

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA  
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FISIOLÓGICAS**

**ESTEVAM LUIZ DE SOUZA JUNIOR**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HORMONAIS E  
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS QUE  
FIZERAM USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS DE MANEIRA  
RECREATIVA**

**João Pessoa - PB  
2017**

**ESTEVAM LUIZ DE SOUZA JÚNIOR**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HORMONAIS E  
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS QUE  
FIZERAM USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS DE MANEIRA  
RECREATIVA**

**Dissertação apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-graduação  
em Ciências Fisiológicas do Centro de Biotecnologia, Universidade  
Federal da Paraíba, como requisito parcial para a obtenção do grau de  
Mestre.**

**Orientador: Prof. Dr. VALDIR DE ANDRADE BRAGA**

**JOÃO PESSOA**

**2017**

*Catálogo na publicação*  
*Setor de Catalogação e Classificação*

S719a Souza Junior, Estevam Luiz de.  
Avaliação de parâmetros bioquímicos, hormonais e variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos que fizeram uso de esteroides anabólicos de maneira recreativa / Estevam Luiz de Souza Junior. – João Pessoa, 2017.  
77 f. : il.

Orientador: Aldir de Andrade Braga.  
Dissertação (Mestrado) – UFPB/CT/PPGCF

1. Ciências fisiológicas. 2. Alterações hormonais - Anabolizantes. 3. Função hepática. 4. Frequência cardíaca. 5. Eixo hipotálamo-hipófise. 6. Teste ortostático.  
I. Título.

UFPB/BC

CDU - 612.018(043)

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**ESTEVAM LUIZ DE SOUZA JÚNIOR**

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HORMONAIS E  
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS QUE  
FIZERAM USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS DE MANEIRA  
RECREATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós graduação – Stricto Senu - Mestrado Profissional em Ciências Fisiológicas na Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. VALDIR DE ANDRADE BRAGA**  
(orientador)

---

**Profa. Dra. MARIA DO SOCORRO DE FRANÇA FALCÃO**  
(examinadora)

---

**Prof. Dr. GUSTAVO RODRIGUES PEDRINO**  
(examinador)

# *Dedicat6ria*

À **Tarcísio Timóteo** (Tata), minha vida, meu amor, pela atenção e companheirismo, pela doação, pelo espírito generoso, compreensivo, e pelo zelo constante. Sua beleza, inteligência, encanto natural e lealdade me fazem valorizar cada instante de nossa vida juntos.

À **Patrícia Cruz**, minha amiga e irmã, pelas orientações que tanto me ajudam a crescer como médico e principalmente como ser humano.

# *Agradecimientos*

À **Força** que me guia e que se manifesta em mim como energia vital no meu potencial de agir diário, me fortalecendo diante das adversidades e me dá sabedoria e determinação a cada degrau por mim superado durante a minha vida.

À meu orientador **Professor Doutor Valdir Braga** minha imensa gratidão por sua orientação e seu apoio nos últimos 2 anos. E por ter acreditado nessa ideia tão inovadora, que acabou se transformando nessa dissertação de mestrado.

À professora **Josiane de Campos Cruz** pelo apoio e disposição em contribuir com seus ensinamentos ao meu crescimento como pesquisador.

A todos que fazem parte do **Laboratório de Controle Neural da Circulação e Hipertensão Arterial** (LACONCHA, UFPB).

A todos que fazem parte do **Programa Multicêntrico de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas** e do **Centro de Biotecnologia** (UFPB). Me enche de orgulho saber que fiz parte dele durante a realização da minha pesquisa.

Aos professores da banca de mestrado, **Prof<sup>a</sup>. Maria do Socorro França Falcão** (Cbiotec, UFPB) e **Prof. Gustavo Rodrigues Pedrino** (ICB, UFG), por prontamente aceitarem o convite para participar dessa banca e pelas contribuições dadas a este trabalho.

À **Prof<sup>a</sup>. Maria Oliveira Souza** (ICB, USP) e **Prof<sup>a</sup>. Marcia Queiroz** (Departamento de Endocrinologia – USP) por terem prontamente aceito meu pedido para cursar as disciplinas de Fisiologia Renal Básica e Diabetes Mellitus e suas Complicações respectivamente, por toda atenção e cuidado que tiveram durante meu cumprimento dos créditos nos seus respectivos departamentos. Foi uma experiência única e que muito contribuiu aos meus conhecimentos.

À **Universidade Federal da Paraíba** (UFPB) por possibilitar a realização dessa pesquisa.

À **Ítalo Rachid**, que foi o grande divisor de águas na minha carreira, que me apresentou e me fez expandir minha mente acerca da importância do equilíbrio hormonal.

À **Yara Britto**, pelo cuidado com a administração da clínica e organização dos atendimentos, sem eles seria o caos.

Aos **meus pacientes** que padeciam pela ignorância e por preconceitos de leigos e médicos que precisam reformular seus julgamentos e acima de tudo seus conhecimentos sobre a medicina contemporânea e passar a ver seus pacientes com um todo e não apenas como órgãos e sistemas separados como se fossem peças de um automóvel.

Dias sim, dias não  
Eu vou sobrevivendo sem um arranhão  
Da caridade de quem me detesta...

(O Tempo Não Para – Cazuza)

*Resumo*

**SOUZA JUNIOR, E. AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HORMONAIS E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS QUE FIZERAM USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS DE MANEIRA RECREATIVA.** 2017. Dissertação. (Centro de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB – 2017)

O uso indiscriminado de esteroides anabólicos de maneira recreativa por praticantes de atividades físicas pode constituir-se de um grave problema para a saúde. No presente trabalho investigamos as possíveis alterações hormonais, bioquímicas e na variabilidade da frequência cardíaca de pacientes que se apresentaram na clínica para acompanhamento alegando estarem se submetendo a diferentes protocolos de uso de esteroides. Com base na casuística, os pacientes foram divididos em 4 grupos: grupo I: pacientes que usaram apenas testosterona (n=10); grupo II: pacientes usando testosterona e deca durabolim (n=18); grupo 3 pacientes utilizando testosterona + deca durabolim + oxandrolona (n=9) e grupo IV: pacientes que não usavam esteroides (n=7), os quais serviram como controle. Não foram observadas alterações na variabilidade da frequência cardíaca nos componentes de baixa frequência (LH) e alta frequência (HF) da análise espectral dos pacientes ao longo das 6 semanas de acompanhamento, tanto na posição supino, como na posição de pé. Os valores de HDL se mostraram reduzidos nos grupos que usaram esteroides, independente da combinação. Os marcadores de função hepática TGO e TGP se apresentaram aumentados no grupo III, o qual os pacientes estavam sob a influência de 3 drogas anabólicas. Observou-se também um bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise destes pacientes nos 3 grupos sob uso de esteroides, evidenciado pela redução significativa dos níveis de LH e FSH, provavelmente causando comprometimento gonadal nestes pacientes. Nossos achados sugerem que o uso recreativo de esteroides anabólicos induz ao bloqueio do eixo hipotálamo hipófise, causando comprometimento gonadal e que a combinação de três esteroides pode ocasionar comprometimento hepático. Entretanto, não foram observadas alterações na variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes.

**PALAVRAS CHAVE:** Anabolizantes; eixo hipotálamo-hipófise; função hepática; teste ortostático, variabilidade da frequência cardíaca.

*Abstract*

**SOUZA JUNIOR, E. EVALUATION OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL PARAMETERS AND VARIABILITY OF HEART RATE IN INDIVIDUALS WHO HAVE RECEIVED ANABOLIC STEROIDS IN RECREATIONAL WAY . 2017. Dissertação. (Centro de Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB – 2017)**

The indiscriminate use of recreational anabolic steroids by non-athletes can be a life threatening. In the present study we investigated the possible changes in hormonal, biochemical and heart rate variability of patients who presented themselves at the clinic for follow up, claiming that they were undergoing different protocols for steroid use. Based on the historical condition, the patients were divided into 4 groups: group I: patients who used only testosterone (n=10); group II: patients using testosterone and deca durabolim (n=18); group III patients using testosterone + deca durabolim + oxandrolone (n=9) and group IV: patients who did not use steroids (n=7), which served as control. No changes were observed in the heart rate variability in low frequency (LF) and high frequency (HF) of spectral analyses of the patients during the 6 weeks of follow-up, even in supine and stand position. HDL values were reduced in the groups that used steroids, regardless of the combination. The hepatic function markers TGO and TGP were increased in group III, which patients were under the influence of 3 anabolic drugs. A blockade of the hypothalamic-pituitary axis of these patients was also observed in the 3 groups under steroid use, evidenced by a significant reduction in LH and FSH levels, probably causing gonadal impairment in these patients. Our findings suggest that the recreational use of anabolic steroids induces blockage of the hypothalamic-pituitary axis, causing gonadal impairment and that the combination of three steroids may lead to hepatic impairment. However, no changes were observed in the heart rate variability of these patients.

**KEYWORDS:** Steroids; hypothalamic-pituitary axis; hepatic function, orthostatic test, heart cardiac variability.

# SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>XV</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>XVII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>XVIII</b>
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
1 . GERAIS.....	36
2 . ESPECÍFICOS.....	36
<b>III. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
1. Pacientes .....	38
2. Protocolos .....	39
3. Análises laboratoriais .....	39
4. Análise da variabilidade da frequência cardíaca .....	40
5. Análise estatística .....	41
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
1. Faixa etária dos indivíduos estudados.....	43
2. Efeitos dos diferentes protocolos de utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca .....	43
3. Efeitos dos esteroides sobre o perfil lipídico.....	46
4. Efeitos dos esteroides sobre as funções hepática e renal.....	48
5. Efeitos dos esteroides sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise.....	51
6. Efeitos dos esteroides sobre os níveis de testosterona, estradiol e globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG) .....	53

<b>V. DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>VI. CONCLUSÕES .....</b>	<b>64</b>
<b>VII. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>66</b>
<b>VIII. ANEXOS .....</b>	<b>82</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura química do colesterol .....	27
<b>Figura 2.</b> Via bioquímica dos androgênios humanos. Adaptado de Kersey et al, 2012. ....	28
<b>Figura 3.</b> Faixa etária dos participantes do estudo. Os valores são a média $\pm$ e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.....	43
<b>Figura 4.</b> Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de baixa frequência (LF) da análise espectral na posição supino nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média $\pm$ e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. ....	44
<b>Figura 5.</b> Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de alta frequência (HF) da análise espectral na posição supino nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média $\pm$ e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. ....	45
<b>Figura 6.</b> Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de baixa frequência (LF) da análise espectral na posição em pé nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média $\pm$ e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. ....	45

**Figura 7.** Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de alta frequência (HF) da análise espectral na posição em pé nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. ....46

**Figura 8.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de triglicerídeos. Os parâmetros avaliados foram os níveis de triglicerídeos para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.....47

**Figura 9.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de HDL. Os parâmetros avaliados foram os níveis de HDL para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. ....47

**Figura 10.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de TGO. Os parâmetros avaliados foram os níveis de TGO para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.....49

**Figura 11.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de TGP. Os parâmetros avaliados foram os níveis de TGP para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.....49

**Figura 12.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de fosfatase alcalina. Os parâmetros avaliados foram os níveis de fosfatase alcalina para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.....50

**Figura 13.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de uréia. Os parâmetros avaliados foram os níveis de uréia para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. ....50

**Figura 14.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de creatinina. Os parâmetros avaliados foram os níveis de creatinina para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.....51

**Figura 15.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de LH. Os parâmetros avaliados foram os níveis de LH para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.....52

**Figura 16.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de FSH. Os parâmetros avaliados foram os níveis de FSH para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.....53

**Figura 17.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de testosterona. Os parâmetros avaliados foram os níveis de testosterona para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.....54

**Figura 18.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de estradiol. Os parâmetros avaliados foram os níveis de estradiol para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.....55

**Figura 19.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de SHBG. Os parâmetros avaliados foram os níveis de SHBG para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle. ....55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Principais Esteroides Anabólicos Androgênicos utilizados no Brasil e no mundo.....	29
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>CBG</b>	Globulina transportadora de corticoides
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrosterona
<b>EAA</b>	esteroides andrógenos anabólicos
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>FFT</b>	Transformação de Fourier
<b>LF</b>	Faixa espectral de baixa frequência
<b>HF</b>	Faixa espectral de alta frequência
<b>MAPK</b>	Proteína quinase ativada por mitógenos
<b>MMA</b>	Artes Marciais Mistas
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>PKA</b>	Proteína quinase A
<b>PKC</b>	Proteína quinase C
<b>RA</b>	Receptores de androgênicos clássicos
<b>SBHG</b>	Globulina de ligação de hormônios sexuais
<b>VFC</b>	Variabilidade da Frequência Cardíaca
<b>VLF</b>	Faixa espectral de frequência muito baixa

**OBS:** As abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

## Capítulo I

### *Introdução*

## **I. INTRODUÇÃO**

### **1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ESTEROIDES ANABÓLICOS**

O hormônio masculino testosterona, juntamente com outros andrógenos, é responsável pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias (efeito masculinizante ou androgênico), estimulação da síntese proteica muscular e hipertrofia. O hormônio de liberação de gonodotrofinas (GnRH) liberado pelo hipotálamo regula a produção das gonodotrofinas hipofisárias LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo estimulante), às quais atuam principalmente nas células de Leydig para estimular a síntese de testosterona. Em consequência de diversos efeitos proporcionados pela testosterona, derivados sintéticos dos hormônios esteroides sexuais tem sido utilizados por décadas em pesquisas aplicadas à diversos públicos, desde atletas até amadores para uso recreacional, objetivando o aumento da massa muscular, força, melhora do desempenho esportivo e, principalmente, aspectos estéticos (POPE et al., 2014; SAGOE et al., 2014; EVANS, 2004).

Os esteroides andrógenos anabólicos (EAA) ou anabolizantes são substâncias sintéticas ou semi-sintéticas, quimicamente relacionadas ao hormônio masculino testosterona. Esse hormônio exerce diversos efeitos no homem, inclusive aumentos da massa muscular e do peso corpóreo. Embora apresentem eficácia terapêutica em algumas patologias, como em homens com hipogonadismo e em anemias atípicas, os padrões abusivos na utilização dos anabolizantes tornam essa classe de fármacos muito importante do ponto de vista toxicológico (THIRUMALAI; BERKSETH; AMORY, 2017; FRIZON et al., 2005).

Os efeitos colaterais e as alterações fisiológicas de deterioração do organismo devido ao uso de esteroides anabolizantes são preocupantes, tendo em vista que até em indivíduos esportistas recreacionais a utilização dos EAA vem sendo constate. Uma série de efeitos adversos podem ser observados em usuários frequentes a longo prazo, como problemas

cardiovasculares (aumento da pressão arterial, aterosclerose e infarto do miocárdio), anormalidades hepáticas (colestase, tumores), aumento da secreção de glândulas sebáceas com formação exagerada de acne, alopecia e dermatite seborreica, além do aparecimento de ginecomastia (FRATI et al., 2015; NIESCHLAG; VORONA, 2015; LIMA et al., 2011).

Ao longo das últimas décadas, o uso de esteroides anabolizantes como drogas que melhoram o desempenho entre atletas competitivos, atletas de lazer, fisiculturistas e aqueles que desejam melhorar a imagem do corpo, aumentaram substancialmente. No Brasil não temos dados oficiais ou estimados, mas nos Estados Unidos as estimativas sugerem que aproximadamente 3 a 4 milhões de americanos com idade entre 13 e 50 anos já usaram Esteroides; E dentro desse grupo, aproximadamente 1 milhão desenvolveu dependência aos esteroides. EAAs são utilizados principalmente para aumentar a massa muscular, força muscular e para melhorar o desempenho físico. Não surpreendentemente, é a classe mais comum de drogas ergogênicas usadas pelos atletas que participam de esportes competitivos e um quarto deles desenvolve dependência a eles (HUANG; BASARIA, 2017, no prelo; POPE et al., 2014).

Embora existam estudos relatando os efeitos cardiovasculares promovidos pelo uso de esteroides anabólicos por atletas e amadores em uso recreacional, tais como: doença coronariana, infarto do miocárdio, hipertensão, ECG anormal, arritmia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiência cardíaca e morte súbita, não existem relatos sobre os efeitos destes esteroides sobre o sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático, os quais afetam diretamente o funcionamento cardíaco (NIESCHLAG; VORONA, 2015).

## 2. HISTÓRICO DOS ESTEROIDES ANABÓLICOS

A busca pela fonte da juventude e força humana é antiga. Centenas de anos antes do surgimento da palavra hormônio, a força e o poder foram atribuídos aos órgãos masculinos. A prática da castração humana, provavelmente originada por volta de 2000 a.C. na Babilônia, evidenciou que a perda dos testículos significava para os machos não só a perda da fertilidade, mas também de sua força, e de sua agressividade.

Em 1889, um médico francês chamado Charles Eduard Brown Sequard desenvolveu uma série de experiências em que injetava extratos feitos de testículos de animais em cães e até em si mesmo. Ele relatou uma melhora na saúde geral, na força muscular, no apetite, na regulação do trato intestinal, virilidade e nas capacidades mentais (KANAYAMA; POPE, 2017; HAYES, 2000; YESALI, et al. 1998).

A partir da década de 30 a 40 houve uma intensificação das pesquisas envolvendo os hormônios e o sistema endócrino com uma série de observações a respeito de como ocorre o controle do sistema endócrino, o que são produzidos e quais são os hormônios responsáveis por uma dada função fisiológica. A testosterona foi isolada e descrita por químicos alemães e holandeses em 1935, entre eles: David, Dingemans, Freud e Laquer. Pouco depois, Butenandt e Hanisch na Alemanha e Ružička e Wettstein na Suíça publicaram métodos para a síntese de testosterona - uma descoberta para a qual Butenandt e Ružička receberam o Prêmio Nobel de Química em 1939 (NIESCHLAG; NIESCHLAG, 2016).

Os alemães experimentaram testosterona inicialmente em cães e depois, em seus próprios soldados na Segunda Guerra Mundial. Usavam ainda em seus prisioneiros, no intuito de mantê-los saudáveis, porque sofriam de desnutrição significativa (GRUNDING, P et al. 1995).

O Dr. Charles Kochakian foi o cientista mais importante na pesquisa hormonal, sendo considerado o pai dos esteroides anabólicos. No início da década de 1930, o referido cientista demonstrou que o hormônio extraído da urina de machos estimulava o balanço nitrogenado positivo em cães castrados. Essa pesquisa estabeleceu a propriedade anabólica e a construção de tecidos musculares pela testosterona.

Na década de 1950 muitos atletas russos e europeus começaram a considerar que os esteroides eram benéficos a seus objetivos (ROCHA, 2007). Logo após, esses atletas começaram a dominar o esporte de levantamento de peso, esmagando com facilidade os recordes mundiais precedentes. Nesse mesmo período, os levantadores russos foram considerados os primeiros atletas a competirem internacionalmente fazendo uso dos esteroides.

Uma década mais tarde, os esteroides estavam disponíveis no mercado. Nessa época, eles eram usados igualmente por atletas e por médicos numa base regular. Em primeiro de março de 1991, nos Estados Unidos, a Lei de Controle Federal de Anabólicos tornava-se fato. Ela incluía os esteroides anabólicos sobre o Programa III da Lei de Controle de Substância, tornando-os uma substância ilegal sem prescrição (HATFIELD, 1996).

Uma pesquisa entre os participantes do atletismo (incluindo os americanos) nos Jogos Olímpicos de 1972 em Monique na Alemanha, revelou que 68% já haviam usado esteroides antes e desse percentual mais da metade deles já haviam usado nos seis meses anteriores aos jogos olímpicos (YESALIS, et al., 2000).

Hoje, o uso de EAA tornou-se generalizado em todo o mundo ocidental e, sem dúvida, representa um dos maiores problemas mundiais de uso abusivo de substâncias. Dez milhões de homens, particularmente na Escandinávia, nos Estados Unidos, nos países da Commonwealth britânica e no Brasil, juntamente com menores números na Europa continental, outros países da América Latina, Oriente Médio e Sudeste Asiático, começaram a experimentar essas drogas (SAGOE et al., 2014; BASARIA, 2014)

### **3. O USO DOS ESTEROIDES ANABÓLICOS**

Os esteroides anabólicos possuem vários usos clínicos, uma vez que sua função principal é a reposição de testosterona, e isso inclui melhorias na libido, função erétil, força muscular e composição corporal (incluindo diminuição da massa gorda, aumento da massa magra e

densidade mineral óssea melhorada), humor e cognição (EDWARD et al., 2013).

A palavra, esteroide, é derivada de duas palavras gregas – “Stere”, que significa sólido, e “Eidos”, que significa uma forma tridimensional. Juntos, formam a palavra Stereoiedes, que significa um composto orgânico sólido. O corpo humano é capaz de produzir mais de seiscentos tipos diferentes de esteroides, incluindo a testosterona, e muitos deles manifestam as atividades do hormônio masculino (FRATI et al., 2015; ROCHA, 2007).

O uso dessas drogas destacou-se principalmente no meio desportivo, devido as propriedades anabólicas de hipertrofia muscular, da velocidade de recuperação da musculatura e o controle dos níveis de gordura corporal, melhorando o desempenho físico (EVAN, 2004).

A maioria do público em geral, e até mesmo a comunidade médica, ainda considera erroneamente o uso de EAA como o principal de doping entre os atletas. Uma população muito maior de usuários de EAA que não são atletas continua em grande parte fora dos índices divulgados e surpreendentemente não detectada. Existem algumas razões para isso, em primeiro lugar, o uso de EAA geralmente é uma forma de abuso de substâncias de início tardio, com idade média da primeira utilização com cerca de 22 anos de idade. Em segundo lugar, um fator que obscurece a verdadeira prevalência de uso de EAA é o sigilo mantido pela maioria dos usuários. Em particular, os usuários raramente divulgam seu uso de EAA aos médicos (POPE et al., 2014).

Num estudo de Brennan e colaboradores (2013), usuários do EAA relataram que os médicos estavam bem informados sobre os efeitos do tabaco e do álcool, menos informados sobre os efeitos das drogas ilícitas e, pelo também os menos informados sobre o EAA. Como essas descobertas sugerem, muitos dos usos do EAA continuam a exercer um desprezo pela comunidade médica - um fenômeno abundantemente ilustrado nos sites da Internet associados da EAA - e, portanto, eles têm pouca motivação para divulgar seu uso de EAA para profissionais.

Publicações datadas de 2001 e em anos seguintes já relatavam e enfatizam a relutância dos usuários da EAA em divulgar suas histórias aos profissionais de saúde (DAWSON, 2001; KUTSCHER, LUND, PERRY, 2002).

Segundo especialistas, o problema de abuso dessas drogas não ocorre com o atleta consagrado, mas com aqueles que usam de maneira indiscriminada. São administrados na forma de comprimidos ou injeções, e seu uso ilícito pode levar a pessoa a utilizar centenas de doses a mais que aquela recomendada pelo médico. Frequentemente, combinam-se diferentes esteroides para aumentar a sua efetividade.

No entanto, EAA, mesmo quando consumido em doses altas, raramente causa uma emergência médica aguda que precipita uma visita à sala de emergência. Assim, milhares de usuários EAA podem existir em uma determinada comunidade, mas permanecem quase inteiramente indetectáveis, na medida em que os clínicos quase nunca recebem-os em seus consultórios ou nos serviços de saúde, e mesmo quando os usuários apresentam-se numa consulta médica, eles geralmente não revelam que fazem uso de EAA. Além disso, deve-se lembrar que o uso generalizado de EAA em população geral não apareceu até a década de 1980 e que a grande maioria dos usuários do EAA mundial tem menos de 50 anos hoje (POPE et al., 2014).

Assim, a maioria desses usuários ainda não envelheceu o suficiente para desenvolver quaisquer complicações importantes em decorrência do uso prolongado de EAA que possam levá-los ao consultório médico, porque os graves efeitos adversos do EAA tais como: como cardiomiopatia, doença aterosclerótica e hipogonadismo prolongado, raramente se expressam antes da meia idade (POPE et al., 2014).

No Brasil não se tem uma estimativa acerca do perfil do usuário, mas sabe-se que o usuário está na faixa etária acima de 19 anos e grande maioria do sexo masculino (CARLINI et al., 2010).

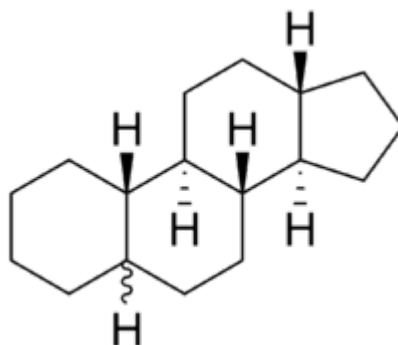
No comércio brasileiro, os principais medicamentos à base dessas drogas que são utilizadas com fins ilícitos são: undecanoato de testosterona (Androxon® - Laboratório: Organon), uma mistura de testosterona contendo proprionato de testosterona 30mg + fempropionato de testosterona 60mg + isocaproato de testosterona 60mg + decanoato de testosterona 100mg (Durateston® - Laboratório: Shering-Plough) e decanoato de nandrolona (Deca- Durabolin – Laboratório: Shering-Plough). Além desses, existem dezenas de outros produtos que entram

clandestinamente no país e são vendidos em academias e farmácias. Muitas das substâncias vendidas como anabolizantes são falsificadas e acondicionadas em ampolas não esterilizadas ou misturadas a outras drogas. Alguns usuários chegam a utilizar produtos veterinários à base de esteroides, sobre os quais não se tem nenhuma ideia dos riscos prováveis em humanos.

#### **4. ASPECTOS BIOQUÍMICOS E HORMONAIIS DOS ESTEROIDES ANABÓLICOS**

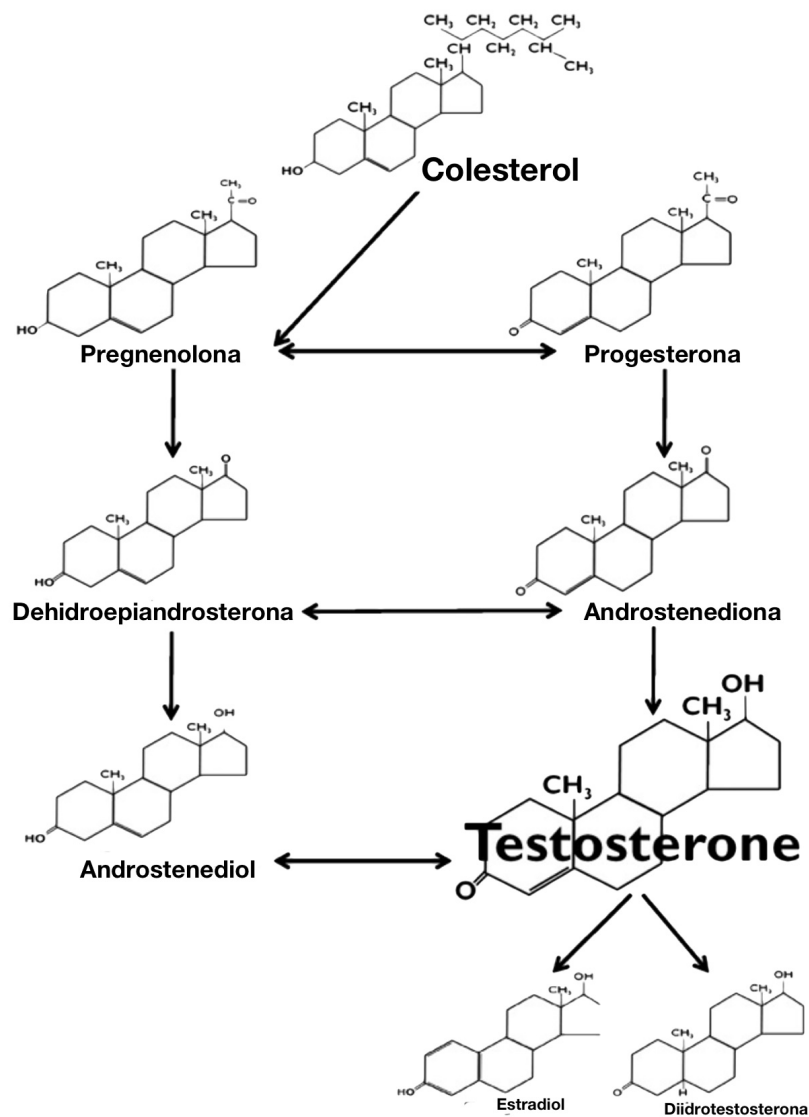
Os esteroides anabólicos (EAA) são os fármacos ilícitos mais comumente utilizados para melhorar o desempenho nos Jogos Olímpicos modernos, juntamente com estimulantes, principalmente por halterofilistas e atletas do atletismo (PRENDERGAST et al., 2003). Podemos citar casos famosos de doping no esporte com atletas que fizeram uso de EAA, tais como Ben Johnson, canadense medalhista de ouro nos 100 m rasos nas olimpíadas de 1988; 2013 - Lance Edward Armstrong, ciclista americano heptacampeão consecutivo da Volta da França (*Le Tour de France*) nos anos de 1999 a 2005; 2013 - Tyson Gay, americano segundo homem mais rápido do mundo nos 100 metros rasos e também temos exemplos de atletas brasileiros, como a velocista e saltadora Maurren Maggi em 2004, a nadadora Rebeca Gusmão em 2008, o piloto Tarso Marques em 2011, e o caso mais recente em 2015 do lutador de MMA Anderson Silva.

Os esteroides são moléculas orgânicas com sistema de anel tetracíclico (ciclopentanoperidrofenantreno), onde todos os esteroides, com exceção do ácido retinóico, derivam do colesterol (figura 1). Existem 4 classes principais de hormônios esteroides naturais (androgênios, corticóides, estrogênios e progestagênios), sendo a testosterona o principal esteroide androgênico masculino FRAGKAKI et al., 2009)



**Figura 1.** Estrutura química do colesterol

Os androgênios são hormônios esteroides sintetizados principalmente nas gônadas e nas glândulas supra-renais. Diidrotestosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, androstenediol e testosterona são os andrógenos humanos (Figura 2). A testosterona é o andrógeno chave que promove características masculinas (androgênicas), bem como mantendo o equilíbrio nitrogenado e facilitando a síntese protéica (anabolismo). Os homens sintetizam de 2,5 a 11 mg de testosterona por dia, enquanto as mulheres produzem cerca de 0,25 mg por dia. Embora tanto os homens quanto as mulheres sintetizam a testosterona, as concentrações séricas nos homens (300 a 1000 ng/dL) são significativamente maiores do que nas mulheres (15 a 65 ng/dL) (MORALES, 2013; BRINKMANN, 2011).



**Figura 2.** Via bioquímica dos androgênios humanos. Adaptado de Kersey et al, 2012.

Os EAA apresentam ambos os efeitos: aumento da massa muscular (anabolizantes) e masculinizantes (androgênicos). Os EAA são compostos sintéticos semelhantes em estrutura química à testosterona, onde existem pelo menos 30 compostos derivados e com efeitos semelhantes á da testosterona. Na tabela 1 temos alguns dos EAA mais comumente utilizados no Brasil e no mundo (CHRISTOU et al., 2017; LIPPI, FRANCHINI, BANFI, 2011).

**Tabela 1.** Principais Esteroides Anabólicos Androgênicos utilizados no Brasil e no mundo.

<b>Esteróide anabólico androgênico</b>
Estanozolol ( Winstrol® )
Decanoato de nandrolona (Deca-durabolin®)
Propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato de testosterona (Durateston®)
Cipionato de testosterona (Deposteron®)
Oximatolona (Hemogenin®)
Undecanoato de testosterona (Androxon®)
Metelona (Primobolam®)
Enantato de testosterona (Testosviron®)
Metandrostebolona (Dianabol®)
Oxandrolona (Anavar®)
Undecanoato de boldenona (Equipoise®)
Trembolona (Parabolan®)
Mesterolona (Proviron®)

Os EAA atuam induzindo efeitos genômicos através de receptores de androgênicos clássicos (RA) ou através de receptores de membrana, induzindo efeitos não genômicos. Os efeitos genômicos, também chamados de efeitos clássicos, dependem da sua ligação ao RA, que atua como um fator de transcrição após a ligação com o elemento de resposta aos andrógenos, e modula a transcrição gênica e a síntese protéica. Ao contrário dos efeitos genômicos mediados pelos EAA, os efeitos não genômicos são rapidamente produzidos, podendo ser estimulados mesmo quando os EAA são impedidos de entrar na célula, não requerem a associação de RA ao DNA, são insensíveis à inibição do RNA e síntese protéica e envolvem a ativação de várias vias de sinalização, incluindo cálcio ( $Ca^{+2}$ ), óxido nítrico (NO), PKA, PKC e MAPK. Embora um receptor de membrana tenha sido

identificado para a testosterona, não é claro que medeia todos os efeitos não genômicos rápidos dos andrógenos no sistema cardiovascular e outros tecidos não-reativos (ANTINOZZI et al., 2017; ISHIHARA et al., 2016).

A maioria dos efeitos adversos que se seguem ao uso abusivo de EAA resultam do aumento da resposta fisiológica normal à testosterona por atividade direta no receptor ou pela supressão da biossíntese de esteroides endógenos. Os efeitos tóxicos relacionados ao uso abusivo de EAA envolvem o seguinte: efeitos colaterais anabolizantes, efeitos androgênicos exacerbados, efeitos colaterais estrogênicos, efeitos antiandrogênicos da supressão do eixo hipotálamo-hipófise e/ou adrenal/gonadal, hepatotoxicidade e efeitos neuropsiquiátricos (GOLDMAN, BASARIA, 2017; BUTTNER, THIEME, 2010)

## **5. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES POR ESTEROIDES**

Durante as duas últimas décadas, a testosterona sofreu uma reviravolta em relação ao seu efeito, passando de um fator de risco para doenças cardiovasculares para um excelente agente cardioprotetor. No entanto, deve-se deixar claro que isso se aplica unicamente à testosterona dentro dos níveis fisiológicos e sua utilização clínica na reposição durante o tratamento em homens hipogonadais, ou seja, as complicações decorrentes do uso dos EAA são observada apenas quando são aplicadas doses excessivas de EAA (MORGENTALER et al., 2015; CORONA et al., 2014).

As altas doses de EAA, especialmente em casos de consumo simultâneo de várias preparações diferentes, podem causar redução da fração HDL (lipoproteína de alta densidade) do colesterol e aumento do colesterol LDL (baixa densidade-lipoproteína), bem como uma diminuição da apolipoproteína A1 (CARSON et al., 2015; BONETTI et al., 2008; SINGH et al., 2002).

Os usuários que fazem uso abusivo prolongado de EAA apresentam alterações eletrofisiológica miocárdicas, com uma incidência significativamente evidenciado eletrocardiogramas (ECG) anormais, tipicamente com aumento do complexo QRS > 114 ms, além de fibrilação atrial, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, batimentos ectópicos supraventriculares e ventriculares (SCULTHORPE et al., 2010; ACHAR, ROSTAMIAN, NARAYAN, 2010; URHAUSEN, ALBERS, KINDERMANN, 2004).

O uso abusivo e descontrolado de EAA por atletas jovens, aparentemente saudáveis, pode causar uma incidência significativamente aumentada de cardiomiopatia e morte cardíaca. Isso diz respeito principalmente a atletas de *powerlifter* (levantamento de peso básico ou levantamento de potência) e fisiculturistas que fazem uso de altas doses de EAA, muitas vezes em combinação com outras drogas (ALIZADE, 2015; SCHWINGEL, ZOPPI, COTRIM, 2014; VOGT et al., 2002).

Citando a testosterona como exemplo, há um grande número de evidências científicas e clínicas acumuladas ao longo de várias décadas que revelam uma relação ampla e forte entre os níveis de testosterona e a saúde cardiovascular. Especificamente, níveis baixos de testosterona são diretamente associados ao aumento da mortalidade, aterosclerose e doença arterial coronariana. Homens com concentrações séricas baixas de testosterona apresentam maior risco de desenvolvimento subsequente de diabetes e síndrome metabólica (HARING et al., 2013; HAK et al., 2002; STELATTO et al., 2000).

Outros efeitos adversos são associados ao uso abusivo de esteroides anabolizantes, tais como prejuízos do controle parassimpático e ainda, uma tendência de hiperestimulação do sistema nervoso simpático em ratos que receberam administração crônica de nandrolona (PEREIRA, JR. 2006).

## 6. A VARIABILIDADE CARDÍACA

O coração é um órgão que apresenta células com ritmicidade própria localizadas no nodo sinusal, capazes de gerar potenciais de ação. Responsáveis pelo estabelecimento da frequência cardíaca cujo controle é feito, em parte pelo Sistema Nervoso Autônomo, dividido em um ramo simpático e parassimpático. A ação dessas vias configura-se de forma coordenada, onde a ação simpática promove o aumento da frequência cardíaca enquanto que a parassimpática promove a diminuição. Por essa razão, modificações na frequência cardíaca são esperadas como respostas normais do organismo a estímulos fisiológicos e ambientais, tais como: respiração, exercício físico, estresse, alterações hemodinâmicas, metabólicas, sono e desordens induzidas por doenças (LOPES, 2013).

A descoberta da relação entre o sistema nervoso autônomo e a mortalidade por doenças cardiovasculares tornam necessária à realização de estudos acerca do aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática. A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um maiores marcadores para avaliar essa relação e quantificar a atividade autonômica. (LACHISH, 2009).

A VFC compreende as oscilações entre os intervalos RR dos batimentos cardíacos, que estão relacionadas à interação contínua entre dois braços do sistema nervoso autônomo (LAHIRI, KANNANKERIL, GOLDBERGER 2008; BILCHICK, BERGER, 2006; KLEIGER, STEIN, BIGGER, 2005).

O nó sinusal, o marcapasso cardíaco, apresenta sua própria atividade intrínseca, no entanto, uma variedade de estímulos internos e externos podem alterar o equilíbrio entre o tônus simpático e vagal, e assim modificar a frequência cardíaca final. As alterações da frequência cardíaca podem ocorrer como resposta ao estresse mental ou físico, doenças cardíacas ou não cardíacas ou tratamento farmacológico ou invasivo. O desequilíbrio autonômico do sistema nervoso, com uma mudança para o aumento do tônus simpático e redução do tônus vagal, demonstrou estar associado ao maior risco de problema cardíaca. Portanto, a VFC tornou-se uma ferramenta importante e bem reconhecida na identificação de pacientes

com risco de morte cardiovascular. A avaliação da VFC tornou-se uma ferramenta de diagnóstico importante na detecção de comprometimento autonômico e predição de prognóstico em vários distúrbios neurológicos (LAHIRI, KANNANKERIL, GOLDBERGER 2008; BILCHICK, BERGER, 2006; KLEIGER, STEIN, BIGGER, 2005; MALIK, 2004).

Informações são obtidas a partir da análise espectral fornecendo dados sobre como o poder da VFC é distribuído como uma função da frequência. Esta análise é geralmente realizada com base em gravações de curto prazo (5 minutos) em condições controladas. Os índices espectrais são avaliados na linha de base, bem reflexamente em uma série de manobras (HEATHERS, 2014; SHAFFER, MCCRATY, ZERR, 2014 LOMBARDI, 2001).

A análise espectral tem como objetivo separar diferentes componentes da frequência de uma modulação inteira de intervalos RR. A abordagem mais utilizada para calcular índices espectrais é baseada na rápida transformação de Fourier (FFT). A potência total da variabilidade do intervalo RR é a variância total e corresponde à soma das quatro faixas espectrais, LF (baixa frequência), HF (alta frequência), VLF (frequência muito baixa) e ULF (ultra baixa frequência). A análise espectral obtida a partir de gravações de curto prazo caracteriza-se por três componentes principais: o HF; LF e componentes VLF. A banda de alta frequência (HF) (0,15 a 0,40 Hz), que reflete os efeitos da respiração na frequência cardíaca, também referida como arritmia sinusal respiratória (ASR); a banda de baixa frequência (LF) (0,04 a 0,15 Hz), que representa oscilações relacionadas à regulação da pressão arterial e ao tônus vasomotor, incluindo a chamada flutuação de 0,1 Hz; e a banda de frequência muito baixa (VLF) (<0,04 Hz), que se pensa relacionar, entre outros fatores, à termorregulação e ao funcionamento do rim (DEL PASSO et al., 2013; TASK FORCE, 1996).

O poder do componente HF pode ser tomado como um índice de tônus parassimpático cardíaco, o componente LF é um marcador de saída simpática cardíaca, e o equilíbrio simpático-vagal pode ser avaliado como a relação LF / HF, que geralmente é interpretada como refletindo a contribuição comparativa relativa ao controle da FC (DEL PASSO et al., 2013).

Vários artigos demonstraram a presença de anormalidades na VFC em pacientes com algumas condições clínicas tais como: diabetes (LEFRANDT et al., 2010; TEFAYE et al., 2010), acidente vascular cerebral (COLIVICCHI et al., 2005; COLIVICCHI et al., 2004), doença de Parkinson (DEVOS et al., 2003; CHEN et al., 2011) e epilepsia (EVRENGÜL et al., 2005; TOTH et al., 2010; LOTUFO et al., 2012).

A análise da variabilidade da frequência cardíaca fornece subsídios para avaliar mudanças no sistema nervoso autônomo em repouso, em resposta às condições fisiológicas e em resposta a processos patológicos.

No presente trabalho foi testada a hipótese que o uso recreativo de esteroides anabólicos altera o balanço autonômico cardíaco em pacientes saudáveis que se propõem ao uso recreacional destas drogas.

## Capítulo II

### *Objetivos*

## **II. OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o balanço autonômico cardíaco e o parâmetros hormonais em pacientes saudáveis que fazem uso recreacional de esteroides anabólicos.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Em pacientes em uso de esteroides anabólicos ou não:

Avaliar e acompanhar o perfil bioquímico/laboratorial dos pacientes;

Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca;

## Capítulo III

### *Material e Métodos*

### **III. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **1. Pacientes**

Foram selecionados para esse estudo, pacientes adultos do sexo masculino, com idade entre 21 e 45 anos, não fumantes, não etilistas, que procuraram a clínica com o intuito de acompanhamento médico uma vez que tomaram a decisão de fazer uso de esteroides anabólicos com o objetivo de hipertrofia muscular, e que apesar de serem informados de todas as possíveis consequências que esse ato pode acarretar, os mesmos informaram que fizeram/estão fazendo uso destas medicações por conta própria de modo recreacional. Os pacientes selecionados ao estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e informado para participarem efetivamente do estudo.

Foram excluídos do estudo pacientes com menos de 21 anos de idade, indivíduos com histórico de doença cardiovascular e aqueles que informaram que fizeram/estão fazendo uso de esteroides anabólicos produzidos para uso veterinário ou de fabricação em laboratórios clandestinos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPB.

## 2. Protocolos

Os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com o protocolo de uso de esteroides informado pelo paciente:

**Grupo I:** Pacientes que fizeram ou estão fazendo uso de testosterona sintética (n = 10);

**Grupo II:** Pacientes que fizeram ou estão fazendo uso de testosterona sintética (Durateston) + Deca Durabolin (n = 18);

**Grupo III:** Pacientes que fizeram ou estão fazendo uso de testosterona sintética (Durateston) + Deca Durabolin + Oxandrolona (n = 9);

**Grupo IV:** Pacientes saudáveis que não estão fazendo uso de esteroides (n = 7).

Os pacientes foram orientados a seguir uma dieta hipercalórica (acima de 2200 kcal/dia), hiperproteica e normolipídica e uma rotina de treino resistido 5 vezes por semana, ambas direcionadas à hipertrofia muscular.

## 3. Análises laboratoriais

Com intuito de avaliar o perfil bioquímico e hormonal dos participantes, os seguintes testes laboratoriais foram realizados: dosagens de testosterona, Hormônio Luteinizante (LH), Hormônio Folículo Estimulante (FSH), 17 $\beta$ -estradiol, HDL (lipoproteína de densidade alta), LDL (lipoproteína de densidade baixa), Triglicerídeos, AST (alanina aminotransferase), ALT (aspartato aminotransferase), Creatinina, uréia, Creatina Fosfoquinase (CPK) e fosfatase alcalina.

As amostras laboratoriais foram coletadas na Clínica Endonutro na cidade de João Pessoa e encaminhadas para o Laboratório de Controle

Neural da Circulação e Hipertensão Arterial do Centro de Biotecnologia da UFPB. O sangue coletado foi armazenado em tubos de polietireno à vácuo livres de metais (BD Vacutainer Systems-Becton, Dickinson & Co), siliconizados com tampas de borracha. Os parâmetros bioquímicos e hormonais foram determinados de acordo com a especificação de cada kit de dosagem e seguindo as orientações do fabricante. As análises bioquímicas foram realizadas no primeiro dia de acompanhamento e ao final da sexta semana de acompanhamento.

#### **4. Análise da variabilidade da frequência cardíaca**

Os participantes foram submetidos ao teste de variabilidade cardíaca utilizando o sistema Nerve-Express® versão 6.0 (*Heart Rhythm Instruments, Inc.*, Nova York, Estados Unidos), consiste num sistema computadorizado, e não invasivo destinado a análise quantitativa e qualitativa da atividade do sistema nervoso autônomo por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Para a realização do estudo, foi escolhido o Teste Ortostático dentro do sistema Nerve-Express®, o participante permaneceu em repouso por 10 minutos para estabilização dos parâmetros cardiovasculares, em seguida permaneceu deitado sobre uma maca confortável, em decúbito dorsal, com os membros estendidos e relaxados utilizando um sensor polar em torno do tórax ao nível do processo xifóide e conectado a um microcomputador através de um cabo.

Este sensor envia ao microcomputador o registro dos batimentos cardíacos captados pela cinta Polar que foram interpretados pelo software Nerve-Express gerando um gráfico na tela, após o intervalo de 3 minutos, o sistema emite um sinal sonoro para que o examinado assumira a posição ereta. O mesmo permaneceu assim relaxado por mais 3 minutos de registro. Ao final do teste foram avaliados os componentes de baixa (LF) e alta frequência (HF) da análise espectral, assim como o índice de atividade simpática e parassimpática e o balanço simpático vagal. A avaliação da variabilidade cardíaca foi realizada no primeiro dia de acompanhamento, três

semanas após o início do acompanhamento e ao final da sexta semana de acompanhamento.

## **5. Análise estatística**

Os dados foram expressos como média  $\pm$  e.p.m. A comparação entre os grupos foi feita por ANOVA two way seguida do pós teste de Dunnet utilizando o software GraphPad Prism versão 7.0 (*GraphPad Software, La Jolla, California USA*). Os dados foram considerados diferentes quando  $p < 0,05$ .

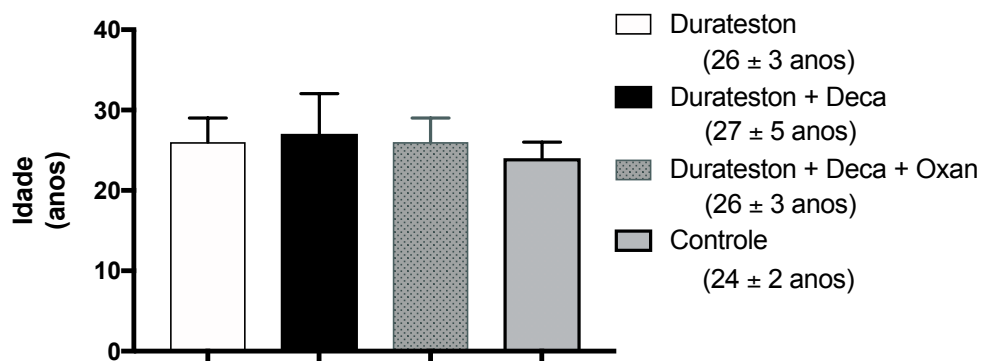
## Capítulo IV

### *Resultados*

## IV. RESULTADOS

### 1. Faixa etária dos indivíduos estudados

Os participantes dos quatro grupos estudados não apresentaram diferenças nas faixa etária conforme podemos visualizar na figura 3.



**Figura 3.** Faixa etária dos participantes do estudo. Os valores são a média ± e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.

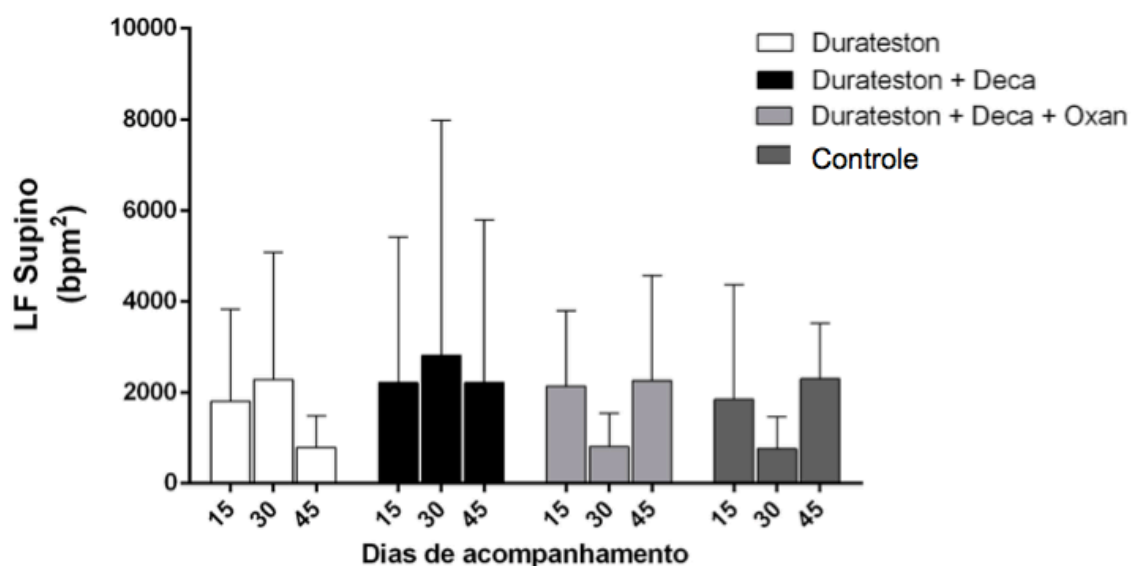
### 2. Efeitos dos diferentes protocolos de utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca

Os resultados da análise da variabilidade obtidos mostram que não houveram alterações dos componentes de baixa frequência (LH) da análise espectral na posição supino comparando-se os grupos tratados apenas com Durateston, Durateston + Deca, Durateston + Deca + Oxandrolona com o grupo controle durante todo o período de acompanhamento, 15, 30 e 45 dias (Figura 4).

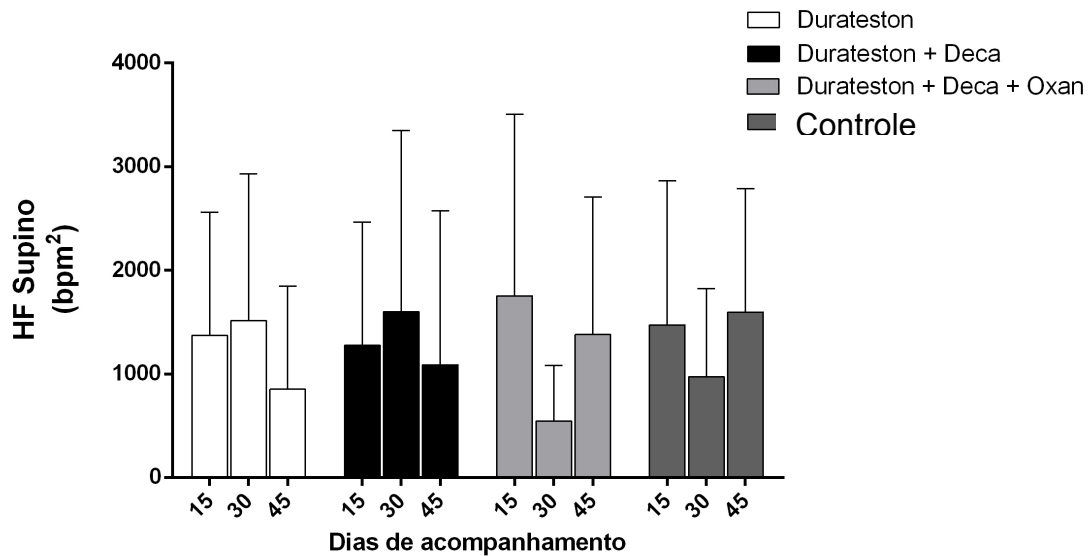
Resultados semelhantes foram observados na análise dos componentes de alta frequência (HF) da análise espectral na posição supino

comparando-se os grupos tratados apenas com Durateston, Durateston + Deca, Durateston + Deca + Oxandrolona com o grupo controle, onde não houveram diferenças durante todo o período de acompanhamento, 15, 30 e 45 dias (Figura 5).

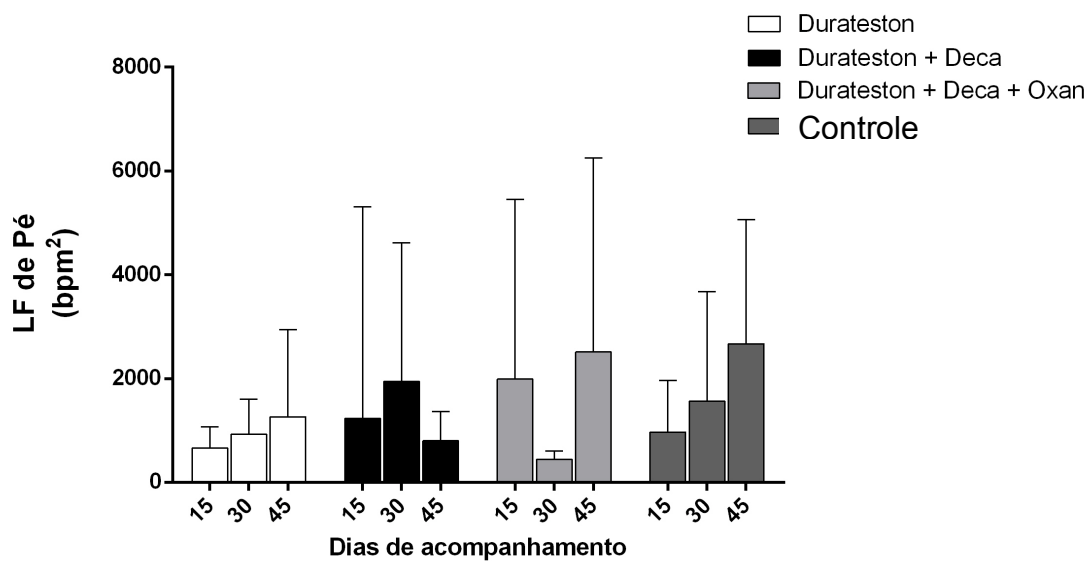
Na análise dos resultados na posição em pé, tanto na baixa frequência (LF) (Figura 6) quanto na alta frequência (HF) (Figura 7) não foram observadas alterações na análise espectral comparando-se os grupos tratados com o grupo controle.



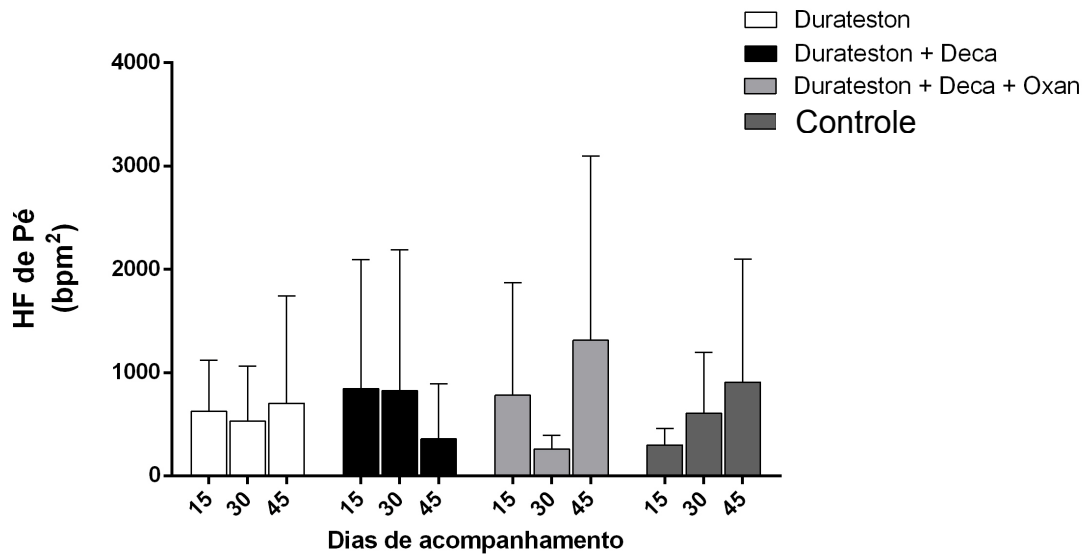
**Figura 4.** Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de baixa frequência (LF) da análise espectral na posição supino nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.



**Figura 5.** Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de alta frequência (HF) da análise espectral na posição supino nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.



**Figura 6.** Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de baixa frequência (LF) da análise espectral na posição em pé nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.

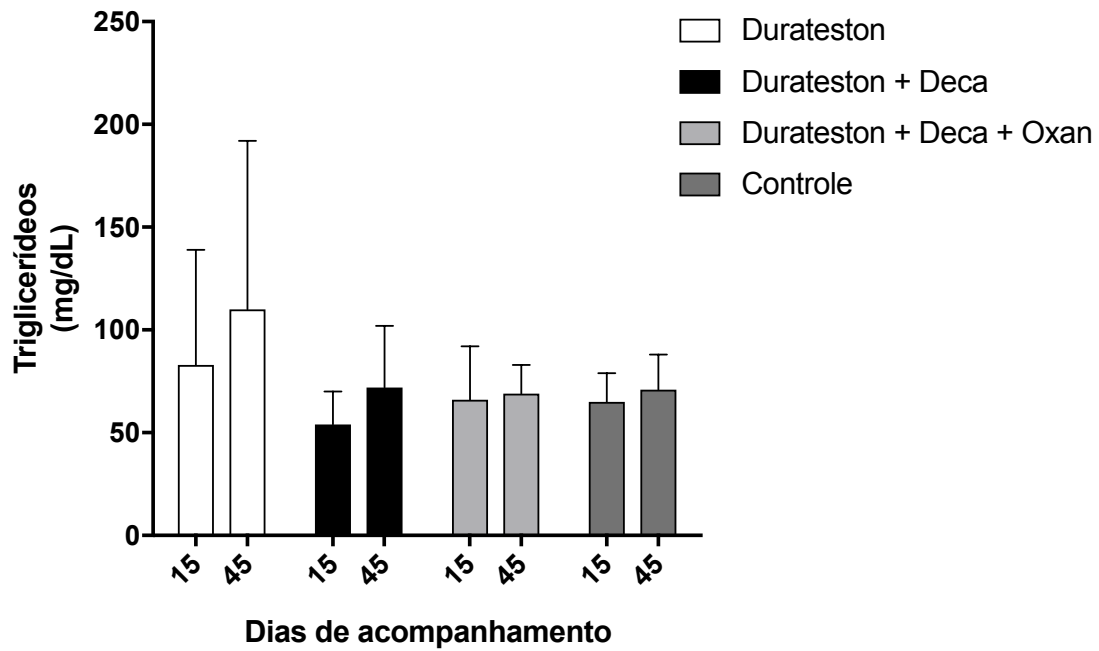


**Figura 7.** Efeito utilização de esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca. O parâmetro avaliado foi o componente de alta frequência (HF) da análise espectral na posição em pé nos períodos de acompanhamento (15, 30 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.

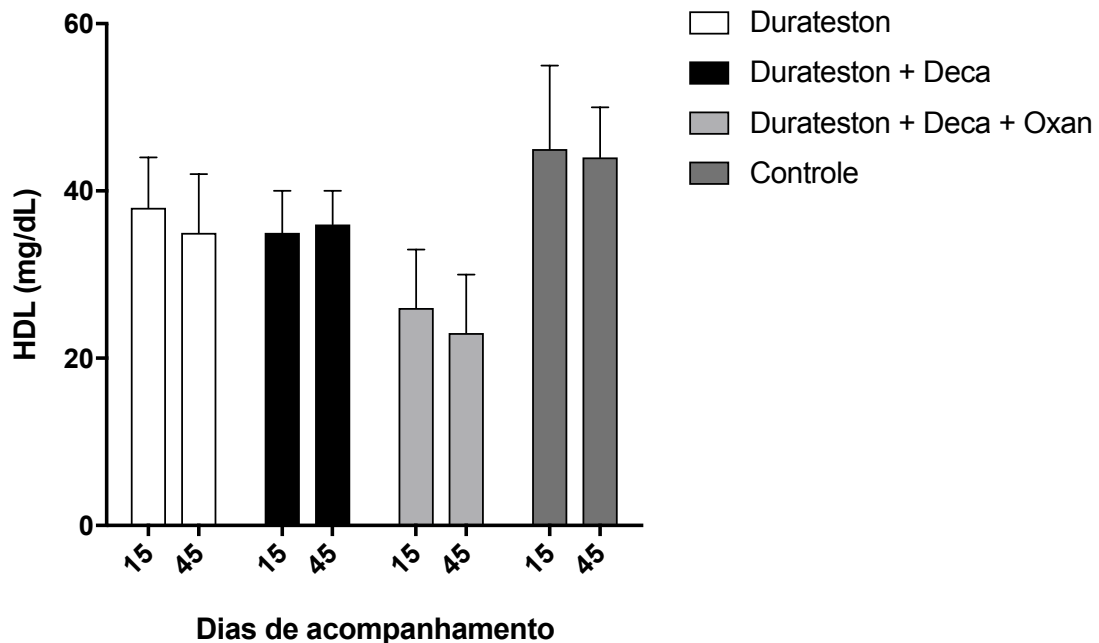
### 3. Efeitos dos esteroides sobre o perfil lipídico

Verificou-se que os tratamentos com Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona não promoveram alterações nos níveis de Triglicerídios com 15 e 45 dias de acompanhamento comparados com o controle nos mesmos períodos de observação (Figura 8).

Avaliando-se os níveis de HDL, observou-se que durante o período de 15 dias de acompanhamento, nenhum dos três tratamentos, Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona promoveram alterações nos níveis de HDL, quando comparado com o grupo controle placebo. Resultados semelhantes foram observados com 45 dias de acompanhamento, onde em nenhum dos três tratamentos, Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona observou-se alterações nos níveis de HDL, quando comparado com o grupo controle placebo (Figura 9).



**Figura 8.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de triglicerídeos. Os parâmetros avaliados foram os níveis de triglicerídeos para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.



**Figura 9.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de HDL. Os parâmetros avaliados foram os níveis de HDL para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.

#### **4. Efeitos dos esteroides sobre as funções hepática e renal**

Na análise da função hepática, analisamos os níveis de Aspartato aminotransferase (AST ou TGO), Alanina aminotransferase (ALT ou TGP) e Fosfatase Alcalina em função dos diferentes tratamentos.

Verificou-se que os tratamentos com Durateston e Durateston + Deca não alteraram os níveis de TGO comparados com o controle , o que não ocorreu com o tratamento com Durateston + Deca + Oxandrolona, onde observou-se uma aumento nos níveis de TGO com 15 e 45 dias de acompanhamento (Figura 10).

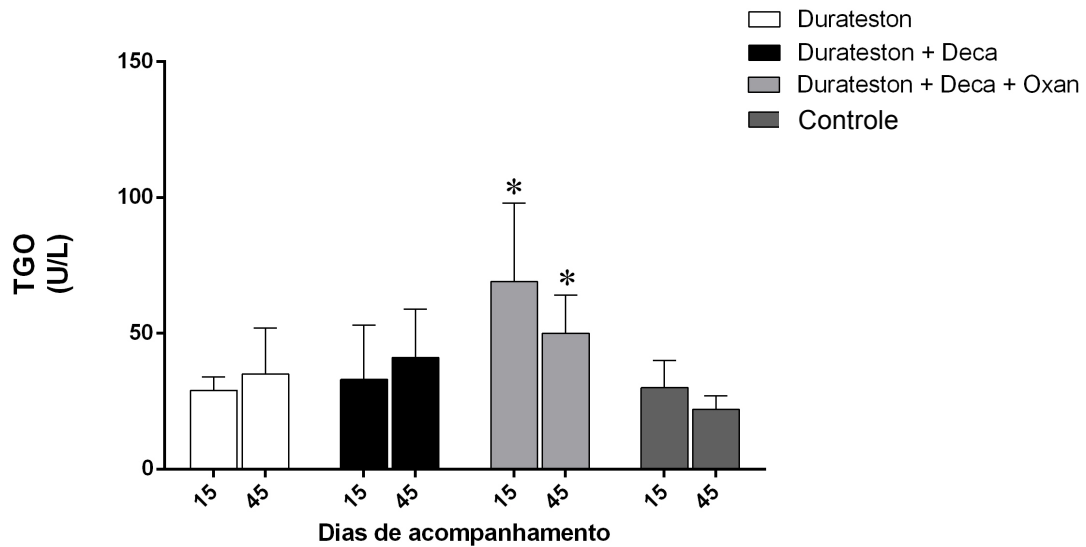
Os níveis de TGP não foram alterados com os tratamentos com Durateston e Durateston + Deca comparados com o controle , mas observou-se aumento nos níveis de TGP com 15 e 45 dias de acompanhamento com o grupo tratado com Durateston + Deca + Oxandrolona (Figura 11).

Em nenhum dos 3 tratamentos, Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona observaram-se alterações nos níveis de fosfatase alcalina quando comparado com o grupo controle com 15 e 45 dias de acompanhamento, respectivamente (Figura 12).

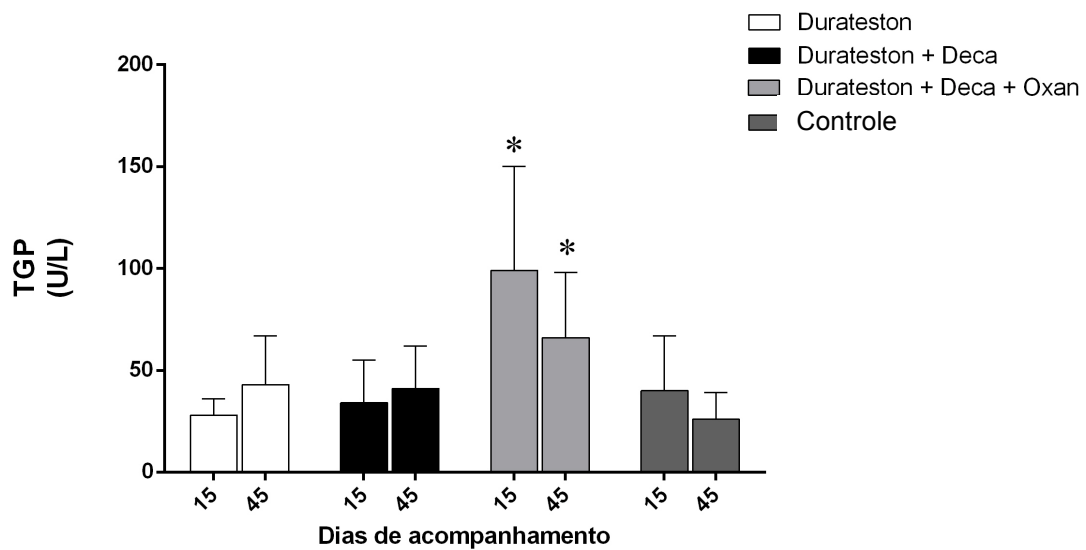
Na análise da função renal, analisamos os níveis de uréia e creatinina em função dos diferentes tratamentos.

Verifica-se que os tratamentos com Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona não alteraram os níveis de Uréia com 15 dias e 45 dias de acompanhamento, comparados com o controle (Figura 13).

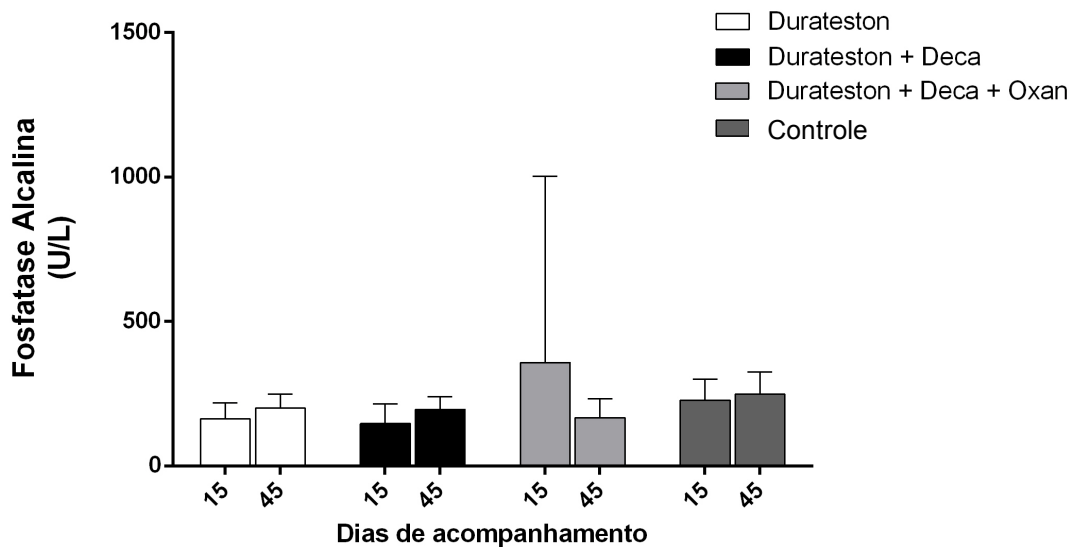
De maneira semelhante aos resultados dos níveis de uréia, em todos os tratamentos utilizados não observamos alterações dos níveis de creatinina nos dois períodos de acompanhamento analisados (15 e 45 dias)(Figura 14).



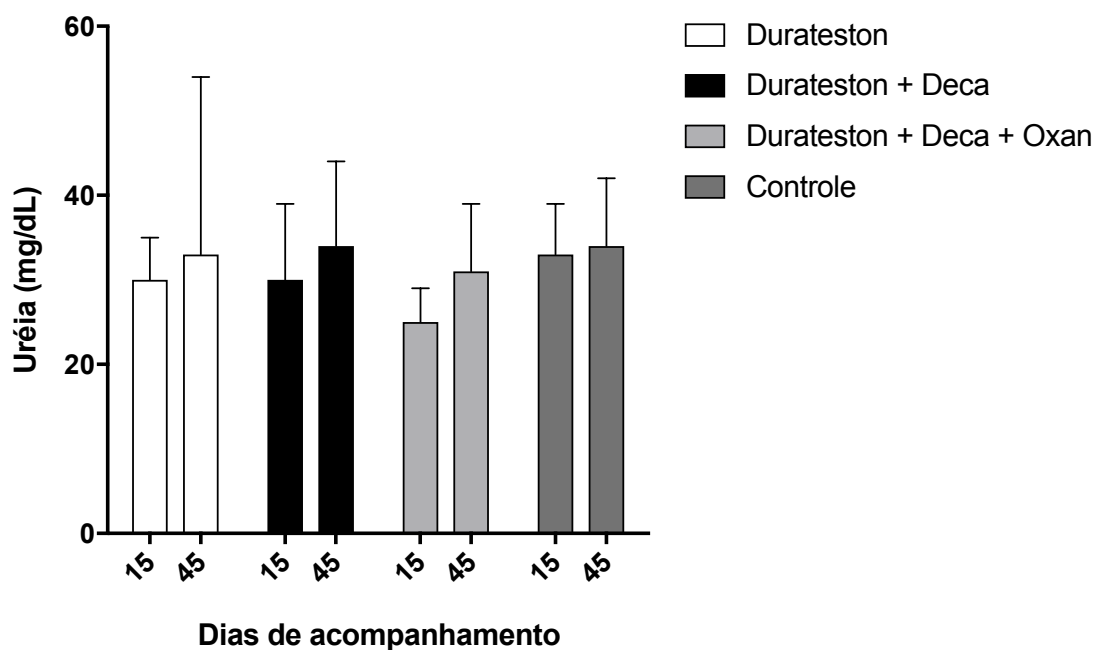
**Figura 10.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de TGO. Os parâmetros avaliados foram os níveis de TGO para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.



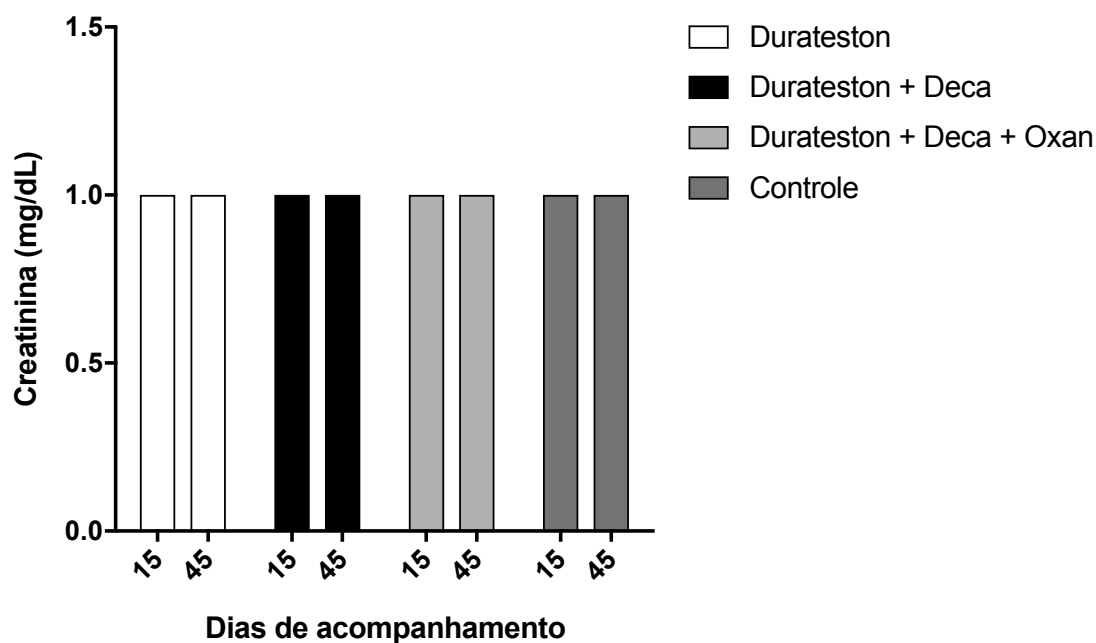
**Figura 11.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de TGP. Os parâmetros avaliados foram os níveis de TGP para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.



**Figura 12.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de fosfatase alcalina. Os parâmetros avaliados foram os níveis de fosfatase alcalina para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.



**Figura 13.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de uréia. Os parâmetros avaliados foram os níveis de uréia para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.



**Figura 14.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de creatinina. Os parâmetros avaliados foram os níveis de creatinina para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.

## 5. Efeitos dos esteroides sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise

Foram analisados os níveis de hormônio Luteinizante (LH) e Hormônio Folículo Estimulante (FSH) para avaliação dos efeitos dos esteroides sobre o eixo Hipotálamo-Hipófise.

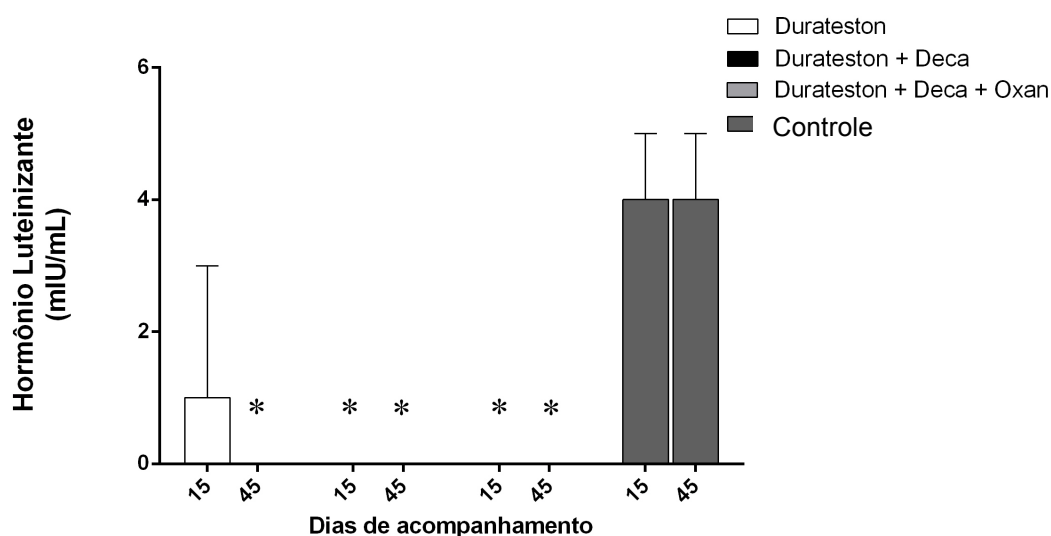
No tratamento com Durateston, observou-se que os níveis LH não foram alterados com 15 dias de acompanhamento, mas foram reduzidos com 45 dias de acompanhamento comparando-se com o grupo controle (Figura 15).

No tratamento com Durateston + Deca observou-se que houve redução nos níveis de LH com 15 e 45 dias de acompanhamento (Figura 15).

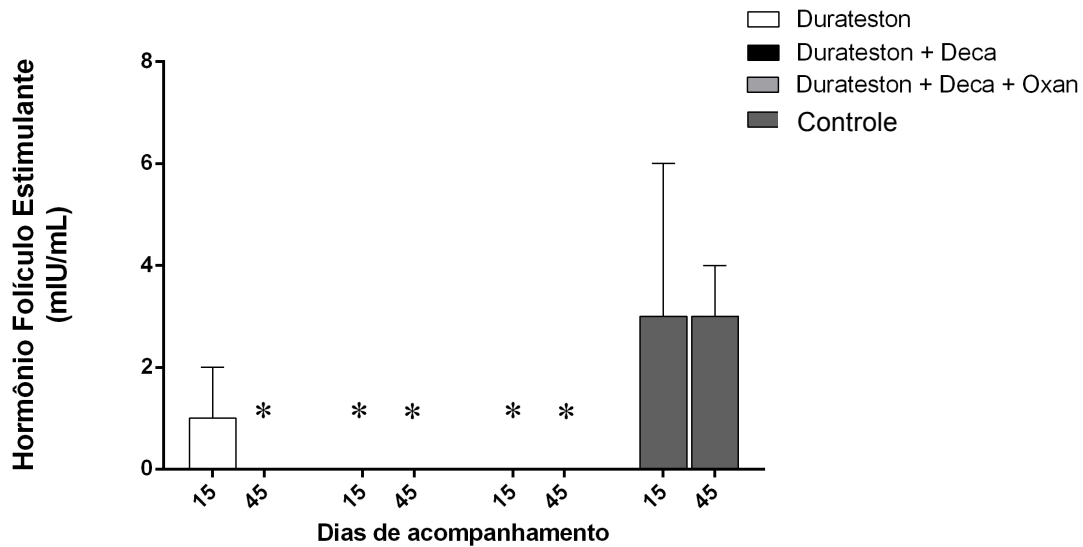
Redução nos níveis de LH também foram observados no tratamento com Durateston + Deca + Oxandrolona, tanto com 15 quanto com 45 dias de acompanhamento, comparando-se com o grupo placebo (Figura 15).

Em relação aos níveis de FSH foram encontrados resultados semelhantes ao do LH, onde o tratamento com Durateston não promoveu alterações nos níveis de FSH com 15 dias de acompanhamento, mas promoveu redução de seus níveis com 45 dias de acompanhamento, comparando-se com o grupo placebo (Figura 16).

Os tratamentos com Durateston + Deca e Durateston + Deca + oxandrolona promoveram redução dos níveis de FSH com 15 e 45 dias de acompanhamento, comparando-se o grupo controle (Figura 16).



**Figura 15.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de LH. Os parâmetros avaliados foram os níveis de LH para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.



**Figura 16.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de FSH. Os parâmetros avaliados foram os níveis de FSH para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.

## 6. Efeitos dos esteroides sobre os níveis de testosterona, estradiol e globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG)

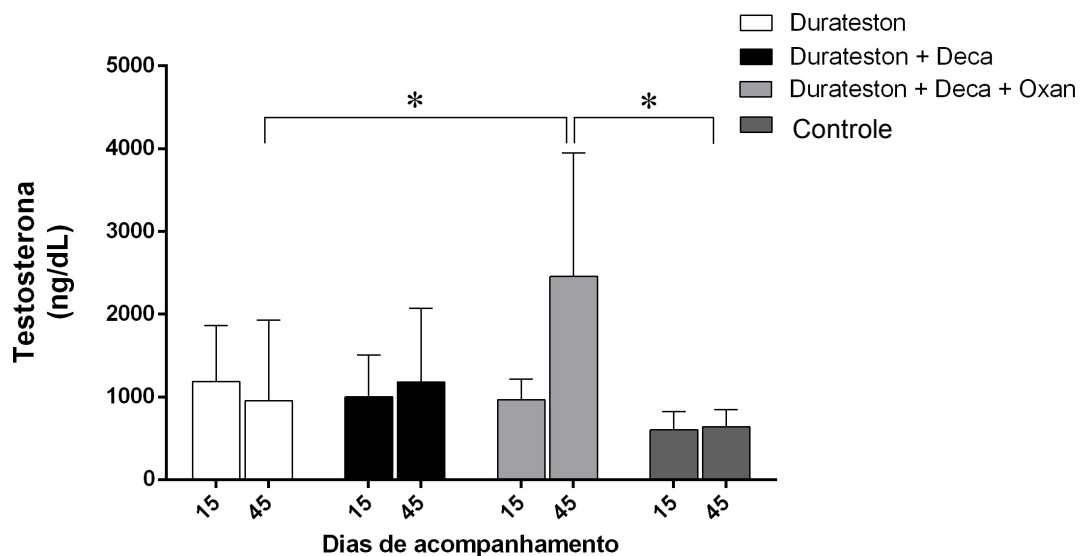
Os tratamentos com Durateston e Durateston + Deca não promoveram alterações nos níveis de testosterona com 15 e com 45 dias de acompanhamento, comparando-se com o grupo placebo (controle)(Figura 17).

Apenas com 45 dias de acompanhamento que observou-se aumento nos níveis de testosterona com o tratamento com Durateston + Deca + oxandrolona em relação ao grupo controle. Nenhuma alteração nos níveis de testosterona foi observado com esse mesmo tratamento em 15 dias de acompanhamento, comparando-se ao grupo controle (Figura 17).

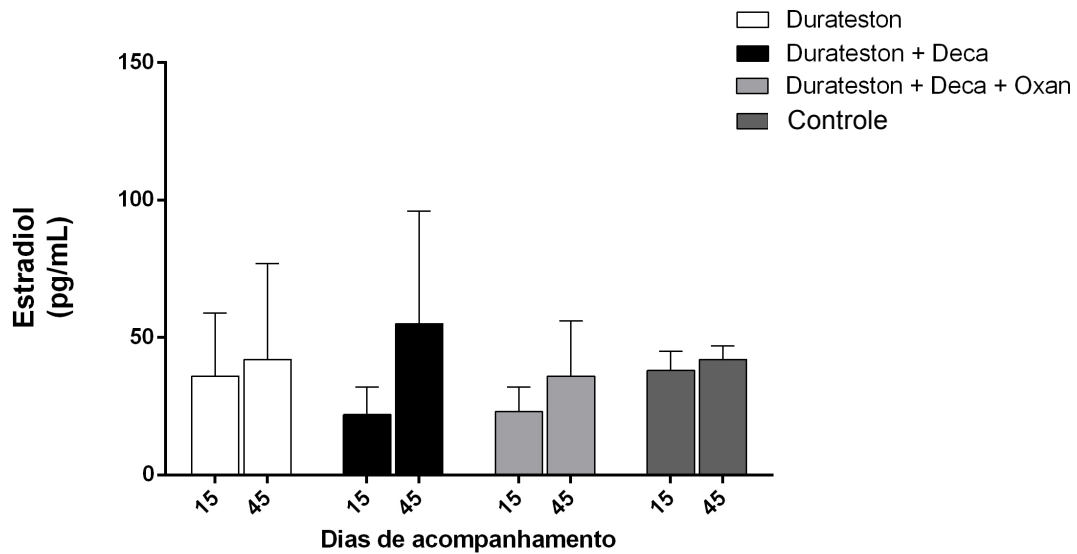
Não foram observadas alterações nos níveis de estradiol em 15 dias de acompanhamento com os tratamentos com Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona em relação ao grupo controle (Figura 18).

Observaram-se os mesmo resultados com 45 dias de acompanhamento, onde não foram verificadas alterações nos níveis de estradiol nos tratamentos com Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona em relação ao grupo controle (Figura 18).

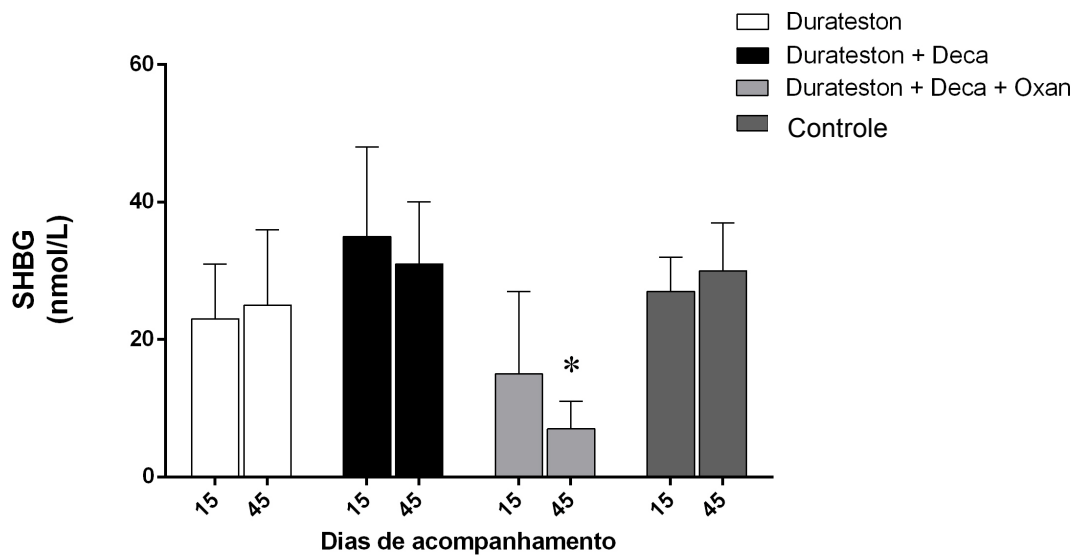
Os níveis de SHBG foram reduzidos apenas com 45 dias de acompanhamento com o tratamento com Durateston + Deca + Oxandrolona. Em 15 dias de acompanhamento com os tratamentos Durateston, Durateston + Deca e Durateston + Deca + Oxandrolona não observou-se nenhuma alteração nos níveis de SHBG, nem também seus níveis foram alterados com 45 dias de acompanhamento com os tratamentos com Durateston e Durateston + Deca (Figura 19).



**Figura 17.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de testosterona. Os parâmetros avaliados foram os níveis de testosterona para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.



**Figura 18.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de estradiol. Os parâmetros avaliados foram os níveis de estradiol para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet.



**Figura 19.** Efeito dos esteroides sobre os níveis de SHBG. Os parâmetros avaliados foram os níveis de SHBG para os períodos de acompanhamento (15 e 45 dias). Os valores são a média  $\pm$  e.p.m. ANOVA “two-way” seguido pelo teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  comparado com o grupo controle.

## Capítulo V

### *Discussão*

## 5. DISCUSSÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é a variação dos intervalos entre os batimentos cardíacos ao longo do tempo, que inclui componentes periódicos e aperiódicos. A VFC resulta em grande parte da modulação do ritmo cardíaco pela inervação autonômica ao nódulo sinoatrial cardíaco (BERNTSON et al., 1997; DEL PASO et al., 2013). Evidências experimentais de estudos em animais indicam que a estimulação vagal parassimpática leva ao aumento do estado estacionário no intervalo inter-batimento e, respectivamente, à diminuição da frequência cardíaca, enquanto que a estimulação simpática produz o efeito oposto (BERNTSON et al., 1997).

O alto tônus da VFC é um índice de controle parassimpático robusto (isto é, através do nervo vago) no coração e tem sido associado com auto-regulação eficaz, bem como respostas adaptativas e flexíveis para atender várias demandas situacionais (THAYER et al. 2009). Por outro lado, a supressão fásica da VFC representa a retirada do controle vagal cardíaco e a ativação de sistemas defensivos e tem sido conceituada como um biomarcador do estresse (PARK et al., 2014; THAYER et al., 1996).

Os registros da VFC são utilizadas numa vasta gama de configurações, popular devido aos métodos não invasivos que são utilizados na recolha de dados. A utilidade clínica da VFC foi observada no final da década de 1980, quando a diminuição da VFC, definida por uma redução no Desvio padrão de todos os intervalos NN (tempo entre dois picos sucessivos de ondas R normais de um complexo QRS) de 24 horas, mostrou ser um forte preditor de mortalidade pós-infarto do miocárdio (KLEIGER et al, 1987).

Assim, um corpo substancial de pesquisas sugere que as diferenças individuais na regulação autonômica indexadas pela VFC representam biomarcadores importantes da saúde mental e física. Assim a VFC tem sido usada para investigar estados de saúde e doença para fins clínicos e de pesquisa (GOLOSHEYKIN et al., 2017; SPITONIA et al, 2017; CALANDRA-BUONAURA et al, 2016).

Os resultados obtidos a partir da análise da VFC utilizando o Nerve-Express, chamado de ritmograma, nos possibilita a identificação de

dois componentes espectrais: a banda de baixa frequência (LF) que compreende o intervalo de 0,04 a 0,15 Hz e a banda de alta frequência (HF) no intervalo de 0,15 a 0,40 Hz. Um alto grau de correlação tem sido estabelecido entre a força da banda HF e a atividade do Sistema Nervoso Parassimpático (SNPS) e uma correlação similar estabelecida para LF e a atividade do Sistema Nervoso Simpático (SNS) (DEL PASO et al., 2013; STEIN, PU, 2012; MALIK et al, 1996; BURR 2007).

Nossos resultados obtidos dos diferentes protocolos esteroides sobre a variabilidade da frequência cardíaca, mostram que não houveram alterações dos componentes de baixa frequência (LH) e alta frequência (HF) da análise espectral na posição supino e na posição em pé em nenhum dos grupos tratados (Durateston, Durateston + Deca, Durateston + Deca + Oxandrolona) comparando-se com o grupo controle durante todo o período de acompanhamento, 15, 30 e 45 dias (Figuras 4, 5, 6 e 7).

Podemos então afirmar que o tratamento com os esteroides utilizados não promovem alterações no controle parassimpático e simpático dos pacientes observados, e durante o tempo de acompanhamento total (45 dias).

Na análise dos efeitos dos esteroides sobre o perfil lipídico, avaliamos o diferentes protocolos com esteroides em função dos níveis séricos de triglicerídios e lipoproteína de alta densidade (HDL).

Enquanto a lipoproteína de baixa densidade (LDL) têm sido o foco principal da atenção clínica em relação à aterosclerose, os triglicéridios (TG) começaram a ganhar mais atenção nos últimos anos. Vários estudos observacionais têm encontrado uma associação entre níveis elevados de TG e maior risco de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (AUSTIN et al., 2000).

A maioria dos triglicerídeos na corrente sangüínea não se movem livremente como ácidos graxos, mas sim são transportados por grandes estruturas macromoleculares, principalmente lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e quilomicrons. Estas lipoproteínas não têm apenas importantes funções de transporte, mas também interagem com uma variedade de receptores e enzimas que regulam fortemente o transporte e o metabolismo. As duas principais fontes de triglicerídeos plasmáticos no

organismo vêm da produção hepática e captação intestinal. Aqueles que vêm da produção hepática são secretados pelo fígado para a corrente sanguínea como partículas de VLDL que contêm apo-B 100. Os triglicéridos dietéticos são absorvidos a partir do intestino e embalados em apo-B48 contendo quilomícrons e depois secretados para a corrente sanguínea através do sistema linfático. De notar que ensaios laboratoriais atuais para a medição de níveis de triglicéridos são incapazes de distinguir entre as duas formas diferentes e sempre mede o teor total de triglicéridos (NORDESTGAARD, VARBO, 2014; CHAPMAN et al., 2011).

O HDL exibe um amplo espectro de atividades biológicas, das quais a atividade de efluxo de colesterol celular e ações anti-inflamatórias e anti-oxidativas são fundamentais (RYE et al., 2009; KONTUSH, CHAPMAN, 2006). O HDL também contribui para a função das células beta pancreáticas (GETZ, REARDON, 2010). As HDLs mantêm a vasoreatividade endotelial, atenuam o estresse oxidativo, inibem a apoptose das células endoteliais, contribuem para a reparação do endotélio danificado, inibem a ativação dos monócitos, e reduzem a expressão de moléculas de adesão e citocinas (MURPHY et al., 2008; MINEO et al., 2006; TSO et al., 2006; KONTUSH, CHAPMAN, 2006).

As figuras 8 e 9 mostram que nos tratamentos utilizados com esteroides, verificamos que não houveram alterações significantes nos níveis de triglicéridos e de HDL, assim podemos inferir que o uso desses esteroides, nas dosagens e tempo que acompanhamos, não promovem aumento de risco cardiovascular. De outro modo, o uso de esteroides, por não promoverem aumento nos níveis de HDL, não aumentando assim os efeitos benéficos causados pelo HDL.

Para verificarmos o efeito dos esteroides sobre a função hepática, analisamos os níveis de TGO, TGP e Fosfatase Alcalina em função dos diferentes tratamentos utilizados.

As aminotransferases (ALT e AST) são enzimas que catalisam transferência de grupos amino, cruciais para a biossíntese e degradação dos aminoácidos. A ALT está presente na concentração mais alta no fígado, mas também é encontrada no músculo esquelético e miocárdio, e pode ser elevada em infarto do miocárdio ou outro trauma muscular, já a AST é

encontrada, majoritariamente no fígado, e em quantidades menores no músculo cardíaco, músculo esquelético, rins, cérebro, pâncreas, pulmões, leucócitos e eritrócitos (FUHRMANN et al., 2009; HAYASHI et al., 1990).

Quando utilizados em diagnósticos, ambas são bons indicadores de lesão hepatocelular, embora a AST seja menos específica do que a ALT, pois ela potencialmente aumenta em outras condições, tais como: infarto do miocárdio, pancreatite aguda, anemia hemolítica aguda, queimaduras graves, doença renal aguda, doenças músculo-esqueléticas e trauma (WING et al., 2016).

A fosfatase alcalina é uma enzima do tipo hidrolase responsável pela remoção de grupos fosfato de muitos tipos de moléculas, incluindo nucleótídeos, proteínas e alcalóides, está presente em todos os tecidos corporais, mas está particularmente concentrada no fígado, no ducto biliar, nos rins, nos ossos e na placenta. Portanto, a fosfatase alcalina pode ser aumentada em condições que afetem o fígado, especialmente doença colestática, osso, intestino ou rim (ALVARO et al., 2000; KIM, WYCKOFF, 1991).

Pelos resultados apresentados nas figuras 10, 11 e 12, verifica-se que não houveram alterações nos níveis de AST, ALT e fosfatase alcalina em todos os tratamentos com esteroides, o que nos leva a concluir que o uso desses esteroides não promovem alterações nas funções hepáticas.

Partindo-se para a análise da função renal, verificamos os níveis de uréia e creatinina em função dos diferentes tratamentos. Observamos que não houveram alterações nos níveis de uréia e creatinina em todos o grupos avaliados (figuras 13 e 14), assim descartamos quaisquer efeito negativo dos esteroides sobre a função renal, já que a uréia e a creatinina são marcadores clássicos para avaliação dessa função.

Em relação ao eixo hipotálamo-hipófise, o tratamento com os esteroides reduziram os níveis de LH e FSH (figuras 15 e 16), evidenciando assim um ação inibitória sobre o eixo principal de controle hormonal.

Por fim, analisamos os efeitos dos esteroides sobre os níveis de testosterona, estradiol e globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG)

Apenas com 45 dias de acompanhamento que observamos aumento nos níveis de testosterona com o grupo tratado com Durateston +

Deca + oxandrolona (Figura 17). Não observamos nenhuma alteração nos níveis de estradiol (Figura 18) em todos os tratamentos, e verificamos que os níveis de SHBG foram reduzidos apenas com 45 dias de acompanhamento com o grupo tratado com Durateston + Deca + Oxandrolona (Figura 19).

Os resultados aparentemente contraditórios que obtivemos, já que esperava-se aumento nos níveis de testosterona em todos os grupos tratados com esteroides, mas não observamos esse aumento, pode ser explicado por alguns fatores que elencamos e explicamos a seguir.

Supõe-se que testosterona e demais esteroides estejam em circulação em todo o organismo, mas há anos, os laboratórios clássicos pesquisam seus níveis em soro através de punção venosa, que possui ótima correlação com outros sítios do organismo, porém, somente quando não há introdução de esteroides exógenos no sistema (SUDHIR, KOMESAROFF, 1999).

Há cerca de 40 anos, estudos sobre níveis de esteroides vêm sendo desenvolvidos com determinações dos níveis a partir de outros materiais orgânicos, como sangue total, urina, cabelo, saliva e fezes, mostrando portanto que o sítio soro sanguíneo isolado não é o único viável (BHASIN et.al., 2010; VINING, MCGINLEY, 1987).

Pesquisadores demonstraram a importância da interação dos esteroides com as hemácias, sendo os esteroides lipofílicos, os mesmos têm uma atração interessante por este constituinte de nosso sistema circulatório, aderindo-se levemente as hemácias, os esteroides são carreados para os tecidos, sendo liberados por estas nos capilares, por meio de arraste alcançando o interstício e espalhando-se pelos tecidos do corpo, alcançando as células e cumprindo sua função. Estes são os esteroides na forma livre, que realmente estão disponíveis para uso (FERNANDEZ-BALSELLS et. al., 2010).

No momento em que o paciente recebe hormônios, todo o sistema tende a ter um alto gradiente de esteroides livres, momentaneamente jogados no sistema, que logo saturam os carreadores, como CBG (Globulina transportadora de corticoides) e SHBG (Globulina de ligação de hormônios sexuais), bem como as hemácias, existindo fatores interferentes neste processo (EDELMAN, 2007; BHASIN, et. al., 2005).

O Sequestro dos esteroides pelas hemácias: para dosagens séricas de esteroides usam-se metodologias onde o soro sanguíneo precisa ser separado dos constituintes sólidos (hemácias e plaquetas). Neste momento temos o perigo nas dosagens séricas.

Quando separamos as fases solidas e liquidas, os esteroides que são lipofílicos, estão aderidos às hemácias e durante a centrifugação são sequestrados e vão para o fundo do tubo e finalmente desprezados juntamente com as hemácias. O que permanece no soro, está ligado ao SHBG, que mesmo por saturação não é capaz de segurar grande quantidade destes esteroides. Assim, quando mensuramos níveis de esteroides nestas condições, temos resultados subestimados.

Um outro fator que deve-se levar em conta, é que ao administrar testosterona, o SHBG dos indivíduos estudados diminui, prejudicando a ligação da testosterona livre exógena oferecida.

Outro fator que merece destaque é o equívoco na fórmula de testosterona Livre. Convencionou-se que para obtermos os níveis de Testosterona Livre lança-se mão da Formula Austríaca de Testosterona Livre do site FreeTestosterone. Fórmula esta utilizada por muitos laboratórios e pesquisadores, oferecendo muito perigo nas determinações. Observando-se na nota de rodapé do referido site, observa-se que esta fórmula não pode ser utilizada em usuários de esteroides, pois por saturação do SHBG, a fórmula perde sua finalidade, subestimando também os resultados.

Os dois casos provocam falsos resultados baixos de esteroides, no caso a testosterona deste estudo não são compatíveis com a clínica dos pacientes por erro metodológico na determinação da mesma. Como o objetivo é mensurar a testosterona livre de cada indivíduo, tanto a dosagem da testosterona total (que é uma variável da formula) como a fórmula em si, estão prejudicadas.

## Capítulo VI

### *Conclusões*

## 6. CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos na avaliação e acompanhamento do perfil bioquímico/laboratorial, e na avaliação da variabilidade cardíaca dos pacientes durante o período de uso de esteroides anabólicos de maneira recreativa pôde-se inferir as seguintes conclusões:

- O tratamento com esteroides não promoveu alterações na variabilidade da frequência cardíaca, evidenciado pela análise dos componentes de baixa frequência (LH) e alta frequência (HF);
- O tratamento com esteroides não promoveu aumento de risco cardiovascular;
- O tratamento com esteroides não promoveu alterações nas funções hepáticas;
- O tratamento com esteroides não promoveu alterações nas funções renais;
- O tratamento com esteroides reduz os níveis de LH e FSH, possuindo assim um ação inibitória sobre o eixo hipotálamo-hipófise;
- O tratamento com esteroides não alterou os níveis de estradiol;
- O tratamento com esteroides não aumentou os níveis séricos de testosterona.

## Capítulo VII

### *Referências*

## 7. REFERÊNCIAS

ACHAR, S.; ROSTAMIAN, A.; NARAYAN, S. M. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol.*, 106: 893–901, 2010.

ALIZADE, E. M. D. The Effect of Chronic Anabolic–Androgenic Steroid Use on Tp-E Interval, Tp-E/Qt Ratio, and Tp-E/Qt Ratio in Male Bodybuilders. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 20(6): 592-600, 2015.

ALVARO, D.; BENEDETTI, A.; MARUCCI, L. et al. The function of alkaline phosphatase in the liver: regulation of intrahepatic biliary epithelium secretory activities in the rat. *Hepatology*. 32(2):174-184, 2000.

ANTINOZZI, C.; MARAMPON, F.; CORINALDESI, C.; VICINI, E. et al. Testosterone insulin-like effects: an in vitro study on the short-term metabolic effects of testosterone in human skeletal muscle cells. *J Endocrinol Invest*. 2017.

AUSTIN, M. A.; MCKNIGHT, B.; EDWARDS, K.L.; BRADLEY, C. M.; MCNEELY, M. J.; PSATY, B.M. et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation*, 101: 2777–2782, 2000.

BASARIA, S et.al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *N Eng J Med*, 30, 2010.

BASARIA, S. Male hypogonadism. *The Lancet*, 383(9924): 1250 – 1263, 2014.

BERNTSON, J. J.; BIGGER, J. T.; ECKBERG, D. L. et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34: 623–648, 1997.

BHASIN, S. et. al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 678-688, 2005.

BHASIN, S. et.al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 2536-2559, 2010.

BILCHICK, K.; BERGER, R. D. Heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17: 691–694, 2006.

BONETTI, A.; TIRELLI, F.; CATAPANO, A.; DAZZI, D.; DEI CAS, A.; SOLITO, F. et al. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med.*, 29: 679–87, 2008.

BRENNAN, B. P.; KANAYAMA, G.; POPE, H. G. Performance-enhancing drugs on the web: A growing public-health issue. *American Journal on Addictions*, 22: 158-161, 2013.

BRINKMANN, A. O. Molecular mechanisms of androgen action - a historical perspective. *Methods Mol Biol.*, 776: 3-24, 2011.

BURR, R. L. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep*, 30 (7): 913, 2007.

BUTTNER, A.; THIEME, D. Side effects of anabolic androgenic steroids: pathological findings and structure–activity relationships. *Handb Exp Pharmacol*. 195: 459–484, 2010.

CALANDRA-BUONAURA, G.; PROVINI, F.; GUARALDI, P.; PLAZZI, P.; CORTELLI, P. Cardiovascular autonomic dysfunctions and sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 26, 43–56, 2016.

CARLINI, E. L. A. NOTO, A. L.; SANCHEZ, Z. V. D. M.; CARLINI, C. M. A.; LOCATELLI, D. P.; ABEID, L. R. et al. VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras – 2010. São Paulo: **CEBRID** - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo 2010. SENAD - Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, Brasília – SENAD, 503 p., 2010.

CARSON, P.; HONG, C. J.; OTERO-VINAS, M.; ARSENAULT, E. F.; FALANGA, V. Liver enzymes and lipid levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulcers treated with a prototypic anabolic steroid (stanozolol): a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Low Extrem Wounds*, 14: 11–18, 2015.

CHAN, W. W.; JOHNSON, HOWARD, K. W.; FRIEDMAN, S.; NAVARATNAM, P. Association between cardiac, renal, and hepatic biomarkers and outcomes in patients with acute heart failure. *Hospital Practice*, 44(3): 3,2016.

CHAPMAN, M. J.; GINSBERG, H. N.; AMARENCO, P.; ANDREOTTI, F.; BOREN, J.; CATAPANO, A.L. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 32: 1345–1361, 2011.

CHEN, S. Y.; YANG, C. C, KUO, T. B. et al. Association of heart rate variability with clinical outcome in parkinsonian patients after subthalamic deep brain stimulation: a retrospective cohort study. *J Formos Med Assoc* ,110: 593–599, 2011.

CHRISTOU, M. A.; CHRISTOU, P. A.; MARKOZANNES, G.; TSATSOULIS, A.; MASTORAKOS, G., TIGAS, S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017.

COLIVICCHI, F.; BASSI, A.; SANTINI, M. et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 35: 2094–2098, 2004.

COLIVICCHI, F.; BASSI, A.; SANTINI, M. et al. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke* 36: 1710–1715, 2005.

CORONA, G.; MASEROLI, E.; RASTRELLI, G.; ISIDORI, A. M.; SFORZA, A.; MANNUCCI, E. et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.*, 13: 1327–1351, 2014.

DAWSON, R. Drugs in Sport - The Role of the Physician. *J Endocrinol*, 170: 55- 61, 2001.

DEL PASO, G. A. R.; LANGEWITZ, W.; MULDER, L. J.; ROON, A.; DUSCHEK, S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*, 50(5): 477–487, 2013.

DEL PASO, G. A.; LANGEWITZ, W.; MULDER, L. J.; DUSCHEK, V. A R. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. ***Psychophysiology***, 50(5): 477-487, 2013.

DEVOS, D.; KROUMOVA, M.; BORDET, R. et al. (2003). Heart rate variability and Parkinson's disease severity. ***J Neural Transm***, 110: 997–1011.

DODDS, K.; MILLER, C. B.; KYLE, S. D.; MARSHALL, N. S.; GORDON, C. J. Heart rate variability in insomnia patients: A critical review of the literature. ***Sleep Medicine Reviews***. 33: 88–100, 2017.

EDELMAN et. al. A comparison of blood spot vs plasma analysis of gonadotrophin and ovarian steroid hormone levels in reproductive age women. ***Fert steril***, 88(5): 1404-1407, 2007.

EDWARD, D.; KIM, L. M.; BAR-CHAMA, N.; KHERA, M.; LIPSHULTZ, L. I. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. ***Fertility and Sterility***, 99 (3): 718-724, 2013.

EVANS, NA. Current Concepts In Anabolic Androgenic Steroids. ***Am J Sports Med***. 32 (2) : 534-542, 2004.

EVRENGÜL H, TANRIVERDI H, DURSUNOGLU D et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. ***Epilepsy Res***, 63: 131–139, 2005.

FERNANDEZ-BALSELLS et. al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. ***J Clin Endocrinol Metab***, 95: 2560-2567, 2010.

FRAGKAKI A. G.; ANGELIS, Y. S.; KOUPPARIS, M.; TSANTILIKAKOULIDOU, A.; KOKOTOS, G.; GEORGAKOPOULOS, C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. **Steroids**, 74(2): 172-197, 2009.

FRATI, P.; BUSARDÒ, F. P.; CIPOLLONI, L.; DOMINICIS, E. D.; FINESCHI, V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. **Current Neuropharmacology**, 13(1): 146-159, 2015.

FRIZON, F.; MACEDO, S. M. D.; YONAMINE, M. Uso De Esteroides Andrógenos Anabólicos Por Praticantes De Atividade Física Das Principais Academias De Erechim E Passo Fundo / Rs. **Rev. Ciênc. Farm. Básica E Apl.**, 26(3), 227-232, 2005.

FUHRMANN, V.; KNEIDINGER, N.; HERKNER, H. et al. Hypoxic hepatitis: Underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. **Intensive Care Med**, 35(8):1397-1405, 2009.

GETZ, G. S.; REARDON, C. A. High-density lipoprotein function in regulating insulin secretion: possible relevance to metabolic syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 30: 1497–1499, 2010.

GOLDMAN, A.; BASARIA, S. Adverse health effects of androgen use. **Molecular and Cellular Endocrinology**, ISSN 0303-7207, 2017.

GOLOSHEYKIN, S.; GRANT, J. D.; NOVAK, O. V.; HEATH, A. C.; ANOKHIN, A. P. Genetic influences on heart rate variability. **International Journal of Psychophysiology**, 115: 65–73, 2017.

GRUNDING, P.; BACHMAN, M. World Anabolic Review 1995. **Huston, MB Muscle Book**, 1996.

HAK, A. E.; WITTEMAN, J. C.; DE JONG, F. H.; GEERLINGS, M. I.; HOFMAN, A.; POLS, H. A. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. **J Clin Endocrinol Metab.**, 87(8): 3632-3639, 2002.

HARING, R.; VÖLZKE, H.; SPIELHAGEN, C.; NAUCK, M.; WALLASCHOFSKI, H. The role of sex hormone-binding globulin and testosterone in the risk of incident metabolic syndrome. **Eur J Prev Cardiol**, 20(6): 1061-1068, 2013.

HATFIELD, F. C. Esteroides Anabólicos. **Revista Sprint, Revista Técnica De Educação Física e Desportos**. 6 (6): 246-56, 1986.

HAYASHI, H.; WADA, H.; YOSHIMURA, T.; ESAKI, N.; SODA, K. Recent topics in pyridoxal 5'-phosphate enzyme studies. **Annu Rev Biochem**. 59: 87-110, 1990.

HAYES, F. J. Testosterone – Fountain Of Youth Or Drug Of Abuse?. **The Jornal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 85 (9): 3020-3023, 2000.

HEATHERS, J. A. J. Everything Hertz: Methodological Issues in Short-Term Frequency-Domain HRV. **Frontiers in Physiology**, 5 177, 2014.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. Avaliação Da Composição Corporal. Aplicada. 1ª Ed., São Paulo: **Manole**, 2000.

HUANG, G.; BASARIA, S. Do anabolic-androgenic steroids have performance-enhancing effects in female athletes?. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 2017 (no prelo).

ISHIHARA, Y.; FUJITANI, N. SAKURAI, H.; TAKEMOTO, T. et al. Effects of sex steroid hormones and their metabolites on neuronal injury caused by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation in organotypic hippocampal slice cultures, *Steroids*, 113: 71-77, 2016.

KANAYAMA, G.; POPE, H. G., History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes, ***Molecular and Cellular Endocrinology***, 2017 (no prelo).

KERSEY, R. D. et al. "National Athletic Trainers' Association Position Statement: Anabolic-Androgenic Steroids." ***Journal of Athletic Training***, 47(5): 567–588, 2012.

KIM, E. E.; WYCKOFF, H. W. Reaction mechanism of alkaline phosphatase based on crystal structures. Two-metal ion catalysis. ***J Molec Biol.***, 218(2): 449-464, 1991.

KLEIGER, R. E.; MILLER, J. P.; BIGGER, J. T.; MOSS, A. J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. ***Am J Cardiol***, 59 (4): 256–262, 1987.

KLEIGER, R. E.; STEIN, P. K.; BIGGER, T. J. Heart rate variability: measurement and clinical utility. ***Ann Noninvasive Electrocardiol***, 10: 88–101, 2005.

KONTUSH, A.; CHAPMAN, M. J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis. ***Pharmacol Rev.*** 58: 342–374, 2006.

KUTSCHER, E. C.; LUND, B. C.; PERRY, P. J. Anabolic steroids: a review for the clinician. **Sports Med**, 32(5): 285-296, 2002.

LACHUSH, M.; STEIN, D.; KAPLAN, Z.; MATAR, M.; FAIGIN, M.; KORSUNSKI, I.; COHEM, H. Irreversibility Of Cardiac Autonomic Dysfunction In Female Adolescents Diagnosed With Anorexia Nervosa After Short- And Long-Term Weight Gain. **World J Biopsychiatry**, 10(4): 503-11, 2009.

LAHIRI, M. K.; KANNANKERIL, P. J.; GOLDBERGER, J. J.. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. Physiological basis and prognostic implications. **J Am Coll Cardiol**, 51: 1725–1733, 2008.

LEFRANDT, J. D.; SMIT, A. J.; ZEEBREGTS, C. J et al. Autonomic dysfunction in diabetes: a consequence of cardiovascular damage. **Curr Diabetes Rev** 6: 348–358, 2010.

LIMA, A. P.; CARDOSO, F. B. Alterações Fisiológicas e Efeitos Colaterais Decorrentes Da Utilização De Esteroides Anabolizantes Androgênicos. **Rev. Bras. De Ciênc. Da Saúde**, 9 (29), 2011.

LIPPI, G.; FRANCHINI; BANFI, G. Biochemistry and Physiology of Anabolic Androgenic Steroids Doping. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, 11: 362-373, 2011.

LOMBARDI, F. Frequency domain analysis of heart rate variability. In: W Zareba, P Maison-Blanche, EH Locati (Eds.), **Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice**. Futura Publishing, Armonk, NY, 163–180, 2001.

LOPES, P.F.F.; OLIVEIRA, M.I.B.; ANDRE, S.M.S.; NASCIMETO, D.L.A.; SILVA, C.S.S.; REBOUÇAS, G.M.; FELIPE, T.R.; FILHO, N.J.B.A.;

MEDEIROS, J. Aplicabilidade Clínica Da Variabilidade Da Frequência Cardíaca. *Rev. Neurocienc.* 21(4): 600-603. 2013.

LOTUFO, P. A.; VALIENGO, L.; BENSEN, I. M. et al. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 53: 272–282, 2012.

MALIK, M. Standard measurement of heart rate variability. In: M Malik, AJ Camm (Eds.), *Dynamic Electrocardiography*. Blackwell Futura, New York, 13–21, 2004.

MALIK, M.; BIGGER, J. T.; CAMM, A. J.; KLEIGER, R. E.; MALLIANI, A.; MOSS, A. J. et al. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17(3): 354–381, 1996.

MARSH, J.D.; LEHMANN, M.R.; RITCHIE, R.H.; GWATHMEY, J.K.; GREEN, G.E.; SHIEBINGER, R. J. Androgens Receptors Mediate Hypertrophy In Cardiac Myocytes. *Circulation*. 98: 256-61. 1998.

MINEO, C.; DEGUCHI, H.; GRIFFIN, J. H.; SHAUL PA. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res.*, 98: 1352–1364, 2006.

MORALES, A. The long and tortuous history of the discovery of testosterone and its clinical application. *J Sex Med.*,10(4):1178-83, 2013.

MORGENTALER, A.; MINER, M. M.; CALIBER, M.; GUAY, A.T.; KHERA, M.; TRASH, A. M. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc*, 90: 224–251, 2015.

MURPHY, A. J.; WOOLLARD, K. J.; HOANG, A.; MUKHAMEDOVA, N. et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol.*** 28: 2071–2077, 2008.

NIESCHLAG, E.; NIESCHLAG, S. Testosterone deficiency: a historical perspective. ***Asian J Androl***, 16(2): 161-168, 2016.

NIESCHLAG, E.; VORONA, E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. ***Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders***, 16 (3): 199–211, 2015.

NORDESTGAARD, B. G.; VARBO, A. Triglycerides and cardiovascular disease. ***Lancet***, 384, 626–635, 2014.

PARK, G.; VASEY, M. W.; VAN BAVEL, J. J.; THAYER, J. F. When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: the role of fear and perceptual load. ***Psychophysiology***, 51, 419–426, 2014.

PEREIRA, J. R.; CHAVES, P. P.; COSTA, E. A.; SOUSA, R. H.; MASUDA, M. O.; CARVALHO, A. C; NASCIMENTO, J. H. Cardiac Autonomic Dysfunction In Rats Chronically Treated With Anabolic Steroid. ***Eur J. Applied Physiol.*** 96 (5):487-94. 2006.

POPE, H. G.; WOOD, R.; ROGOL, A.; NYBERG, F.; BOWERS, L.; BHASIN, S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. ***Endocr Rev***, 35: 341-375, 2014.

PRENDERGAST, H. M.; BANNEN, T.; ERICKSON, T. B.; HONORE, K. R. The toxic torch of the modern Olympic Games. ***Vet Hum Toxicol***, 45: 97–102, 2003.

RYE, K. A.; BURSILL, C. A.; LAMBERT, G.; TABET, F.; BARTER, P. J. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res.* 50(suppl): S195–S200, 2009.

SAGOE, D.; MOLDE, H.; ANDREASSEN, C. S.; TORSHEIM, T.; PALLESEN, S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*, 24(5), 383-398, 2014.

SAGOE, D.; MOLDE, H.; ANDREASSEN, C. S.; TORSHEIM, T.; PALLESEN, S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*, 24(5): 383-398, 2014.

SCHWINGEL, P. A.; ZOPPI, C. C.; COTRIM, H. P. The Influence of Concomitant Use of Alcohol, Tobacco, Cocaine, and Anabolic Steroids on Lipid Profiles of Brazilian Recreational Bodybuilders. *Substance Use & Misuse*, 49(9): 9, 2014.

SCULTHORPE, N.; GRACE, F.; JONES, P.; DAVIES, B. Evidence of altered cardiac electrophysiology following prolonged androgenic anabolic steroid use. *Cardiovasc Toxicol.*, 10: 239–243, 2010.

SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.*, 5:1040, 2014.

SINGH, A. B.; HSIA, S.; ALAUPOVIC, P.; SINHA-HIKIM, I.; WOODHOUSE, L.; BUCHANAN, T. A.; SHEN, R.; BROSS, R.; BERMAN, N.; BHASIN, S. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids,

apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 136–43, 2002.

SPITONIA, G. F.; OTTAVIANIA, A.; PETTAB, A. M.; ZINGARETTIA, P. et al. Obesity is associated with lack of inhibitory control and impaired heart rate variability reactivity and recovery in response to food stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 116: 77–84, 2017.

STEIN, P. K.; PU, Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 16 (1): 47–66, 2012.

STELLATO, R. K.; FELDMAN, H. A.; HAMDY, O.; HORTON, E. S.; MCKINLAY, J. B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care*, 23(4): 490-494, 2000.

SUDHIR, K.; KOMESAROFF, P. A. Cardiovascular actions of estrogens in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3411-3415, 1999.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17, 354–381, 1996.

TESFAYE, S.; BOULTON, A. J. M.; DYCK, P. J. et al. On behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33: 2285–2293, 2010.

THAYER, A. L.; HANSEN, E.; SAUS-ROSE, B. H.; JOHNSEN. Heart rate variability, prefrontal neural function and cognitive performance: the

neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann. Behav. Med.*, 37: 141–153, 2009.

THAYER, J. F.; FRIEDMAN, B. H.; BORKOVEC, T. D. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol. Psychiatry*, 39: 255–266, 1996.

THIRUMALAI, A.; BERKSETH, K. E.; AMORY, J. K. Treatment of Hypogonadism: Current and Future Therapies. *F1000Research*, 6: 68, 2017.

TOTH, V.; HEJJEL, L.; FOGARASI, A. et al. Periictal heart rate variability analysis suggest long-term postictal autonomic disturbances in epilepsy. *Eur J Neurol* 17:780–787, 2010.

TSO, C.; MARTINIC, G.; FAN, W. H.; ROGERS, C.; RYE, K. A.; BARTER, P. J. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arterioscler Thrombosis Vasc Biol.*, 26:1144–1149, 2006.

URHAUSEN, A.; ALBERS, T.; KINDERMANN, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart*, 90:496–501, 2004.

VINING, R. F; MCGINLEY, R. A. The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls, *J Steroid Biochem* 27: 81-94, 1987.

VOGT, A. M.; GEYER, H.; JAHN, L.; SCHÄNZER, W.; KÜBLER, W. Cardiomyopathy associated with uncontrolled self medication of anabolic steroids. *Z Kardiol.*, 91: 357–62, 2002.

WU, F. C. W. et. al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. ***N Engl J Med***, 363: 123-135, 2010.

YESALIS, C. E.; COWART, V. S. The steroids game: an expert's inside look at anabolic steroid use in sp

## Capítulo VIII

*Anexos*

## 8. ANEXOS

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Pelo presente instrumento, declaro que fui suficientemente esclarecido pelo médico **ESTEVAM LUIZ DE SOUZA JUNIOR** sobre os riscos / efeitos colaterais dos esteroides anabólicos, os quais resolvi fazer uso por minha própria vontade de caráter irrevogável e do qual sou responsável, que são: **risco aumentado de distúrbios do humor incluindo a mania e a depressão, risco aumentado de psicoses, risco aumentado de atos agressivos que podem ferir a própria pessoa ou a outros, risco aumentado de doenças cardiovasculares, risco aumentado de doenças de fígado e câncer, risco aumentado de doenças dos rins e câncer, risco de HIV e de hepatites B e C com o uso de agulhas contaminadas, acne, diminuição da libido, perda de cabelo, retenção de água, dores articulares, risco de rompimento muscular e ou tendões, insônia, diminuição da eficácia do sistema imune, infertilidade, cefaléia, risco aumentado de hipertrofia da próstata e câncer, redução do tamanho dos testículos, ginecomastia (crescimento dos seios), priapismo (ereção dolorosa e persistente) e atrofia testicular.**

Declaro também que fui informado de todos os cuidados e orientações que devo seguir a fim de “minimizar” ou “evitar” a ocorrência dos efeitos indesejáveis relacionados ao uso da substância que vou fazer uso. Estou ciente que serei acompanhado por um período de 6 semanas, sendo que deverei retornar ao consultório a cada 15 dias, determinados pelo médico, bem como informá-lo imediatamente sobre possíveis alterações / problemas que porventura possam surgir.

Pelo presente também manifesto expressamente minha concordância e meu consentimento para realização do procedimento acima descrito.

Local e data: \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do paciente (ou representante legal)

---

Documento de Identidade

---

Testemunha

---

Testemunha

### **Dados de identificação**

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE CARDIACA EM INDIVÍDUOS QUE FAZEM USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS DE MANEIRA RECREATIVA

Pesquisador Responsável: ESTEVAM LUIZ DE SOUZA JUNIOR

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável:  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - CENTRO DE BIOTECNOLOGIA

Telefones para contato: (83) 3268-1568 - (83) 3245-6317 (83) 999447373

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos R.G \_\_\_\_\_