES, L.; MASÉ, M.; D'ADDIO, G.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; GUZZETI, S. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of short-term heart period variability: Application to 24h Holter recordings in health and heart failure in humans. *Chaos*. 2007, 17(1): 015117-1-015117-11.

POTTS, J. T. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. **Experimental Physiology**, n. 91, v. 1, p. 59–72, 2006.

ROBERTS, C. K.; BARNARD, R. J.; JASMAN, A.; BALON, T. W. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, n. 277, p. E390–E394, 1999.

RYAN, A. Anabolic steroids are fool's gold. **Federation Proceedings**, v. 40, n. 12, p. 2682-2688, 1981.

SAKAI, K.; HIROOKA, Y.; MATSUO, Y.; ESHIMA, K.; SHIGEMATSU, H., SHIMOKAWA, H.; TAKESHITA, A. Overexpression of eNOS in NTS Causes Hypotension and Bradycardia In Vivo. **Hypertension**, n. 36, p. 1023-1028. 2000.

SCHROEDER, E. T. et al. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 89, n. 10, p. 4863-4872, 2004.

SHEPHARD, R. J. Exercise as cardiovascular therapy. **Circulation**, n. 99, p. 963-972, 1999.

SILVA, C. A. D.; PARDI, A. C. R.; GONÇALVES, T. M.; BORIN, S. H. Perfil Eletrocardiográfico e Conteúdo Glicogênico Muscular de Ratos Tratados com Nandrolona. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 6, 2010.

SIMONSON, E.; KEARNS, W. M. M. E. Effects of methyl testosterone treatment on muscular performance and the central nervous system of older men. **Journal Clinical Endocrinol**, v. 4, n. 11, p. 528-534, 1974.

STEIN, R. ; MEDEIROS, C. M. ; ROSITO, G. A. ; ZIMERMAN, L. I. ; RIBEIRO, J. P. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, p. 1033-1038, 2002.

SULLIVAN, M. L.; MARTINEZ, C. M.; GENNIS, P.; GALLAGHER, E. J. The cardiac toxicity of anabolic steroids. **Progressive Cardiovascular Disease**, v. 41, n. 1, p. 01-15, 1998.

TAGARAKIS, C. V.; BLOCH, W.; HARTMANN, G.; HOLLMANN, W.; ADDICKS, K. Testosterone propionate impairs the response of the cardiac capillary bed to exercise. **Medicine and Science Sports Exercise**, v. 32, n. 5, p. 946-53, 2000.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Guidelines: heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 354-381, 1996.

THIBLIN, I.; LINDQUIST, O.; RAJS, J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. **Journal Forensic Science**, v. 45, n. 1, p.16-23, 2000.

TSUJI, H.; VENDITTI JR, F. J.; MANDERS, E. S.; EVANS, J. C.; LARSON, M. G.; FELDMAN, C. L.; LEVY, D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort the Framingham heart study. **Circulation**, n. 90, p. 878-883. 1994.

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

VANDERLEI LCM, SILVA RA, PASTRE CM, AZEVEDO FM, GODOY MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Brazilian Journal of Medicine Biology Research**, v. 41, n. 10, p. 854-859, 2008.

WANG, YU, KAUSHIK P. PATEL, KURTIS G. CORNISH, KEITH M. CHANNON, AND IRVING H. ZUCKER. nNOS gene transfer to RVLM improves baroreflex function in rats with chronic heart failure. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**. n. 285, p. H1660–H1667. 2003.

WINSLEY RJ, BATERBY GL, COCKLE HC. Heart Rate Variability Assessment of Poincaré plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training. **European Journal of Applied Physiology**, n. 01, p. 79-87, 2004.

WU, F. C. W.; ECKARDSTEIN, A. V. Androgens and coronary artery disease. **Endocrine Reviews**. n. 24, p. 183–217. 2003.

YAMAMOTO, K.; MIYACHI, M.; SAITOH, T.; YOSHIOKA, A.; ONODERA, S. Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. **Medicine and Science in Sports Exercise**. n. 33, p. 1496-1502. 2001.