

ANDRÉA CHRISTINA FERREIRA MEIRELLES

**EFEITOS DO CARVEDILOL EM ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES
INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM COELHOS
(*Oryctolagus cuniculus*)**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre em
Ciências Veterinárias, Curso de Pós-
Graduação em Ciências Veterinárias,
Setor de Ciências Agrárias,
Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador: Prof. Dr. Antônio Felipe P.
de F. Wouk**

**CURITIBA
2006**

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária **ANDRÉA CHRISTINA FERREIRA MEIRELLES** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Dissertação, intitulada “**EFEITOS DO CARVEDILOL EM ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM COELHOS (*Oryctolagus cuniculus*)**” foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) A Candidata apresentou-se muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03 – CEPE considerou a candidata APROVADA concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 22 de maio de 2006.

Prof. Dr. Antonio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk
Presidente/Orientador

Prof. Dr. Fabiano Montiani Ferreira
Membro

Profa. Dra. Rosana Keller Richter
Membro

Cinco diretrizes eternas da Soka Gakkai

1. Prática da fé para criar harmonia familiar.
2. Prática da fé para conquistar a felicidade.
3. Prática da fé para vencer as dificuldades.
4. Prática da fé para manter a boa saúde e obter longevidade.
5. Prática da fé para alcançar a vitória infalível.

Jossei Toda
Daisaku Ikeda
Tsunessaburo Makiguti

AGRADECIMENTOS

Muitas são as pessoas e os motivos que tenho a agradecer ao longo desta jornada.

A Deus, por estar sempre presente, me sustentando com Sua fidelidade, mesmo quando não reconheço Sua voz e Seu agir.

À minha mãe, Adelina, que tanto amo e admiro. Muito obrigada por tantos sorrisos nos momentos de alegria, carinho nos momentos de tristeza, força nos momentos de luta, broncas nos momentos necessários, sabedoria nos momentos de dúvida e amor em todos eles.

A minha pequena Ana Clara, que mesmo não entendendo nada do assunto, sempre esteve interessada nos coelhos da mamãe, e nunca reclamou dos meus períodos de ausência. Amo-te muito!

Ao meu pai, Reginaldo, que mesmo não estando mais presente, ajudou a despertar esta vocação ainda quando era pequena. Muita saudade.

A minha querida irmã Simone, por estar sempre por perto e por agüentar ouvir todas as minhas histórias, por mais desinteressantes que fossem!

Ao meu querido orientador e amigo, Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk, por sempre ter estendido sua mão quando precisei, por sempre ter me apoiado, apostado e acreditado em mim. Nunca esquecerei todo o seu carinho e cuidado.

Aos professores da Universidade Federal do Paraná, principalmente o professor Rogério Ribas Lange, por ter me apoiado durante toda a fase experimental do meu mestrado.

As amigas e estagiárias, com as quais realmente pude contar: Taís Rocha, Alessandra Klass e Christiane Prosser.

A CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro, por meio de bolsa auxílio.

À Nancy Rivera e Rogério Robes que me ajudaram tanto que parte do meu sucesso é deles também!

Ao Gustavo Zanotto e seus bons contatos que tornaram realidade o uso do AUTOCAD no meu experimento.

Às minhas amigas e amigos, que mantiveram contato, mesmo eu estando um pouquinho ausente.

A todos os funcionários da UFPR - *Campus* Agrárias que sempre me ajudaram quando eu precisei.

E como não poderia esquecer, agradeço principalmente aos meus “meninos de olhos vermelhos...” com os quais tive uma grande oportunidade, não apenas de realizar o experimento, mas de continuar aprendendo, vendo-os crescer, através da convivência; tendo que estimular minha criatividade e paciência diariamente, para evitar brigas, roubo de gaiolas, mordidas e arranhões... Sendo esta, com certeza, uma experiência inesquecível!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE GRÁFICOS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	ix
PARECER N. 19/04/CEPA-PUCPR.....	xi
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
1 INTRODUÇÃO.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS DOS ESTERÓIDES ANABÓLICO-ANDROGÊNICOS.....	7
2.2 EFEITOS COLATERAIS E O ABUSO DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES.....	12
2.3 DECANOATO DE NANDROLONA.....	18
2.4 BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS.....	19
2.5 CARVEDILOL.....	22
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	31
3.1 LOCAL E PERÍODO.....	31
3.2 ANIMAIS.....	31
3.3 TRATAMENTOS.....	32
3.3.1 Fase 1 - Indução do Remodelamento Miocárdico.....	32
3.3.2 Fase 2 - Tratamento Carvedilol.....	33
3.4 MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO.....	33
3.5 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO.....	34
3.5.1 Exame Clínico.....	34
3.5.2 Sinais Comportamentais e Corporais.....	34
3.5.3 Peso.....	34

3.5.4 Pressão Arterial Sistólica.....	35
3.5.5 Avaliação Radiográfica.....	35
3.6 HISTOPATOLOGIA.....	37
3.7 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	38
4 RESULTADOS.....	39
4.1 SINAIS COMPORTAMENTAIS E CORPORAIS.....	39
4.2 PESO.....	40
4.3 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	43
4.4 ANÁLISE DAS IMAGENS RADIOGRÁFICAS.....	45
4.5 HISTOPATOLOGIA.....	52
5 DISCUSSÃO.....	53
6 CONCLUSÕES.....	58
7 CONCLUSÕES PROSPECTIVAS.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	69

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - BIOSÍNTESE DA TESTOSTERONA.....	8
--	---

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -VARIÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DO PESO EM GRAMAS DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias).....	42
GRÁFICO 2 -VARIÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias).....	44

GRÁFICO 3 - VARIACÃO DOS VALORES MÉDIOS DAS ÁREAS CARDÍACAS DO ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias).....	46
GRÁFICO 4 - VARIACÃO DOS VALORES MÉDIOS DOS PERÍMETROS CARDÍACOS DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias).....	48
GRÁFICO 5 - VARIACÃO DOS VALORES MÉDIOS DOS VOLUMES CARDÍACOS DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias).....	50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO E FASE CORRESPONDENTE NO PERÍODO EXPERIMENTAL.....	33
TABELA 2 - SINAIS COMPORTAMENTAIS E CORPORAIS ENCONTRADOS NA QUARTA SEMANA DO EXPERIMENTO NOS DOIS GRUPOS ESTUDADOS.....	39
TABELA 3 - PESO EM GRAMAS DOS GRUPOS PLA E ANA AO INÍCIO DA FASE EXPERIMENTAL, DOS ANIMAIS ESTUDADOS.....	40
TABELA 4 - PESO EM GRAMAS DOS GRUPOS PLA E ANA AO FINAL DA FASE ANABOLIZANTE, DOS ANIMAIS ESTUDADOS.....	40
TABELA 5 - PESO EM GRAMAS DO GRUPO ANA E CAR DURANTE O PERÍODO EXPERIMENTAL.....	41
TABELA 6 - PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DOS ANIMAIS ESTUDADOS.....	43
TABELA 7 - ÁREA DORSO VENTRAL (ADV) EM mm ² , EM M1, M2, M3, M4, M5 E M6 DOS ANIMAIS TRATADOS, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®.....	45
TABELA 8 - PERÍMETRO DORSO-VENTRAL (PDV) EM mm, EM M1, M2, M3, M4, M5 E M6 DOS ANIMAIS TRATADOS, QUANDO DA ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®.....	47

TABELA 9 - VOLUME (VOL) EM mm^3 , EM M1, M2, M3, M4, M5 E M6 DOS ANIMAIS TRATADOS, QUANDO DA ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®	49
TABELA 10 - VOLUME DORSO-VENTRAL (VOL) EM mm^3 , NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO ANABOLIZANTE, OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD®	51
TABELA 11 - VOLUME DORSO-VENTRAL (VOL) EM mm^3 , NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO CARVEDILOL, OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD®	51

ANEXOS

FIGURA 2 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M1, AO INÍCIO DA FASE EXPERIMENTAL.....	69
FIGURA 3 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA EM M1, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, COM PERÍMETRO 103,94 mm, ÁREA 818,27 mm^2 , E VOLUME 14768,94 mm^3	69
FIGURA 4 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M2. OBSERVA-SE ALONGAMENTO DORSAL CARDÍACO.....	70
FIGURA 5 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA EM M2, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL, DE UM COELHO, MACHO, COM PERÍMETRO 121,49 mm, ÁREA 1159,71 mm^2 , E VOLUME 25346,01 mm^3	70
FIGURA 6 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M3. OBSERVA-SE SILHUETA CARDÍACA COM AUMENTO GENERALIZADO, OCUPANDO GRANDE PARTE DO TÓRAX.....	71

- FIGURA 7 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL, DE UM COELHO, MACHO, EM M3, COM PERÍMETRO 117,43 mm, ÁREA 1075,93 mm², E VOLUME 23722,28 mm³.....71
- FIGURA 8 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M6. OBSERVA-SE SILHUETA CARDÍACA COM AUMENTO GENERALIZADO, OCUPANDO GRANDE PARTE DO TÓRAX.....72
- FIGURA 9 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA EM M6, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL, DE UM COELHO, MACHO, COM PERÍMETRO 102,04 mm, ÁREA 1029,15 mm² E VOLUME 20356,79 mm³.....72
- FIGURA 10 - CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO PLACEBO. NÃO FORAM OBSERVADAS ALTERAÇÕES DIGNAS DE NOTA. (HE, 40X).....73
- FIGURA 11-CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. OBSERVA-SE FIBRAS MUSCULARES CARDÍACAS. DISPOSTAS RREGULARMENTE, AUMENTADAS DE VOLUME, NÚCLEOS HIPERCROMÁTICOS. (HE, 40X).....73
- FIGURA 12-CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. OBSERVA-SE ÁREA COM INFILTRAÇÃO DE MACRÓFAGOS. (HE, 400X).....74
- FIGURA 13-CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. OBSERVAM-SE FIBRAS MIOCÁRDICAS DISPOSTAS PERPENDICULARES UMAS ÀS OUTRAS E INFILTRADO DE ADIPÓCITOS. (HE, 400X).....74
- FIGURA 14-CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. (HE, 40X).....75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAS	-	Anabolic androgenic steroid
ANA	-	Anabolizante
ANOVA	-	Analysis of variance
ASI	-	Atividade simpaticomimética intrínseca
CAR	-	Carvedilol
CEPA	-	Comitê de Ética em Pesquisas com Animais
DHEA	-	Desidroepiandrosterona
DHT	-	5- α -diidrotestosterona
DNA	-	Ácido Desoxirribonucléico
EAA	-	Esteróide anabólico-androgênico
<i>et al.</i>	-	e outros
FSH	-	Hormônio foliculo-estimulante
g	-	Gramas
GnRH	-	Hormônio hipotalâmico liberador da gonadotrofina
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
HE	-	Hematoxilina/eosina
ICC	-	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICSH	-	Hormônio estimulante das células intersticiais
M	-	Momento
MAO	-	Monoamina-oxidase
mg	-	Miligrama
mg.kg ⁻¹	-	Miligrama por quilograma
ml.kg ⁻¹	-	Mililitro por quilograma
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
mm	-	Milímetro
PAS	-	Pressão arterial sistólica

PDGF	-	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PLA	-	Placebo
RA	-	Receptores androgênicos
RNA	-	Ácido ribonucléico
SNC	-	Sistema nervoso central
UFPR	-	Universidade Federal do Paraná
α	-	Alfa
β	-	Beta
%	-	Por cento



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 24 de setembro de 2004.

PARECER N. 19/04/CEPA-PUCPR

Prezado (a) Pesquisador (es),

Venho por meio deste informar a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da PUCRPR, em reunião realizada no dia 30 de agosto do corrente ano avaliou o Projeto Intitulado "Efeitos do Carvedilol na Cardiomiopatia Dilatada Produzida por Anabolizantes em Coelhos", sob o registro no CEPA /PUCPR nº 22.

O experimento classificado como de categoria C será realizado com o número de 29 Coelhos Nova Zelândia, os quais após o experimento serão eutanasiados.

O colegiado do CEPA entendeu que o projeto avaliado está de acordo com as normas éticas vigentes no país e por isso emite o seguinte parecer:

APROVADO

Lembramos o senhor (a) pesquisador (a) que é obrigatório encaminhar relatório anual parcial e relatório final da pesquisa a este CEPA.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Henrique Couto Souza

Secretário do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da PUCPR

Ilmo Sr

Antônio Felipe P. de F. Wour

RESUMO

Os esteróides anabólico-androgênicos (EAA) são derivados da testosterona que foram desenvolvidos para o tratamento de determinadas condições médicas, como o hipogonadismo e a terapia de reposição androgênica. Embora hoje, as utilizações não médicas, feitas por atletas com objetivo de melhorar a força física e a aparência, venham chamado mais atenção. Este uso, em geral, caracteriza-se pela administração de doses elevadas de EAA, muito acima das recomendadas terapeuticamente, e desta forma, são inúmeros e em vários órgãos os efeitos indesejados descritos. As alterações secundárias à utilização dos EAA podem ser vistas tanto no ponto de vista patológico como no fisiológico, e são similares àquelas descritas nas fases iniciais da insuficiência cardíaca e cardiomiopatia. O aparecimento de hipertensão arterial, isquemia miocárdica, morte súbita e o remodelamento ventricular estão associados ao uso de EAA, e estes efeitos têm impacto na mortalidade e morbidade. O carvedilol é um β -bloqueador não seletivo que foi recentemente aprovado para o tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes humanos. Com o intuito de testar o uso do carvedilol para o tratamento de alterações cardiovasculares secundárias ao uso de EAA, realizou-se um estudo experimental em 20 coelhos. Os animais foram avaliados quanto ao peso e tiveram sua pressão arterial mensurada mensalmente. O monitoramento cardíaco deu-se fundamentalmente pela análise da silhueta cardíaca a partir de radiografias seqüenciais, analisadas através do programa AUTOCAD 2004[®]. O uso do carvedilol em coelhos com hipertrofia miocárdica secundária ao uso crônico de EAA proporcionou remodelamento da silhueta cardíaca, na dosagem empregada e no tempo utilizado, com diminuição significativa das áreas, perímetros e volumes cardíacos, quando analisadas com o auxílio do AUTOCAD 2004[®]. A interpretação do remodelamento cardíaco com a utilização do AUTOCAD 2004[®] pode ser adotada como prática diagnóstica para a investigação de pacientes com cardiomiopatias por longos períodos pela sua versatilidade, baixo custo e por proporcionar parâmetros fidedignos de evolução da cardiopatia.

Palavras-chave: Anabolizante; Beta-bloqueador; Remodelamento Miocárdico.

ABSTRACT

Anabolic androgenic steroids (AAS) are testosterone by-products that were developed for the treatment of certain medical conditions such as hypogonadism and other androgenic replacement therapies. Today, however, its non-medical administration by athletes to improve their strength and physical appearance play a central role in its use. This use, in general, is characterized by the administration of high doses of AAS, considerably above those therapeutically recommended, causing many adverse effects in several organs. Pathological and physiological changes caused by the use of AAS can be detected, and they are similar to those described in the initial phases of heart failure and cardiomyopathy. The use of AAS may cause the emergence of hypertension, ischemic heart disease, sudden death, and ventricular remodeling, causing significant impact in patient's mortality and morbidity. Carvedilol is a non-selective β -blocker drug that was recently approved for the treatment of heart failure in human patients. With the intention of testing the use of carvedilol for the treatment of secondary cardiovascular alterations due to the use of AAS, an experimental study was accomplished in 20 rabbits. Animals were weighed and had their blood pressure monthly measured. Heart monitoring was performed through the analysis of heart silhouette obtained from a sequence of x-rays and evaluated through the program AUTOCAD 2004[®]. The use of carvedilol in the employed dosage and duration, in rabbits with cardiac hypertrophy secondary to the chronic use of AAS, provided remodeling of the cardiac silhouette. A decrease of areas, perimeters and heart size was observed when analyzed with the AUTOCAD 2004[®] program. The interpretation of heart remodeling with the use of AUTOCAD 2004[®] could be adopted in the veterinary medicine practice for the evaluation of the treatment of patients with long period cardiomyopathy, because its great versatility, low costs and for providing trustworthy parameters of evolution of the cardiopathy.

Key words: Anabolizant; β -blocker; Miocardic Remodulation.

1 INTRODUÇÃO

Os esteróides anabólico-androgênicos (EAA) são andrógenos sintéticos com atividade anabólica semelhante à testosterona. Os EAA têm a função primária de desenvolver e manter características sexuais masculinas, além da função anabolizante, que acarreta aumento da síntese protéica e conseqüente aumento da massa muscular (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 1987; BROWER *et al.*, 1989).

A testosterona foi isolada, caracterizada quimicamente e sintetizada em laboratório em 1935 (JOHNSON, 1985; FULLER, 1993). O primeiro uso não-médico dos EAA foi feito por soldados alemães na II Guerra Mundial com o intuito de aumentar a agressividade (FULLER, 1993). Os anos 50 marcaram o início do uso entre atletas competitivos, mas só nos anos 70 observou-se um aumento progressivo do uso de EAA entre atletas competitivos e o início do uso entre atletas recreativos, inclusive entre as mulheres (FULLER, 1993; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997). Hoje os EAA fazem parte da cultura dos freqüentadores de academias de ginástica.

O ano de 1975 ficou marcado pela inclusão dos EAA na lista de drogas consideradas *doping* pelo Comitê Olímpico Internacional, sendo o ano de 1988 um marco histórico desta questão, pois foi quando o atleta Ben Johnson perdeu sua medalha olímpica em Seul, devido ao uso de EAA (FULLER, 1993; KENNEDY, 2000). Um estudo populacional realizado em 1988 nos EUA estimou em mais de um milhão os usuários de EAA. A média de idade para início do uso na população de adultos é de 18 anos. Para os adolescentes, a média de idade de início do uso é de 15 anos (YATES, PERRY & ANDERSON, 1990). Mesmo não havendo dados epidemiológicos brasileiros, esses estudos nos dão idéia da dimensão do problema.

Com relação à forma de uso, os EAA são administrados em “ciclos” que duram de quatro a 12 semanas, freqüentemente envolvendo várias drogas simultaneamente ou doses que são gradualmente aumentadas e a seguir diminuídas (pirâmide), administradas por via oral e via intramuscular associadas, com períodos de abstinência que variam entre um mês e um ano.

As doses usadas costumam ser 10 a 100 vezes maiores que as doses habitualmente preconizadas em tratamentos e estudos médicos (KENNEDY, 2000).

Os principais anabolizantes usados são: metandienona (Dianabol[®]), cipionato de testosterona (Testosterona Depot[®], Sustanon[®]), decanoato de nandrolona (Decadurabolin[®], Durabolin[®]), oxandrolona (Anavar[®]), enantato de metenolona (Primobolan[®]), estanozolol (Winstrol[®]) e undecilenato de boldenona (Equipoise[®]). Na tentativa de evitar os efeitos colaterais e de aumentar a ação destes fármacos, são usados: diuréticos, outros hormônios (diidroepiandrosterona, eritropoietina, hormônio de crescimento humano, insulina, tiroxina e triiodotironina), estimulantes do hormônio de crescimento, estimulantes da testosterona (clomifeno, ciclofenil e gonadotrofina coriônica humana) (KENNEDY, 2000).

Na Internet são encontrados *sites* de estímulo ao uso de EAA, com recomendação de dosagens e “dicas” de como conseguir as drogas: é a chamada “farmácia” das academias. Sabe-se também que os EAA são prescritos e vendidos nas próprias academias, sem qualquer critério e controle médico. O aumento do consumo de anabolizantes em grupos que não buscam a melhora do rendimento, mas se preocupam com a imagem do corpo ideal, tornou-se um problema de saúde pública mundial (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 1987; PORCERELLI & SANDLER, 1998).

Foi descrita uma síndrome por psiquiatras norte-americanos denominada “Complexo de Adonis”. Os pacientes com este diagnóstico apresentam um distúrbio de auto-imagem, imaginando-se fracos e, em decorrência, buscam, de maneira obsessiva, um aumento exagerado de massa muscular (POPE, PHILLIPS & OLIVARDIA, 1990; GLAZER, 1991).

Esta busca implica em horas excessivas de treinamento físico, dietas extravagantes e uso de substâncias que potencializam o ganho de massa muscular, entre elas os anabolizantes. Na medicina, os EAA são utilizados geralmente no tratamento de sarcopenias, do hipogonadismo, do câncer de mama e da osteoporose.

Os EAA podem causar diversos efeitos colaterais, como psicopatologias, câncer de próstata, esterilidade e alterações cardiovasculares (SILVA, DANIELSKI & CZEPIELEWSK, 2002). Recentemente, estudos têm demonstrado que ratos sensibilizados com altas doses de anabolizantes andrógenos, semelhante ao que têm ocorrido em atletas, resultaram em disfunção ventricular e aumento do peso do ventrículo esquerdo (TRIFUNOVIC, NORTON & DUFFIELD, 1995).

Em animais, seu uso lícito (ou reconhecido ou aprovado), está restrito a animais com insuficiência renal crônica, para estimular a produção de eritropoietina; estimulante de apetite e imunoestimulante em animais imunocomprometidos; mas em alguns casos esta utilização foi extrapolada para produzir alterações comportamentais e agressividade em animais.

A mídia, que estimula o culto ao corpo ideal, também tem noticiado as conseqüências do abuso dos EAA, o que salienta a importância do meio científico na investigação mais aprofundada e na abordagem adequada do problema.

Os bloqueadores de receptores β -adrenérgicos são usados para tratar muitas condições cardiovasculares. Com respeito à utilidade clínica, os bloqueadores são normalmente classificados baseando-se na seletividade por receptores (MEHVAR & BROCKS, 2001).

O carvedilol é um β -bloqueador não seletivo que foi recentemente aprovado para o tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes humanos.

Enquanto as respostas hemodinâmicas à β -bloqueadores convencionais são principalmente a diminuição na frequência cardíaca e débito cardíaco seguido por vasoconstrição compensatória e um aumento na resistência vascular periférica, a atividade bloqueadora α_1 do carvedilol atenua essa vasoconstrição inicial e melhora o débito cardíaco reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo.

Desde que a combinação de β -bloqueadores e vasodilatadores têm demonstrado ser efetiva em diminuir a pressão sanguínea e manter o débito cardíaco, novos β -bloqueadores com adicional propriedade de vasodilatação, como o carvedilol, são intensamente pesquisados (HÖHER *et al.*, 1989).

Como todos os β -bloqueadores não seletivos, ao lado das restrições não cardíacas como obstruções de vias aéreas, alterações lipídicas e *diabetes mellitus*, a depressão na função miocárdica é a principal contra-indicação para a terapia com o carvedilol (SUNG *et al.*, 1997).

O carvedilol atua favoravelmente reduzindo o estresse oxidativo e injúria mitocondrial. Em cães, este proporciona aumento da força de contração, melhora o débito cardíaco, remodelamento miocárdico e diminuição da área e perímetro cardíaco, proporcionando aos pacientes melhora na qualidade de vida. (WENDT, 2003).

É provável que os β -bloqueadores tenham, em coelhos, os mesmos efeitos que já demonstraram em seres humanos e cães. No entanto, não existem estudos substanciais avaliando o efeito remodelador deste fármaco nesta espécie. A fim de avaliar a capacidade do carvedilol no remodelamento miocárdico e diminuição da silhueta cardíaca induzida experimentalmente pelo uso crônico de anabolizante, será utilizado um modelo experimental lagomorfo com coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) submetidos a altas doses de decanoato de nandrolona, comparativamente ao que ocorre em seres humanos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS DOS ESTERÓIDES ANABÓLICO-ANDROGÊNICOS

Em 1932 a testosterona foi definitivamente estabelecida como o hormônio responsável pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas.

Os esteróides anabólico-androgênicos constituem uma classe de medicamentos sintéticos derivados da testosterona, hormônio esteróide natural masculino. São hormônios derivados do colesterol, formando a família dos esteróides da qual, também faz parte, o estradiol, o cortisol e a aldosterona, entre outros (HAUPT & ROVERE, 1984; SULLIVAN *et al.*, 1998).

Os esteróides anabolizantes (EA) ou esteróides anabólico-androgênicos (EAA) referem-se aos hormônios esteróides da classe dos hormônios sexuais masculinos, que possuem atividade anabólica (promoção do crescimento) superior à atividade androgênica (masculinização) (SU *et al.*, 1993), promotores e mantenedores das características sexuais associadas à masculinidade (incluindo o trato genital, as características sexuais secundárias e a fertilidade) e do *status* anabólico dos tecidos somáticos (HANDELSMAN, 2001).

A testosterona é o hormônio esteróide androgênico mais importante produzido pelas células de Leydig nos testículos. No sexo feminino, é produzido em pequena quantidade pelos ovários. Todavia, pode ser sintetizado na adrenal em ambos os sexos (SMITH *et al.*, 1985). Os testículos secretam também, só que em quantidades menores, a dehidroepiandrosterona (DHEA) e o androstenediol, bem como quantidades muito pequenas de 5- α -dihidrotestosterona (DHT). Dentre os esteróides androgênicos sintetizados pela adrenal, destacam-se a DHEA e a androstenodiona. Todos esses andrógenos são posteriormente convertidos em testosterona no fígado (SMITH *et al.*, 1985; RANG, DALE & RITTER, 1997).

Quarenta por cento da testosterona circulante liga-se a uma proteína plasmática denominada proteína ligante do hormônio sexual, aproximadamente 2% esta livre, sendo que o restante está associado à albumina e outras proteínas plasmáticas (HARDMAN, GILMANN & LINBIRD, 1996). Cerca de 0,3mg/dia de testosterona é convertido em DHT nas células-alvo. Este parece ser o andrógeno ativo em muitos tecidos-alvo, sendo considerado tão potente quanto a testosterona (SMITH *et al.*, 1985). A DHEA pode circular principalmente associada à albumina, em duas formas interconvertíveis: a não-conjugada (DHEA) e a conjugada com o grupo sulfato (DHEA-S). Ambas convertem-se em testosterona e DHT. A DHEA-S está presente no plasma em concentrações muito maiores do que as de qualquer outro esteróide adrenal (CORRIGAN, 2002).

Os esteróides androgênicos são moléculas lipofílicas, que atravessam facilmente a membrana plasmática. A testosterona é rapidamente metabolizada no fígado se administrada oralmente. A meia-vida da testosterona livre é de 10-21 minutos. Ela é inativada no fígado pela conversão em androstenediona e 90% de seus metabólitos são excretados na urina (RANG, DALE & RITTER, 1997). Cada componente obtido por meio destes processos é diferente estruturalmente da testosterona, e, portanto, também terão sua afinidade e eficácia de ligação com os receptores androgênicos (RA) e conseqüentemente seus efeitos anabólicos e androgênicos (RANG, DALE & RITTER, 1997).

A DHEA, a androstenediona (4-androstenediona) e os seus compostos relacionados (5-androstenediona, 4-androstenediol, 5-androstenediol) são os precursores da testosterona mais popularmente utilizados por atletas. O papel fisiológico do DHEA não está esclarecido (KENNEDY, 2000). Entretanto, a DHEA e a androstenediona parecem exercer atividade androgênica fraca, sendo esta atribuída à sua transformação metabólica em testosterona e DHT (SMITH *et al.*, 1985; KENNEDY; 2000; CORRIGAN, 2002).

Os EAA foram desenvolvidos com o objetivo de minimizar os efeitos masculinizantes do hormônio natural, maximizando os efeitos sobre a síntese protéica e conseqüentemente sobre o crescimento muscular (HAUPT & ROVERE, 1984).

Os EAA podem ser administrados por via intramuscular ou oral. A forma injetável é preferida, pois é menos hepatotóxica. Entretanto, a via oral tende a ter um *clearance* maior e, com isto, a ser eliminada mais rapidamente. Muitas vezes esta via de administração é preferida, caso o teste *antidoping* seja antecipado, assim, corre-se menos risco da droga ser detectada.

Estudos têm descrito que a forma com que os EAA são utilizados por atletas obedece, basicamente, a três metodologias: a primeira, conhecida como "ciclo", refere-se a qualquer período de utilização de tempos em tempos, que varia de quatro a 12 semanas; a segunda, denominada "pirâmide", começa com pequenas doses, aumentando-se progressivamente até o ápice e após atingir esta dosagem máxima, existe a redução regressiva até o final do período. Esta forma de administração é feita na tentativa de maximizar os receptores e diminuir os efeitos colaterais. No entanto, não há evidências científicas que comprovem este benefício; a terceira conhecida como "*stacking*" (uso alternado de esteróides de acordo com a toxicidade), refere-se à utilização de vários esteróides ao mesmo tempo. Há também entre os atletas o hábito comum de utilizar a mistura dos três métodos descritos acima. Os EAA são administrados, geralmente, em doses suprafisiológicas e podem atingir doses 10 a 100 vezes maiores que as indicadas para o tratamento clínico (COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 1990; LINDSTROM *et al.*, 1990).

A forma de administração está igualmente relacionada à afinidade e à capacidade de ligação aos RA (receptores androgênicos). Os EAA utilizados de forma parenteral ou oral são rapidamente absorvidos durante sua primeira passagem pelo fígado, são inativados através de reações de redução e conjugação e finalmente são excretados na urina. Importante salientar que tanto os chamados apenas androgênicos como os anabolizantes têm efeitos mistos, variando apenas a proporção anabólica x androgênica em cada apresentação (SULLIVAN *et al.*, 1998).

O mecanismo de ação da testosterona ainda não está totalmente elucidado. Como molécula livre no citoplasma ela interage com os RA intracelulares encontrados em vários órgãos.

Uma vez feita ligação, o complexo formado dentro do núcleo celular irá estimular a transcrição de genes específicos (SULLIVAN *et al.*, 1998; MICROMEDEX, 2001).

A forma de atuação dos EAA é semelhante ao da testosterona, eles ligam-se aos receptores androgênicos celulares gerando uma alteração conformacional que, por sua vez expõe determinados segmentos do DNA, estimulando a transcrição de genes específicos, desta forma estimulam a produção de RNA e, conseqüentemente, aumentam a síntese de proteínas (SULLIVAN *et al.*, 1998).

Os diversos efeitos clínicos são determinados pelo tipo e concentração dos receptores andrógenos e das enzimas que controlam o metabolismo esteróide. A estrutura dos receptores andrógenos dos músculos parece ser idêntica a de outros órgãos. Estas drogas parecem ter um efeito anticatabólico, decorrente da inibição dos efeitos catabólicos dos glicocorticóides e da melhor utilização das proteínas (PORCERELLI & SANDLER, 1998; BAHRKE *et al.*, 2000).

No caso específico da musculatura esquelética o estímulo será para realizar síntese protéica, ou seja, crescimento muscular. Este efeito ocorre depois que a nandrolona passa para a 5α - dihidro - nandrolona através da 5α - redução, ligando-se aos RA. Aparentemente os RA são idênticos em todos os tipos celulares e suas manifestações ao estímulo dos EAA são resultantes da composição entre: o número total de receptores, a proporção entre o número de receptores nos tecidos extra-genitais comparados aos genitais, a atividade relativa da enzima 5α -redutase presente nestes locais, a atividade concomitante dos glicocorticóides e a quantidade de receptores que são expressos nas células (WILSON, 1988; SULLIVAN *et al.*, 1998). Sabe-se, também que cada EAA têm uma afinidade e uma eficácia de ligação diferente com os RA, relacionada à estrutura química da molécula (SULLIVAN *et al.*, 1998).

No sistema cardiovascular humano são encontrados receptores androgênicos altamente específicos, saturáveis e de alta afinidade (ROCKHOLD, 1993).

Os RA são encontrados em ventrículo, átrio, aorta e vasos periféricos (MCGILL & SHERIDAN, 1981).

2.2 EFEITOS COLATERAIS E O ABUSO DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

A toxicidade dos EAA pode ser atribuída em grande parte a dosagem e a técnica de administração (SULLIVAN *et al.*, 1998; LLEWELLYN, 2000). Na prática os usuários utilizam doses de 10 a 100 vezes maiores que as terapêuticas e recomendadas em bula dos respectivos produtos. Existem relatos de utilização de doses até 350 % maiores que as preconizadas e de associação de várias destas drogas (SULLIVAN *et al.*, 1998; GUIMARÃES NETO, 2000).

Os efeitos colaterais mais freqüentemente encontrados, decorrentes do uso de anabolizantes, são hepáticas, cardiovasculares, psiquiátricas e no sistema reprodutor. No entanto, não são conhecidos os efeitos colaterais tardios destas drogas. BAHRKE e colaboradores (2000) acreditam que estes efeitos dependem da dose usada, do tipo de esteróide, da freqüência e da idade de início do uso.

2.2.1 Alterações Hepáticas

Níveis elevados das enzimas hepáticas têm sido relatados a partir do uso de anabolizantes, embora a prática do halterofilismo, isoladamente, também possa provocar estas alterações. Uma vez aumentadas, as enzimas hepáticas freqüentemente retornam ao normal com o uso intermitente da droga. Este padrão intermitente é caracterizado pelo uso em ciclos semanais, intercalados por períodos de descanso (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 1987; BAHRKE *et al.*, 2000).

Quando o uso de anabolizantes persiste, independentemente do aumento dos níveis enzimáticos, pode ocorrer a evolução para colestase hepática (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 1987; SACHTLEBEN *et al.*, 1993) e, em alguns casos, para hepatoma (LAMB, 1984; SACHTLEBEN *et al.*, 1993; BAHRKE *et al.*, 2000).

As alterações hepáticas caracterizam-se pela elevação das aminotransferases, aspartato transaminase glutamato-oxaloacética, alanino transaminase glutamato-pirúvica, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina. As enzimas normalizam-se após a suspensão do anabolizante, constituindo a principal razão pela qual o uso dos anabolizantes é de modo intermitente.

A administração persistente, apesar da elevação das enzimas, determina icterícia colestática que raramente é fatal. Ocorre principalmente com os C-17 alquilados, ou seja, metiltestosterona, metandrostenolona, oximetolona, oxiandrolona e estanozolol, independentemente se por via oral ou injetável. As drogas não alquiladas raramente produzem dano hepático, por exemplo, testosterona e nortestosterona (LUND & PERRY, 2000).

2.2.2 Sistema Reprodutor

Em usuários do sexo masculino, os anabolizantes provocam uma queda nos hormônios luteinizante e folículo estimulante, levando à diminuição da espermatogênese, alteração da morfologia dos espermatozóides e atrofia testicular. O uso contínuo do anabolizante pode levar à oligospermia em 75% dos casos (ALEN, RAHKILA & MARNIEMI, 1985). Embora esse quadro possa ser revertido em quatro meses de pausa do fármaco, a morfologia e a função dos espermatozóides só estarão normalizadas após um ano (JAROW & LIPSHULTZ, 1990).

Alguns efeitos feminilizantes, como a ginecomastia, podem ocorrer, como conseqüência da transformação dos anabolizantes em esteróides (KENNEDY, 2000; HANDELSMAN, 2001).

Em mulheres, os anabolizantes têm sido associados a vários efeitos colaterais. Muitos destes podem ser irreversíveis, mesmo após a suspensão da droga. Entre os efeitos colaterais são observadas alterações menstruais, diminuição do tamanho das mamas e efeitos virilizantes, como hirsutismo, voz mais grave e aumento do clitóris (BAHRKE *et al.*, 2000).

2.2.3 Alterações Psiquiátricas

Entre 1930 e 1970, os anabolizantes foram usados com sucesso para o tratamento de depressão, melancolia e algumas psicoses. Com o tempo, estes medicamentos foram substituídos por outros mais eficazes (YESALIS & BAHRKE, 1995).

Recentemente, em contraste com estes dados de décadas atrás, vários trabalhos científicos e a descrição de casos clínicos têm sugerido que alterações da personalidade e sintomas mentais, como psicose, mania, hipomania, esquizofrenia, alteração do humor, irritabilidade, hostilidade, confusão e esquecimento, podem estar associados ao uso de anabolizantes. Estas alterações são observadas em atletas recreativos ou profissionais que fazem uso dessas drogas, com o objetivo de melhorar a performance ou o aspecto físico (YESALIS & BAHRKE, 1995; HANDELSMAN, 2001). Os efeitos dos anabolizantes sobre o comportamento são variáveis e transitórios e podem estar relacionados com o tipo e a dose do anabolizante (PORCERELLI & SANDLER, 1998).

2.2.4 Alterações Cardiovasculares

TRIFUNOVIC e colaboradores, em 1995, publicaram um interessante trabalho sobre a complacência ventricular esquerda sob a ação do decanoato de nandrolona, onde eles descrevem a ocorrência de redução regional da complacência miocárdica sinalizando mudanças na geometria ventricular. Eles igualmente sugerem que ocorra alteração na função sistólica do ventrículo esquerdo.

A hipertrofia da musculatura esquelética secundária ao uso de EAA é em parte atribuída à inibição da atividade dos glicocorticóides (SULLIVAN *et al.*, 1998). No coração, no entanto, seu mecanismo é um pouco diferente, pois tanto os andrógenos, como os glicocorticóides têm funções anabólicas.

A administração de glicocorticóides causa crescimento do miocárdio através da inibição da degradação protéica. E por sua vez, a realização de determinadas atividades físicas pode causar inicialmente hipertrofia miocárdica, sendo possível a demonstração do aumento de receptores de glicocorticóides na superfície cardíaca (SULLIVAN *et al.*, 1998).

O coração de atletas de resistência muscular de longa duração apresenta dimensão e volume diastólico maiores do que de indivíduos sedentários e atletas envolvidos em atividades de curta duração. O treinamento de resistência provoca aumento de massa ventricular e na função cardíaca como resposta adaptativa à atividade física (ROBERGS & ROBERGS, 2002). Há igualmente aumento do septo interventricular, sendo todas estas alterações descritas na utilização de EAA (ROBERGS & ROBERGS, 2002). O uso de esteróides, associados ou não à atividade física, resulta em várias alterações morfológicas e fisiológicas no coração similares às encontradas nos quadros iniciais de insuficiência cardíaca e cardiomiopatia (LUKE *et al.*, 1990; FERENCHICK, 1991; KENNEDY & LAWRENCE, 1993; SULLIVAN *et al.*, 1998).

Após a realização de treinamentos físicos que induzem o aparecimento de hipertrofia miocárdica, demonstrou-se aumento da concentração de receptores de glicocorticóides de superfície, fato este que, claramente contribui para o processo adaptativo que se segue. Cabe ressaltar que a atividade física pode elevar a quantidade de colágeno miocárdico na proporção direta do grau de hipertrofia desenvolvida pelo esforço físico, mas sempre mantendo a proporção entre proteínas colágenas e não colágenas (SULLIVAN *et al.*, 1998).

Na literatura, encontramos vários trabalhos ecocardiográficos realizados comparativamente entre fisiculturistas, que utilizam EAA, não utilizam ou tinham suspenso meses antes, demonstrando aumento significativo da espessura ventricular esquerda e do septo interventricular. Este dado sugere que os EAA podem alterar patologicamente as adaptações fisiológicas que ocorrem com a realização de atividade física (LUKE *et al.*, 1990; FLECK, PATTANY & STONE, 1993; SACHTLEBEN *et al.*, 1993).

Alguns autores acreditam que o uso simultâneo de um EAA junto à prática esportiva leve a um aumento de frequência cardíaca e da pressão arterial que, por sua vez, resultará em hipertrofia ventricular esquerda compensatória e que esta combinação ocasione uma hipertrofia concêntrica da parede ventricular esquerda, além de disfunção diastólica (URHAUSEN, HOPLES & KINDERMAN, 1989; TRIFUNOVIC, NORTON & DUFFIELD, 1995). DICKERMAN e colaboradores (1995) relatam casos de cardiomegalia com hipertrofia concêntrica em usuários de altas doses de EAA.

Outras alterações cardiovasculares desencadeadas pelos EAA que podem ser citadas são: a isquemia miocárdica, arteriosclerose, aumento do LDL colesterol, diminuição do HDL colesterol, vasoespasma e trombose supostamente por alteração de reatividade vascular (GREEN, CABLE & RANKIN, 1993; FERRER *et al.*, 1994; MEWIS *et al.*, 1996).

Os esteróides androgênicos anabolizantes (EAA) podem causar hipertrofia do ventrículo esquerdo com restrição da função diastólica e levar a severas complicações cardíacas e estes efeitos persistem após a interrupção do uso de esteróides anabolizantes (PAYNE, KOTWINSKI & MONTGOMERY, 2004).

URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN (2004) utilizaram ecocardiografia Doppler e cicloergometria para comparar as alterações vasculares em 47 fisiculturistas ou halterofilistas. Quinze participantes nunca haviam usado esteróides anabolizantes, 15 estavam fora do uso dos agentes há, pelo menos, um ano e 17 eram usuários naquele momento. O desempenho ergométrico não diferiu entre usuários e ex-usuários, mas foi um tanto inferior entre os levantadores de pesos que jamais tinham usado esteróides. A espessura da parede do ventrículo esquerdo e o índice hipertrófico foram significativamente mais altos nos usuários e ex-usuários do que nos que jamais tinham sido usuários, mas não houve diferença significativa entre os usuários e ex-usuários de esteróides. A massa muscular do ventrículo esquerdo também foi significativamente mais alta entre usuários e ex-usuários de esteróides do que entre os atletas que negavam ter feito algum uso de esteróides. Os valores de encurtamento fracional, contudo, não diferiram entre os grupos.

Os resultados sugerem que os atletas de força que usam EAA têm hipertrofia concêntrica discreta do ventrículo esquerdo, com certa indicação de diminuição da função diastólica vários anos depois de cessado o abuso de EAA, em comparação com atletas de força livres de esteróides.

Isto sugere não somente um aumento desproporcional na massa muscular do ventrículo esquerdo com EAA, mas também hipertrofia residual do ventrículo esquerdo mais de um ano depois da interrupção do uso de EEA (URHAUSEN, ALBERS & KINDERMANN, 2004).

Os efeitos adversos do uso de esteróides anabolizantes sobre a estrutura cardíaca podem ser vistos durante vários anos depois da interrupção do uso dos agentes anabólicos (PAYNE, KOTWINSKI & MONTGOMERY, 2004).

2.2.5 Alterações Morfológicas Miocárdicas

A matriz extracelular é constituída de colágeno fibrilar, seu principal elemento elástico (BORG; 1995; VILLAREAL & KIM, 1998). Ele é sintetizado na forma de pró-colágeno contendo um pró-peptídeo amino e carboxiterminal. Após o pró-colágeno ser secretado no espaço extracelular, os pró-peptídeos são removidos por proteinases específicas permitindo assim a incorporação na fibra em crescimento (DIEZ & LAVIADES, 1997). O colágeno tipo I é responsável pela estruturação do interstício e espaço periventricular, mantendo a necessária estrutura para a contratilidade muscular. Seus acúmulos desproporcionais que envolvem síntese e degradação produzem alterações no arcabouço do coração, com fibrose miocárdica e hipertrofia ventricular. A fibrose é definida não apenas como aumento da concentração da matriz colágena no interstício, mas também como alteração no tipo de colágeno e na sua organização. E esta fibrose secundária ao remodelamento mal adaptado na matriz extracelular, pode causar disfunção miocárdica. (MATSUBARA & ZORNOFF, 1995).

As alterações morfológicas diretas que os EAA causam são similares às aquelas encontradas nas fases iniciais da insuficiência ventricular esquerda (BEHRENDT & BOFFIN, 1977; APPEL *et al.*, 1983). As alterações histológicas são similares às aquelas encontradas nas fases iniciais da insuficiência ventricular esquerda (BEHRENDT & BOFFIN, 1977; APPEL *et al.*, 1983). Em 1977, BEHRENDT & BOFFIN demonstraram que a exposição de ratos a metandrostenolona provocava um aumento do ventrículo esquerdo, com mitocôndrias de aparência arredondada, membrana de aspecto defeituoso e alterações na matriz intersticial. Os mesmos autores observaram em experimento com suínos, que este fármaco induz a destruição mitocondrial e aumento da relação mitocôndria x miofibrilas.

O espaço extracelular no miocárdio de ratos tratados com metandrostenolona é ocupado com feixes de fibrilas colágenas e as células têm aparência de estarem separadas, como visto em fases iniciais da fibrose da insuficiência cardíaca congestiva (SULLIVAN *et al.*, 1998). Em cães, sabe-se que os EAA causam aumento e redistribuição transmural de colágeno (KARHUNEN *et al.*, 1988).

Estudos recentes de WELDER e colaboradores (1995) e MERCHERT & WELDER (1995), demonstraram que os EAA causam toxicidade direta no miocárdio, dependente tanto, da dosagem como da duração do uso. Eles sugerem que a perda de viabilidade celular é resultante, em parte, de alterações de concentrações iônicas após a perda da integridade da membrana plasmática. Esta lesão direta causaria necrose tecidual e conseqüentemente áreas fibróticas, locais estes de predisposição para o aparecimento de arritmias cardíacas fatais (MELCHERT & WELDER, 1995).

2.3 DECANOATO DE NANDROLONA

O decanoato de nandrolona caracteriza-se como um esteróide anabólico que apresenta efeitos poupadores protéicos e anticatabólicos, além de efeitos favoráveis no metabolismo do cálcio (ADAMI & ROSSINI, 1993).

Este fármaco anabólico apresenta poucos efeitos androgênicos, o que provavelmente está associado à presença da enzima 5 α -redutase em tecidos contendo receptores androgênicos. Pela 5 α - redução, a nandrolona passa a 5 α -dihidronandrolona, e esta liga-se, menos fortemente, ao receptor androgênico do que a nandrolona. O reverso aplica-se a testosterona. Isto explica o efeito relativamente forte da nandrolona nos tecidos destituídos de atividade 5 α - redutase como é o caso do tecido muscular (GEUSENS, 1995).

O decanoato de nandrolona é gradualmente liberado do depósito intramuscular e subseqüentemente hidrolisado pelas estereases do plasma em nandrolona. O pico sérico ocorre entre oito e vinte quatro horas após sua aplicação. O metabolismo é hepático e a excreção renal. A monografia do produto recomenda a utilização de 25 a 50 miligramas a cada três semanas para um indivíduo adulto de aproximadamente 70 quilos de peso. (GUIMARÃES NETO, 2000; LLEWELLYN, 2000).

2.4 BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Embora se considere que nenhum β -bloqueador ofereça vantagens diferentes sobre outros e que, quando titulados na dosagem adequada, todos possam ser usados efetivamente para tratar arritmias cardíacas, hipertensão e outros distúrbios, diferenças nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas conferem segurança, reduzem os efeitos adversos e afetam os intervalos entre as doses ou as interações entre os fármacos (MILLER & ZIPES, 2003).

Os bloqueadores adrenérgicos são usados para tratar muitas alterações cardiovasculares. As principais indicações são hipertensão sistêmica, angina, ansiedade aguda e arritmias cardíacas, tais como, taquicardia supraventricular como fibrilação atrial, taquicardia atrial e taquicardia sinusal quando leva ou contribui para o déficit de enchimento ventricular; taquiarritmia ventricular, tanto na monoterapia ou em combinação com outros agentes e redução da obstrução do fluxo dinâmico (SISSON & KITTLESON, 1999).

Os β -bloqueadores podem ser classificados de acordo com a seletividade por receptores, presença de atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), lipossolubilidade e efeitos vasodilatador e antioxidante (COSTA, 2003).

2.4.1 Seletividade dos β -bloqueadores

Os β -bloqueadores podem ser classificados em seletivos ou não de acordo com a afinidade por receptores, assim, esses podem bloquear predominantemente os receptores β_1 existentes no coração e/ou os β_2 presentes nos vasos sanguíneos e brônquios. Os β -bloqueadores seletivos para os receptores β_1 compreendem o metoprolol, atenolol, esmolol e acebutolol. Em doses baixas, esses podem bloquear os receptores β_1 mais do que os β_2 .

Os β -bloqueadores seletivos são indicados para pacientes que o bloqueio β_2 -adrenérgico pode ser associado com efeitos adversos, tal como em pacientes com asma, diabetes ou doença vascular periférica (MEHVAR & BROCKS, 2001). Porém, em altas doses, os β_1 -bloqueadores seletivos também bloqueiam os β_2 -receptores (MILLER & ZIPES, 2003). Os β -bloqueadores não seletivos incluem o carvedilol, propranolol, oxprenolol, pindolol, nadolol, timolol e labetalol que antagonizam os receptores adrenérgicos β_1 e β_2 (MEHVAR & BROCKS, 2001).

2.4.2 Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI)

Muitos β -bloqueadores têm propriedades agonistas assim como antagonistas e alguns são caracterizados por possuir ASI, isto é, podem ativar ligeiramente os β -receptores. O débito e a frequência cardíaca apresentam menor redução com o uso dos fármacos com ASI.

O fluxo sanguíneo periférico também se encontra reduzido, tornando a ASI atrativa em pacientes com doença vascular periférica. A ASI também causa menor broncoconstrição, sendo vantajoso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (MILLER & ZIPES, 2003; ROYSTER, 2003).

Os β -bloqueadores com ASI parecem ser tão eficazes como os sem ASI e pode provocar menor redução da frequência cardíaca em repouso e menor prolongamento do tempo de condução atrioventricular. Porém, somente os bloqueadores não seletivos sem ASI têm demonstrado reduzir a mortalidade em pacientes humanos após infarto do miocárdio (MILLER & ZIPES, 2003).

2.4.3 Farmacologia geral dos bloqueadores adrenérgicos

Os dados disponíveis com relação à ação farmacológica dos β -bloqueadores indicam que a interação entre esses agentes com os β -adrenorreceptores é altamente estereoseletiva, ou seja, exibe acentuada especificidade por um de vários isômeros (MEHVAR & BROCKS, 2001). Geralmente, a atividade bloqueadora cardíaca dos β -bloqueadores com dois enantiômeros reside no enantiômero S(-), entretanto, o enantiômero R(+) que tem relativamente forte atividade em bloquear os receptores β_2 em processos ciliares, também pode estar ativo (MEHVAR & BROCKS, 2001).

As concentrações que provocam o bloqueio do receptor β , mas não efeitos anestésicos locais, não alteram o potencial de repouso normal da membrana, a amplitude do potencial diastólico máximo, a repolarização ou refratariedade das células musculares dos átrios, de Purkinje ou ventriculares, quando estes tecidos não estão sendo banhados com catecolaminas (MILLER & ZIPES, 2003).

Os β -bloqueadores exercem efeitos inotrópicos negativos e podem precipitar ou piorar a insuficiência cardíaca. Entretanto, claramente melhoram a sobrevida em pacientes humanos com insuficiência cardíaca.

Ao bloquearem os β -receptores, estas drogas podem provocar vasoconstrição periférica e exacerbar espasmo da artéria coronária em alguns pacientes. Os β -bloqueadores reduzem a lesão do miocárdio durante ressuscitação cardiopulmonar experimental (MEHVAR & BROCKS, 2001).

Os β -bloqueadores solúveis em lipídeos, como o propranolol, labetalol e metoprolol, são bem absorvidos após administração oral e apresentam alta concentração cerebral. Os agentes lipossolúveis têm alta incidência de efeitos colaterais no SNC, como depressão, distúrbios de sono e impotência. O primeiro passo do metabolismo hepático após a ingestão oral pode ser bastante rápida, mas varia de paciente a paciente e de acordo com a posologia (ROYSTER, 2003).

Agentes insolúveis em lipídeos ou hidrossolúveis como o atenolol, nadolol e acebutolol são menos absorvidos por via oral e não são metabolizados pelo fígado.

Esses fármacos são eliminados por excreção renal e devem ser usados com precaução na insuficiência renal. Os efeitos colaterais no SNC são pequenos devido a insolubilidade lipídica (ROYSTER, 2003).

2.5 CARVEDILOL

O carvedilol é um β -bloqueador não seletivo com propriedades vasodilatadoras mediadas pelo bloqueio de β -receptores e possui efeitos antioxidantes. Embora esse β -bloqueador não seja muito utilizado até o presente momento na medicina veterinária, ele possui algumas propriedades únicas que o tornam um fármaco promissor para pacientes cardíacos (LASTE, 2001). Este é um racêmico composto de dois enantiômeros S (-) - carvedilol e R (+) – carvedilol. O S-carvedilol possui ambas as propriedades alfa 1 e beta - bloqueadora, enquanto que o R-carvedilol contém apenas atividades alfa 1 – bloqueadora (BARTSCH *et al.*, 1990).

Em pacientes humanos com insuficiência cardíaca, quando administrado em baixas doses, o carvedilol pode exibir alguma seletividade β_1 , porém em doses maiores ele pode bloquear os três receptores adrenérgicos acoplados à hipertrofia e a outros efeitos biológicos adversos, que contribuem para o remodelamento e a disfunção miocárdica no coração de seres humanos em falência (BRISTOW, PORT & KELLY, 2003). Relata-se em cães que o carvedilol administrado na dose de 0,01 mg/kg provoca redução da taquicardia e que só quando administrado na dose de 0,03 mg/kg encontra-se redução significativa da pressão sanguínea (HÖHER *et al.*, 1989).

2.5.1 Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI)

O carvedilol não apresenta ASI e possui propriedades estabilizadoras de membrana (COREG, 2002). Os antagonistas β -adrenoreceptores convencionais sem ASI diminuem a frequência cardíaca, contratilidade do miocárdio e pressão sanguínea e por mecanismos compensatórios aumentam a resistência vascular. Desde que a combinação de β -bloqueadores e vasodilatadores tem sido demonstrada ser efetiva em diminuir a pressão sanguínea e manter o débito cardíaco, novos β -bloqueadores com adicional propriedade de vasodilatação como o carvedilol tem sido estudados e desenvolvidos (HÖHER *et al.*, 1989).

2.5.2 Indicações Terapêuticas do Carvedilol

- Hipertensão arterial: O carvedilol é indicado para tratamento de hipertensão arterial, isoladamente ou em associação a outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos (COREG, 2002).
- Angina: O carvedilol demonstrou eficácia no controle clínico das crises de angina e segurança no uso em pacientes com angina instável e isquemia silenciosa do miocárdio (COREG, 2002).

- ICC: O carvedilol é indicado para tratamento de pacientes com ICC leve, moderada e grave, de etiologia isquêmica e não isquêmica. Em adição à terapia padrão com inibidores da ECA, diuréticos e digitálicos, o carvedilol demonstrou reduzir a morbidade (hospitalizações cardiovasculares e melhora do bem estar do paciente) e a mortalidade, bem como a progressão da doença. Relata-se que o carvedilol é eficaz e bem tolerado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (COREG, 2002). Segundo PICHARDO e colaboradores (2001), o carvedilol tem mostrado ser efetivo melhorando a função ventricular esquerda e a sobrevivência em pacientes com insuficiência cardíaca crônica leve à moderada. O carvedilol melhora os sintomas e a capacidade de exercício, reduzindo a mortalidade em alguns pacientes com insuficiência cardíaca causada por cardiomiopatia dilatada e doença isquêmica cardíaca. Espera-se que o carvedilol seja mais bem tolerado em pacientes com insuficiência cardíaca em virtude de seu efeito vasodilatador (SISSON & KITTLESON, 1999).
- Na medicina veterinária, ao contrário da medicina humana, o carvedilol não tem sido muito usado no tratamento de pacientes cardiopatas, principalmente pela falta de estudos. O efeito protetor do carvedilol contra os radicais livres descrito em modelos animais ocorre em concentrações maiores do que as concentrações de pico plasmáticas observadas em estudos farmacocinéticos em humanos (YUE *et al.*, 1995). SPONER e colaboradores (1987) demonstraram que o carvedilol diminui a resistência periférica total após administração injetável *in bolus* para cães não anestesiados e apresenta tanto bloqueio beta como vaso dilatação na mesma variação de dose.

2.5.3 Contra-indicações

O carvedilol é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao carvedilol ou componentes do medicamento formulado; insuficiência cardíaca descompensada, que exija terapia inotrópica intravenosa; insuficiência hepática clinicamente manifesta. Como qualquer outro β -bloqueador o carvedilol não deve ser usado em pacientes com asma brônquica ou DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) com componente broncoespástico; bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau; bradicardia severa; Síndrome do Nódulo Sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial); choque cardiogênico e hipotensão severa (COREG, 2002).

2.5.4 Interações medicamentosas

Como ocorre com outros β -bloqueadores, a hipotensão pode ser agravada quando o carvedilol é administrado concomitantemente com outro medicamento com ação hipotensora, tal como, antagonistas de α_1 -receptores, ou que tenham a hipotensão como possível efeito adverso. Casos isolados de distúrbios da condução, raramente com comprometimento hemodinâmico, têm sido observados quando carvedilol e diltiazem são administrados concomitantemente (COREG, 2002).

O carvedilol deve ser usado com cautela em combinação a digitálicos, pois ambas as drogas tornam a condução atrioventricular mais lenta. Após administração concomitante de digoxina e carvedilol, a concentração plasmática de digoxina aumentou aproximadamente 15%. Recomenda-se monitoração dos níveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o carvedilol. A administração concomitante de clonidina e β -bloqueadores pode potencializar os efeitos de hipotensão e redução da frequência cardíaca (COREG, 2002).

Os efeitos da insulina e de antidiabéticos orais podem ser aumentados. Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados especialmente a taquicardia (COREG, 2002).

Atenção especial aos efeitos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas. Administração concomitante do carvedilol e glicosídeos cardíacos pode prolongar o tempo de condução atrioventricular. Pacientes que utilizam β -bloqueadores e agentes que causam diminuição de catecolaminas, tal como os inibidores da MAO, devem ser observados quanto a sinais de hipotensão e/ou bradicardia severa (COREG, 2002).

2.5.5 Farmacologia Geral do Carvedilol

BRISTOW, PORT e KELLY (2003) afirmam que o coração em falência possui o sistema adrenérgico ativado para manter um desempenho cardíaco por curto prazo aumentando a contratilidade e a frequência cardíaca.

Em contraste, os mesmos afirmam que nenhum apoio adrenérgico em repouso ocorre em ventrículos esquerdos normalmente funcionantes. Múltiplas evidências indicam que é o tônus cardíaco adrenérgico aumentado, além do aumento da adrenalina circulante que, inicialmente, apoiam e, por fim, danificam o coração em falência (BRISTOW, PORT & KELLY, 2003). MEHVAR e BROCKS (2001) definem que o carvedilol é um novo agente a ser usado no tratamento da hipertensão e ICC.

Esta última indicação é a única entre os β -bloqueadores disponíveis, para qual a depressão na função miocárdica é normalmente uma contra-indicação ao lado de restrições não cardíacas como obstruções de vias aéreas, alterações lipídicas e diabetes melito (MEHVAR & BROCKS, 2001). A atividade bloqueadora combinada do carvedilol supera as desvantagens das atividades hemodinâmicas de β -bloqueadores seletivos sem perder as propriedades cardioprotetoras.

Enquanto que as respostas hemodinâmicas a β -bloqueadores convencionais são principalmente a diminuição na frequência cardíaca e débito cardíaco seguido por vasoconstrição compensatória e um aumento na resistência vascular periférica, a atividade bloqueadora α_1 do carvedilol atenua essa vasoconstrição inicial e melhora o débito cardíaco reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo (HÖHER *et al.*, 1989).

O carvedilol é bem absorvido após administração oral e é extensivamente metabolizado no fígado produzindo numerosos metabólitos em cães que são excretados primariamente na bile. A maior parte da dose é excretada nas primeiras 24 horas. Os principais metabólitos do carvedilol excretados na bile são formados primariamente por hidroxilação e subsequente conjugação. Devido ao fato da boa absorção, o ciclo enteroepático do carvedilol e metabólitos após a hidrólise dos conjugados no trato gastrintestinal é provável. Diferenças entre as espécies animais demonstram diferenças no metabolismo do carvedilol, o perfil dos metabólitos para macacos é significativamente mais complicado que para ratos e cães. Os ratos demonstram a oxidação como o principal passo metabólico, porém, macacos, cães e humanos demonstram juntamente com a oxidação a glicuronidação (SCHAEFER *et al.*, 1998). O carvedilol é altamente lipofílico e aproximadamente 99% da molécula liga às proteínas plasmáticas, portanto, pacientes com disfunções hepáticas apresentam alterações estereo-seletivas no metabolismo desse fármaco, podendo gerar alterações do equilíbrio entre os efeitos α e β -adrenérgicos (DIVELOL, 2001; COREG, 2002).

O fluxo sanguíneo e a filtração glomerular mantêm-se preservados durante a terapia crônica com carvedilol. A excreção renal de droga inalterada diminui em pacientes com insuficiência renal, embora não ocorram modificações significativas nos parâmetros farmacocinéticos (COREG, 2002).

2.5.6 Efeito anti-hipertensivo

A eficácia anti-hipertensiva do carvedilol em pacientes com hipertensão leve à moderada está bem estabelecida em humanos. Estudos comparativos recentes estão confirmando os achados iniciais e demonstrando que o carvedilol possui uma eficácia equivalente a outros agentes anti-hipertensivos como o atenolol, labetalol, pindolol, metoprolol, nitrendipina, hidroclorotiazida e captopril (DIVELOL, 2001).

O carvedilol reduz a resistência vascular periférica e conseqüentemente a pressão arterial por vasodilatação mediada pelo bloqueio α_1 e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio β , portanto, a retenção hídrica é uma ocorrência rara (COREG, 2002).

Como o carvedilol é um vasodilatador potente, seu perfil de efeito colateral, no início da terapêutica e durante o aumento da dose, é diferente daqueles fármacos altamente seletivos β_1 de segunda geração, com sintomas ortostáticos sendo mais proeminentes em humanos (BRISTOW, PORT & KELLY, 2003).

2.5.7 Efeito antiproliferativo

O carvedilol, além de suas propriedades antioxidantes e anti-radicaais livres, inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares induzida por um amplo grupo de mitógenos, como a angiotensina-II, fator de crescimento epidérmico, PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), fator de crescimento de fibroblastos, endotelina-1, e trombina (SUNG *et al.*, 1997; DIVELOL, 2001).

Dados existentes comprovam que o carvedilol inibe os efeitos mitogênicos, indicam que o carvedilol não age ao nível de um simples receptor mitogênico, mas sobre uma via comum de sinais de transdução que leva ao crescimento e proliferação celulares (SUNG *et al.*, 1997).

O carvedilol provou inibir a proliferação aberrante de células da musculatura vascular lisa e de células do miocárdio e, conforme indicado por diversos estudos, alguns dos quais incluem: a inibição da proliferação das células do miocárdio em ratos *in vitro* induzida por diversos mitógenos (SUNG *et al.*, 1997).

2.5.8 Uso Terapêutico

Em curto prazo (1º mês) os beta-bloqueadores promovem redução da frequência cardíaca, do inotropismo e da pressão arterial. A resposta hemodinâmica inicial pode vir associada aos sinais clínicos de congestão venosa sistêmica e ou pulmonar e hipotensão arterial. O carvedilol costuma ser mais bem tolerado pelo efeito hemodinâmico de redução da pós-carga e das pressões de enchimento ventricular.

Ao redor do 3º mês os beta-bloqueadores melhoram a função miocárdica, expressa pelo aumento da fração de ejeção, do débito cardíaco e da capacidade de exercício associado à melhora das propriedades diastólicas e eletrofisiológicas (PRIMEIRO CONSENSO SOBRE MANUSEIO TERAPÊUTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2003).

No primeiro mês de uso da medicação a fração de ejeção diminui agudamente, entretanto, a redução do volume ventricular e melhora da fração de ejeção só é aparente após 3 meses de tratamento, e a função ventricular continua a melhorar até 18 meses após o início da terapia.

Nos ensaios clínicos a melhora da fração de ejeção foi significativamente na ordem de 5 a 9 % em valores absolutos (MANO, 2003). Além das alterações neuro-hormonais, os pacientes com insuficiência cardíaca são considerados sob significativo estresse oxidante (BELCH *et al.*, 1991; SOBOTKA *et al.*, 1993; OLSEN *et al.*, 1995), o que pode causar apoptose celular miocárdica (HAIDER *et al.*, 1995).

O efeito protetor do carvedilol contra os radicais livres descritos em modelos animais ocorre em concentrações maiores do que as concentrações de pico plasmáticas observadas em estudos farmacocinéticos em humanos, por esta razão é possível que o carvedilol ofereça cardio e neuroproteção por meio de sua ação antioxidante. (YUE *et al.*, 1995).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Animais da PUC-PR (CEPA), em 30 de agosto de 2004. O tratamento dos animais e o experimento foram realizados seguindo as orientações estabelecidas por esta Comissão.

3.1 LOCAL E PERÍODO

Todo o projeto foi desenvolvido nas dependências do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. O Laboratório de Patologia Veterinária da mesma Universidade foi utilizado para a preparação e análise do material de histopatologia. O período para a realização da pesquisa foi de nove meses, iniciado em abril de 2005 e finalizado em dezembro de 2005.

3.2 ANIMAIS

Utilizaram-se 20 coelhos adultos, machos, Nova Zelândia, brancos (*Oryctolagus cuniculus*), albinos, com idade aproximada de 120 dias, divididos em dois grupos iguais com pesos médios de 2767g e 2776g, todos adquiridos de um mesmo criador. Após a chegada, os animais foram submetidos a exame físico, coproparasitológico, hematológico e, uma vez constatada hígidez, os mesmos ainda foram medicados com doses de 15mg/kg/dia de sulfadoxina e trimetoprin¹, três dias consecutivos e 0,04 ml/kg em dose única de ivermectina², ambos pela via subcutânea, para a prevenção de endoparasitas e ectoparasitas. Estes coelhos foram mantidos em gaiolas individuais com ração comercial³ e água *ad libitum*, por um período de 15 dias para adaptação, antes de serem iniciados os protocolos experimentais.

Mesmo estando estes animais alojados em gaiolas individuais, suspensas em baias, dentro de uma mesma área, não foi possível evitar-se a ocorrência de sons e ruídos altos, possíveis causadores de estresse. A manipulação e alimentação foram realizadas sempre pelas mesmas duas pessoas.

¹Borgal – Hoerchst do Brasil Química e Farmacêutica S. A.

²Ivermectina Ouro fino – Ouro Fino S. A.

³Ração para coelhos Supra Alisul Alimentos S.A.

3.3 TRATAMENTOS

3.3.1 Fase 1 - Indução do Remodelamento Miocárdico

Grupo Nandrolona (ANA) - Dez animais

Grupo Placebo (PLA) - Dez animais

Para indução do remodelamento miocárdico utilizou-se a técnica descrita por TRIFUNOVIC, NORTON & DUFFIELD (1995). Após o período de adaptação, o grupo ANA recebeu injeções intramusculares no quadríceps de decanoato de nandrolona⁴ na dose de cinco mg/kg uma vez por semana, dose obtida por extrapolação alométrica, durante nove semanas de tratamento, protocolo terapêutico conforme o peso do animal.

O grupo CON recebeu uma vez por semana, durante nove semanas consecutivas injeções intramusculares de óleo vegetal na mesma quantidade do fármaco (DAMASCENO 2003). Optou-se por utilizar este veículo, visto a droga a ser administrada, ser uma solução igualmente oleosa. Desta maneira o estresse desencadeado pelas injeções seria comparável.

Método de cálculo para extrapolação alométrica interespecífica:

- 1- Calcula-se a TMB para o animal modelo e para o animal alvo,
- 2- Divide-se a dose total indicada para o modelo por sua TMB,
- 3- Multiplica-se o resultado pela TMB do animal alvo,
- 4- O resultado assim obtido é a dose total para o animal alvo.

- $TMB = K.M^{-0,25}$

TMB – taxa metabólica basal

K – constante – 70 (mamíferos placentados)

M – massa corporal (quilos)

⁴Deca-durabolin® - Divisão Organon - Akzo Nobel Ltda. - São Paulo (SP)

3.3.2 Fase 2 - Tratamento Carvedilol

Grupo Carvedilol (CAR) - Dez animais

O Tratamento Carvedilol constituiu na administração, por via oral, de 2 mg/kg diariamente, de carvedilol, suspensão manipulada a 25 mg/ml, por 90 dias, aos animais que receberam decanoato de nandrolona, grupo ANA. A este medicamento foi adicionado um flavorizante para facilitar a administração e evitar possíveis resistências à administração do medicamento. Entre o final do Tratamento Anabolizante e início do Tratamento Carvedilol estabeleceu-se um período de pausa de uma semana.

3.4 MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO

Início do Tratamento Anabolizante ou Placebo (M1-ANA); 30 dias após o início dos tratamentos (M2-ANA); 60 dias após o início dos tratamentos / Final do tratamento Anabolizante x Início do Tratamento Carvedilol (M3-ANA); 30 dias após o início do tratamento Carvedilol (M4-CAR); 60 dias após o início do tratamento Carvedilol (M5-CAR); 90 dias após o início do tratamento Carvedilol (M6-CAR), conforme mostra a TABELA 1.

TABELA 1 - MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO E FASE CORRESPONDENTE NO PERÍODO EXPERIMENTAL

MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO - MEDICAMENTO UTILIZADO	FASE EXPERIMENTAL
M1-ANA	Início do Tratamento Anabolizante ou Placebo
M2-ANA	30 dias após o início dos tratamentos
M3-ANA	60 dias após o início dos tratamentos Final do Tratamento Anabolizante / Início do Tratamento Carvedilol
M4-CAR	30 dias após o início do tratamento Carvedilol
M5-CAR	60 dias após o início do tratamento Carvedilol
M6-CAR	90 dias após o início do tratamento Carvedilol

M-Momento

ANA-Anabolizante

CAR-Carvedilol

3.5 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO

3.5.1 Exame Clínico

O exame clínico dos animais selecionados foi realizado, segundo o método indicado por CROW (1997), a cada sete dias. Durante a inspeção foram observados o padrão, frequência, características e esforço da respiração, e edema periférico. A avaliação do abdome foi realizada pela inspeção e palpação abdominal para determinar a presença de ascite, hepato e esplenomegalia. O exame do tórax foi realizado pela inspeção, palpação, percussão e auscultação cardiopulmonar.

3.5.2 Sinais Comportamentais e Corporais

Semanalmente os coelhos foram observados quanto a eventuais mudanças comportamentais e corporais que pudessem ocorrer no decorrer do período experimental. Elas foram quantificadas através de um sistema de pontuação de presença (+) e ausência (-). Estas observações foram realizadas sempre pelo mesmo observador.

3.5.3 Peso

Os animais tiveram seu peso acompanhado por mensuração realizada mensalmente em balança digital. No total foram realizadas seis medidas, em M1, M2, M3, M4, M5 e M6 do período experimental.

3.5.4 Avaliação da Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Mensalmente foram realizadas medidas da PAS dos animais, estas foram obtidas pelo método não invasivo, utilizando-se um manguito pediátrico de esfigmomanômetro⁵ e um Doppler vascular⁶. Segundo a técnica descrita por LITTMAN (2000), o manguito foi adaptado ao membro pélvico direito abaixo da articulação fêmoro-tíbio-patelar e o transdutor do Doppler vascular com interposição de gel era colocado abaixo do primeiro dedo pressionando o espaço interdigital para localização das artérias digitais comuns palmares. Para assegurar a leitura correta o mesmo observador mensurou e registrou as pressões arteriais sistólicas três vezes sequenciais (KLEINE, 2004). Após a obtenção destas três medidas, foi feito a média padrão dos valores de pressão arterial sistólica.

3.5.5 Avaliação Radiográfica

O exame radiográfico torácico foi realizado, a cada 30 dias durante seis meses, no Serviço de Radiologia do Hospital Veterinário da UFPR, seguindo-se o método de SCHEBITZ e WILKENS (2000) nas exposições dorso-ventral e látero-lateral de segundo LORD e SUTER (1999). As radiografias foram avaliadas pelo método comparativo de análise de imagem, na qual foi realizada aferição da área, perímetro e volume cardíaco de imagens radiográficas prévias do mesmo animal, com auxílio do programa computadorizado AUTOCAD 2004[®] (WENDT, 2003).

⁵ Missouri Doctor – Japan

⁶ Ultrasonic Doppler Flow Detector Model 811-B Parks Medical Electronics Inc – Aloha, Oregon, USA

Análise das Imagens Radiográficas – AUTOCAD®

Foram empregados os seguintes recursos para a realização das atividades:

- 01 microcomputador, processador matemático Pentium III, 2.4 Ghz. 1.028 Mb de memória Ram, gravador de CD e monitor de 15' com placa de vídeo Vudoo de 128 Mb de memória de vídeo;
- 01 máquina fotográfica marca Nikon, modelo Coolpix, de 4.5 Mp de resolução;
- 01 cópia acadêmica do programa AUTOCAD 2004®;

As etapas necessárias para a obtenção das áreas planas a partir das imagens radiográficas foram:

- Conversão analógico-digital das imagens radiográficas;
- Registro das imagens radiográficas;
- Processamento digital das imagens
- Interpretação da imagem;
- Obtenção da informação vetorial;
- Obtenção das áreas, perímetros e volume do coração delineado.

Conversão Analógico-digital das Imagens Radiografias

Para a obtenção das áreas de interesse foi necessário converter a imagem do formato analógico para o digital. Como as imagens radiográficas têm um tamanho superior a A4 (210 x 297 mm), optou-se por utilizar uma câmera digital. Para tanto, a radiografia foi afixada sobre uma bancada e posicionada sob um suporte de fixação para a câmera. O suporte tem por objetivo fixar uma distância para o objeto e desta forma padronizar a tomada das informações. As imagens armazenadas na câmera foram transferidas para o computador e armazenadas em arquivo no formato TIFF.

Interpretação da Imagem

Visando capacitar o operador do programa, optou-se por treiná-lo na interpretação da radiografia, uma vez que esta é de fundamental importância para a obtenção de informações confiáveis a respeito dos órgãos delineados.

Obtenção da Informação Vetorial

Como a imagem digital está no formato matricial, era necessário converter a informação para o formato vetorial (x, y, z). Para tanto foram empregadas as ferramentas para criação de vetores, disponível no programa AUTOCAD®. Adicionalmente, foram empregadas as ferramentas de “zoom” visando delinear corretamente o coração. Cada coração delineado resultou em um polígono bidimensional.

Obtenção das Áreas, Perímetros e Volumes delineados

Concluída a vetorização das imagens, procedeu-se à extração das informações referentes às áreas, perímetros e volumes de cada coração. Foi utilizada linguagem de programação para extração automática a partir dos vetores de cada imagem.

3.6 HISTOPATOLOGIA

Para este estudo, quatro coelhos foram submetidos a eutanásia, com injeção intravenosa letal de pentobarbital sódico. O coração foi retirado, acondicionado em frascos plásticos individuais, devidamente identificados e contendo solução neutra de formol a 10%, armazenados em local apropriado para posterior realização da técnica histopatológica de rotina, seguida conforme descrição de BACHA JR. e WOOD (1990). Na seqüência, as amostras foram coradas com os corantes Hematoxilina/Eosina (HE) (LEESON & LEESON, 1970; BACHA JR & WOOD, 1990) e analisadas ao microscópico óptico.

3.7 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Utilizou-se um delineamento inteiramente ao acaso com parcelas subdivididas no tempo, sendo os tratamentos da Fase 1 (anabolizante) com três repetições e na Fase 2 (carvedilol) com três repetições.

Os resultados foram submetidos à análise de variância dos tratamentos quanto a sua homogeneidade pelo teste de variância ANOVA: Fatorial (a x b) com replicação. Quando os resultados revelaram existir diferenças estatisticamente significativa entre médias de tratamentos, as médias foram comparadas pelo teste de Tukey no nível de 5% de probabilidade ($p < 0,05$).

Nenhum teste estatístico foi utilizado para análise das alterações clínicas e complicações observadas durante o estudo, devido ao seu pequeno número, entretanto, percebeu-se a importância de informá-las. Além disso, conforme fim demonstrativo a que o estudo histopatológico foi destinado, o mesmo também não foi submetido à análise estatística.

Para a realização da análise estatística foi utilizado o programa computadorizado BioEstat versão 3.0 (AYRES *et al.*, 2003).

4 RESULTADOS

Inicialmente é importante destacar que todos os animais completaram os protocolos sugeridos.

4.1 SINAIS COMPORTAMENTAIS E CORPORAIS

A partir da quarta semana de utilização de decanoato de nandrolona foram observadas as seguintes reações nos animais do grupo ANA: maior agressividade, agitação e presença de pelos pêlos eriçados. O pêlo dos animais deste grupo tornou-se opaco e amarelado. No grupo PLA não houve mudança aparente de comportamento nem na aparência do pêlo quando comparado às semanas iniciais do experimento. A intensidade das reações para cada animal estudado está apresentada na TABELA 2.

TABELA 2 - SINAIS COMPORTAMENTAIS E CORPORAIS ENCONTRADOS NA QUARTA SEMANA DO EXPERIMENTO NOS DOIS GRUPOS ESTUDADOS

PLA	C01	C02	C03	C04	C05	C06	C07	C08	C09	C10
Agitação	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Agressividade	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pelo eriçado	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pelo amarelado	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
ANA										
Agitação	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Agressividade	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Pelo eriçado	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Pelo amarelado	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
ANA - Anabolizante					PLA - Placebo					C - Coelho

4.2 PESO

Foi observada diferença estatística significativa ($p < 0,05$) na mensuração do peso entre os animais do grupo PLA e ANA ao final do tratamento anabolizante. Os animais que receberam decanoato de nandrolona apresentam peso corpóreo maior que os do grupo placebo (TABELA 4).

TABELA 3 - PESOS EM GRAMAS DOS GRUPOS PLA E ANA AO INÍCIO DA FASE EXPERIMENTAL, DOS ANIMAIS ESTUDADOS

ANIMAIS	PESO (g)	
	PLA	ANA
C01	2375	2860
C02	2530	2660
C03	2785	2520
C04	2715	3020
C05	2790	2280
C06	2995	2906
C07	2735	2694
C08	2920	2894
C09	2910	2857
C10	2920	3070
Média	2767^a	2776^a
Desvio Padrão	192.54	228

C - Coelho

^{a, b} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo Teste T.

TABELA 4 - PESOS EM GRAMAS DOS GRUPOS PLA E ANA AO FINAL DA FASE ANABOLIZANTE, DOS ANIMAIS ESTUDADOS

ANIMAIS	PESO (g)	
	PLA	ANA
C01	2676	3508
C02	3517	3216
C03	2960	3186
C04	2770	3326
C05	2676	2985
C06	3317	3386
C07	2960	3200
C08	2770	3296
C09	2960	3726
C10	2900	3730
Média	2950^b	3355^a
Desvio Padrão	247.52	239.39

C - Coelho

^{a, b} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo Teste T.

Resultados referentes aos animais que receberam anabolizante e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental. Foi encontrada diferença estatisticamente significativa em M1 x M2, M2 x M3 e M5 x M6 do período experimental ($p < 0,05$). Os resultados podem ser visualizados na TABELA 5. Por meio do GRÁFICO 1 verifica-se a variação dos valores médios do peso em gramas dos animais estudados durante todo o período experimental (média \pm desvio padrão).

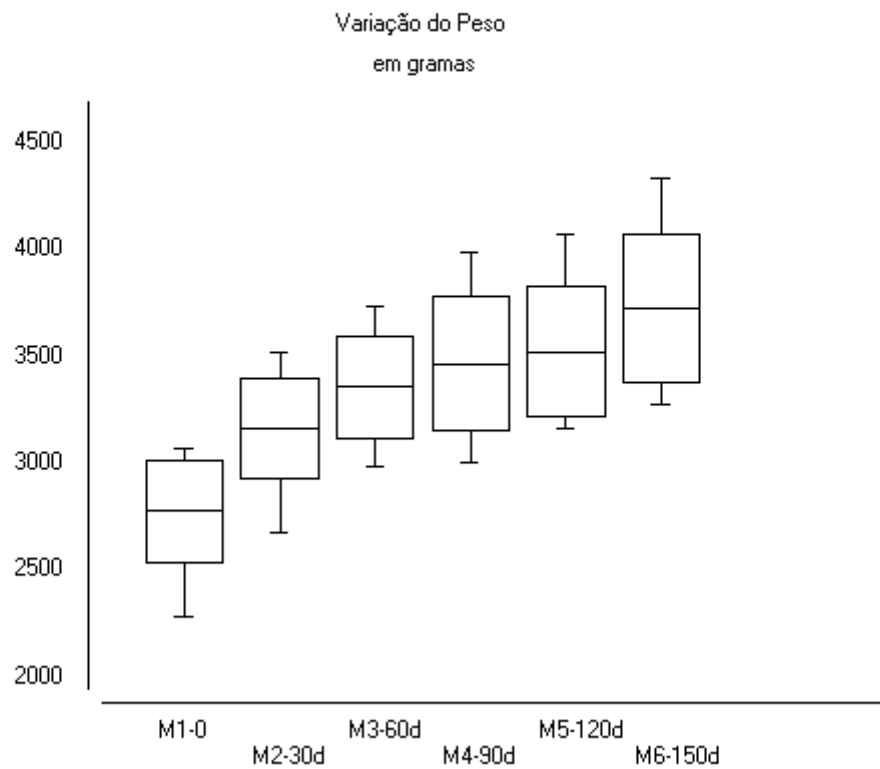
TABELA 5 - PESOS EM GRAMAS DOS GRUPOS ANA E CAR DURANTE O PERÍODO EXPERIMENTAL

Animais	PESO(g)					
	M1	ANA M2	M3	M4	CAR M5	M6
C01	2860	3415	3508	3602	3680	3827
C02	2660	3174	3216	3157	3340	3514
C03	2520	3010	3186	3436	3440	3350
C04	3020	3124	3326	3380	3230	3758
C05	2280	2676	2985	3000	3165	3271
C06	2906	3117	3386	3492	3575	3832
C07	2694	3022	3200	3382	3350	3620
C08	2894	3216	3296	3275	3380	3540
C09	2857	3331	3726	3945	4070	4330
C10	3070	3517	3730	3990	3985	4228
Média	2776^d	3160^c	3355^b	3465^b	3521^b	3727^a
Desvio Padrão	240	236	239	314	306	346

M - momento / C - coelho

^{a, b, c, d} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo Teste T.

GRÁFICO 1 - VARIACÃO DOS VALORES MÉDIOS DO PESO EM GRAMAS DOS ANIMAIS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias)



- Resultados referentes aos animais que receberam Decanoato de nandrolona e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental.

4.3 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa na mensuração da pressão arterial sistólica em M1 x M2 e M3 x M4 do período experimental ($p < 0,05$). Os resultados podem ser visualizados na TABELA 6. Não foram encontradas alterações significativas nos valores das pressões sistólicas do Grupo PLA. Por meio do GRÁFICO 2 verifica-se a variação dos valores médios da pressão arterial em mmHg dos animais estudados durante todo o período experimental (média \pm desvio padrão).

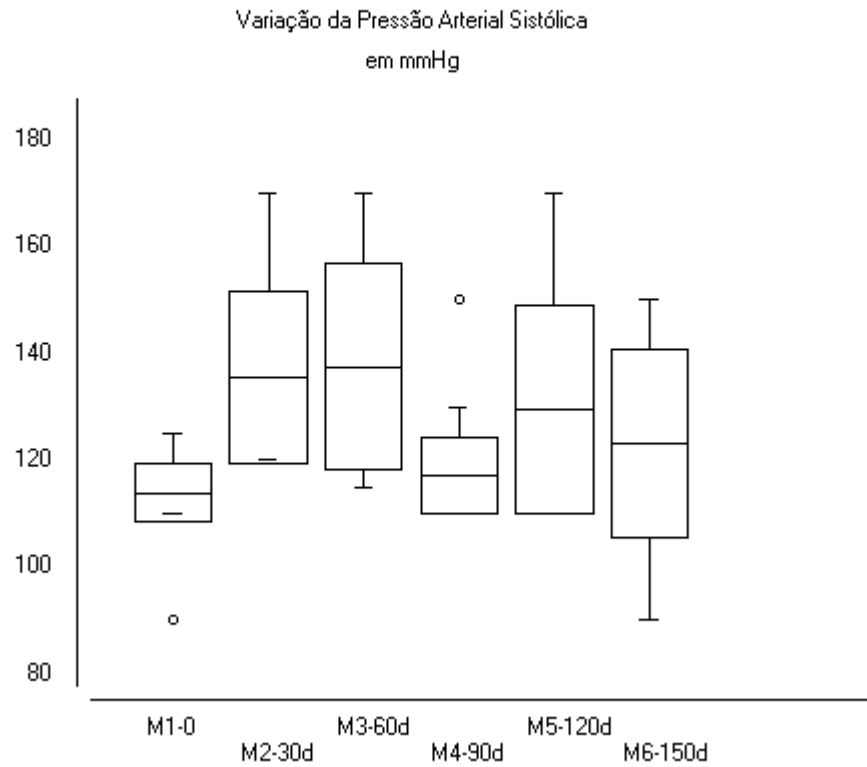
TABELA 6 - PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DOS ANIMAIS ESTUDADOS

Animais	PAS					
	M1	ANA M2	M3	M4	CAR M5	M6
C01	110	170	170	150	170	120
C02	120	140	120	120	110	110
C03	110	130	130	110	130	150
C04	125	130	150	130	145	120
C05	115	130	120	115	120	150
C06	115	120	120	115	120	120
C07	90	150	150	125	150	130
C08	110	145	115	110	115	120
C09	110	120	160	120	120	120
C10	110	120	140	110	115	90
Média	111^b	135^a	137^a	120^{a, b}	129^{a, b}	123^{a, b}
Desvio Padrão	9,14	16,6	19,32	12,34	19,35	17,66

ANA - Anabolizante / CAR - Carvedilol / PAS - Pressão Arterial Sistólica / M - momento / C - coelho

^{a, b} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo Teste T.

GRÁFICO 2 - VARIACÃO DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias)



- Resultados referentes aos animais que receberam Decanoato de nandrolona e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental.

4.4 ANÁLISE DAS IMAGENS RADIOGRÁFICAS

Resultados referentes aos animais que receberam anabolizante e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental.

4.4.1 Áreas

Em M2 x M3 e M5 x M6, as médias demonstram diferenças estatisticamente significativas dos perímetros ($p < 0,05$). Em M1, M2, M3, as médias demonstram aumento significativo das áreas, o que corresponde ao período de uso do Anabolizante. As médias das áreas cardíacas demonstram discreta diminuição valores a partir de M4 conforme representa a TABELA 7. Pelos valores expressos das medidas encontradas temos evidências de diminuição significativa das médias das áreas cardíacas, tendo-se uma tendência de diminuição destes valores durante o período de uso do Carvedilol.

Por meio do GRÁFICO 3 verifica-se a variação dos valores médios da áreas cardíacas em mm^2 dos animais estudados durante todo o período experimental (média \pm desvio padrão).

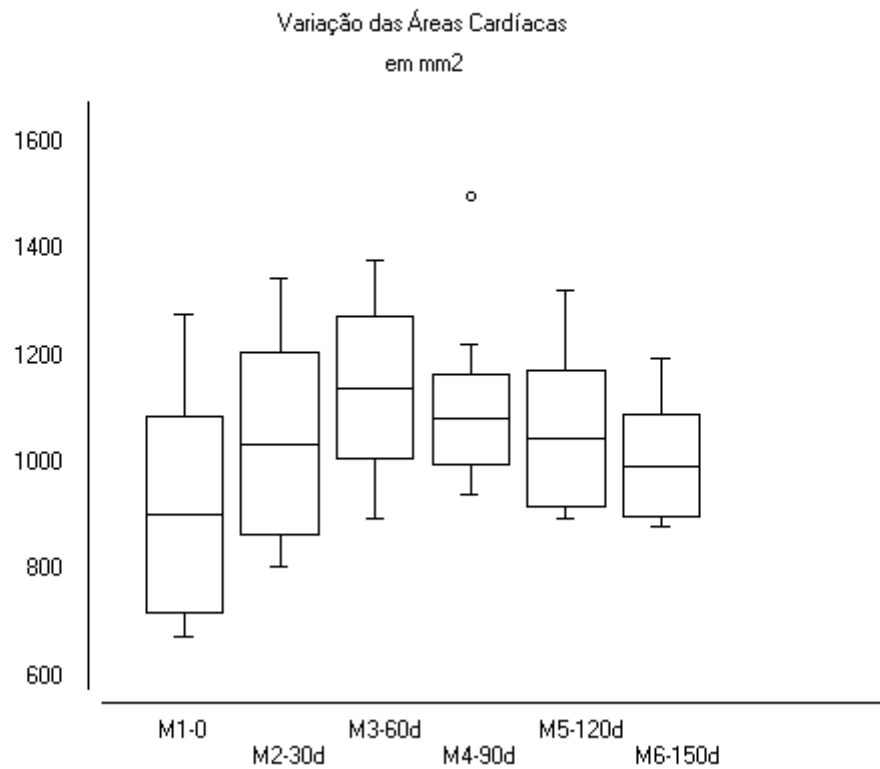
TABELA 7 - ÁREA DORSO-VENTRAL (ADV) EM mm^2 , EM M1, M2, M3, M4, M5 E M6 DOS ANIMAIS TRATADOS, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®

Animais	ADV					
	M1	ANA M2	M3	M4	CAR M5	M6
C01	1104,80	1104,11	1120,77	1053,60	1033,48	982,42
C02	799,74	833,67	1241,05	1165,89	1129,65	924,34
C03	803,90	897,00	1121,99	1129,06	904,26	880,43
C04	1278,81	950,17	1034,75	1101,36	1075,91	1075,91
C05	784,67	1029,15	1159,71	1075,93	955,79	1029,15
C06	786,25	1172,63	1159,71	941,81	972,07	950,47
C07	675,93	806,02	897,68	1016,68	897,68	881,16
C08	818,27	1181,54	1048,11	1035,00	1047,20	1004,99
C09	1003,10	1042,54	1380,14	1500,18	1325,69	1197,84
C10	986,69	1347,95	1256,22	1222,40	1127,34	1025,44
Média	904,22^{b,c}	1036,48^{b,c}	1142,01^a	1124,19^{a,b}	1046,91^{a,b}	995,21^{b,c}
Desvio Padrão	184,33	170,75	133,77	153,98	128,48	96,09

ADV - Área dorso-ventral / ANA - Anabolizante / CAR - Carvedilol / M - Momento / C - Coelho

^{a, b, c} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo teste Tukey.

GRÁFICO 3 - VARIAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DAS ÁREAS CARDÍACAS DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias)



- Resultados referentes aos animais que receberam Decanoato de nandrolona e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental.

4.4.2 Perímetros

Em M1 x M2 e M5 x M6, as médias demonstram diferenças estatisticamente significativas dos perímetros ($p < 0,05$). Momentos que correspondem ao início do uso do Anabolizante e ao período final de uso do Carvedilol. Pelos valores expressos das medidas encontradas temos evidências de diminuição significativas das médias dos perímetros cardíacos, tendo-se uma tendência de diminuição destes valores durante o período de uso do Carvedilol TABELA 8. Por meio do GRÁFICO 4 verifica-se a variação dos valores médios dos perímetros cardíacos em mm dos animais estudados durante todo o período experimental (média \pm desvio padrão).

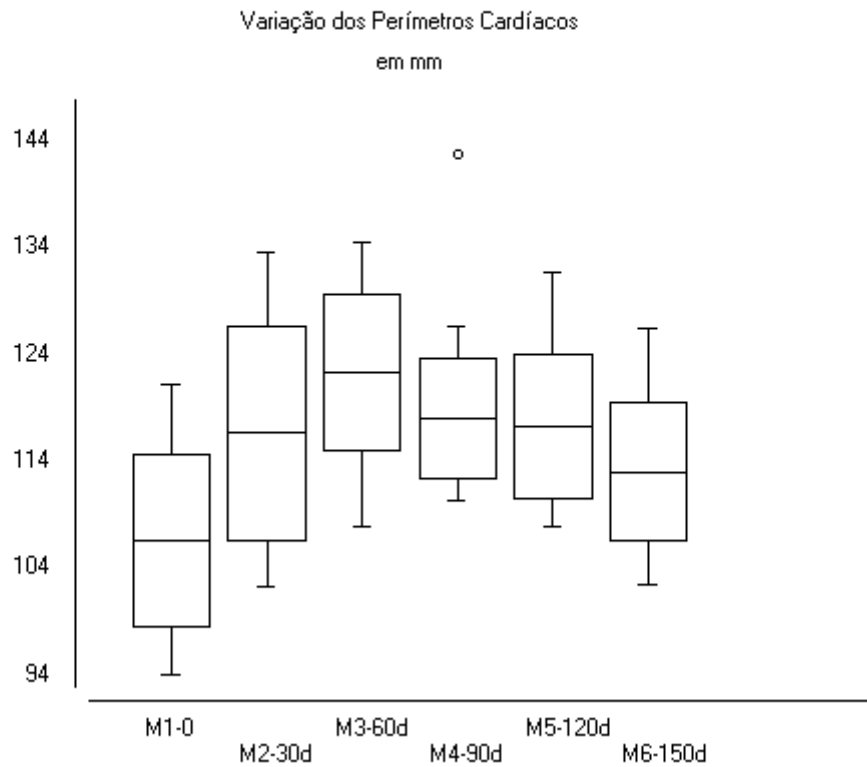
TABELA 8 - PERÍMETRO DORSO-VENTRAL (PDV) EM mm, EM M1, M2, M3, M4, M5 E M6 DOS ANIMAIS TRATADOS, QUANDO DA ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®.

Animais	PDV					
	M1	ANA M2	M3	M4	CAR M5	M6
C01	120,80	121,57	122,17	117,19	116,60	112,84
C02	102,82	104,58	127,63	110,05	120,92	110,05
C03	102,49	108,30	123,61	125,07	111,85	110,80
C04	109,85	111,02	115,21	119,20	117,43	117,43
C05	101,44	115,60	121,49	117,43	112,04	102,04
C06	100,32	122,95	122,25	109,95	111,53	110,75
C07	93,64	101,86	107,44	116,06	107,44	106,42
C08	103,94	126,69	118,55	118,24	118,09	114,67
C09	113,73	116,89	134,18	142,41	131,36	126,09
C10	113,44	133,29	127,23	126,32	120,86	114,86
Média	106,24^c	116,27^{a, b}	121,98^a	120,19^{a, b}	116,81^{a, b}	112,59^{b, c}
Desvio Padrão	8,03	10,03	7,30	9,43	6,75	6,47

PDV - Perímetro dorso-ventral / ANA - Anabolizante / CAR - Carvedilol / M - Momento / C - Coelho

^{a, b, c} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo teste Tukey.

GRÁFICO 4 - VARIACÃO DOS VALORES MÉDIOS DOS PERÍMETROS CARDÍACOS DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias)



- Resultados referentes aos animais que receberam Decanoato de nandrolona e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental.

4.4.3 Volumes

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa na análise dos volumes quando comparados os momentos M1 x M2; M2 x M3; M5 x M6 ($p < 0,05$). Pelos resultados encontrados observa-se que houve um aumento de volume cardíaco gradual com o uso de anabolizante e uma discreta diminuição destes valores com a utilização do carvedilol (TABELA 9). Por meio do GRÁFICO 5 verifica-se a variação dos valores médios do volumes cardíacos em mm^3 dos animais estudados durante todo o período experimental (média \pm desvio padrão).

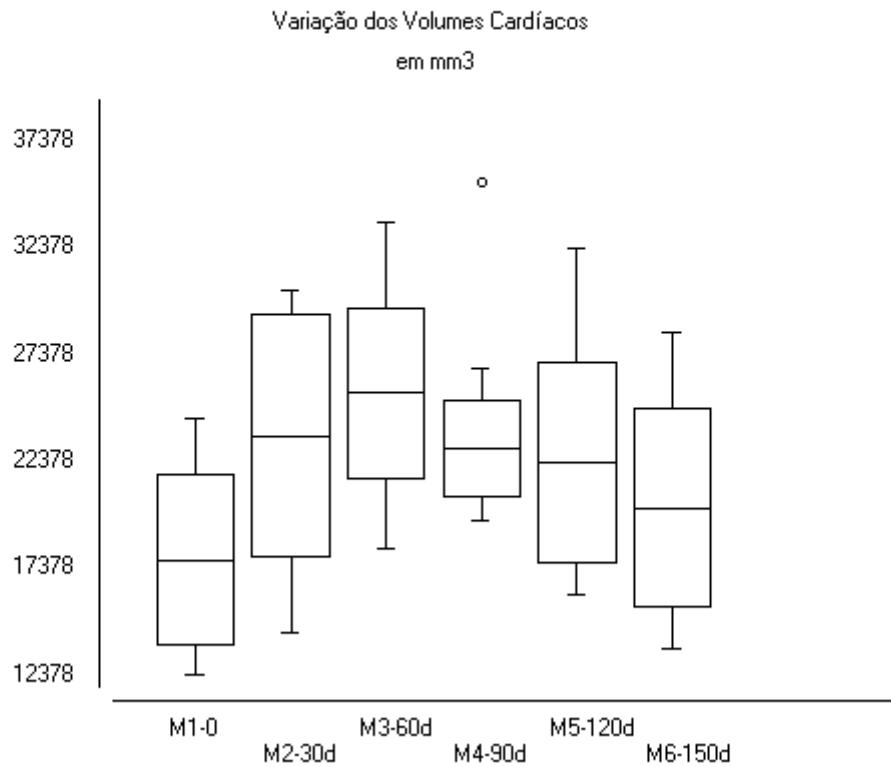
TABELA 9 - VOLUME (VOL) EM mm^3 , EM M1, M2, M3, M4, M5 E M6 DOS ANIMAIS TRATADOS, QUANDO DA ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®.

Animais	VOL					
	M1	ANA M2	M3	M4	CAR M5	M6
C01	21680,51	23075,09	24042,25	23237,04	20688,25	20029,62
C02	14432,63	16870,03	26829,44	24904,68	24742,45	18375,03
C03	13653,67	17856,06	23544,15	23358,51	16151,76	14475,5
C04	19825,09	29598,03	25589,15	24004,37	23722,28	23722,28
C05	19825,09	23335,63	25346,01	23722,28	18767,06	13598,2
C06	16235,85	28093,03	26242,11	20698,97	21600,49	20356,79
C07	12377,95	14313,25	18253,20	20667,59	18253,2	17572,13
C08	14768,94	28382,99	23303,44	19613,43	20681,25	19990,77
C09	20316,77	23813,47	33601,01	35402,29	32363,11	28444,94
C10	24362,18	30408,69	29063,80	26691,65	26226,28	25226,28
Média	17747,87^c	23572,62^{a,b}	25581,46^a	24230,08^a	22319,61^{a,b}	20179,15^{b,c}
Desvio Padrão	3974,82	5679,52	3998,63	4470,41	4678,95	4622,79

VOL - Volume / ANA - Anabolizante / CAR - Carvedilol / M - Momento / C - Coelho

^{a, b, c} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo teste Tukey.

GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DOS VOLUMES CARDÍACOS DOS ANIMAIS ESTUDADOS DURANTE TODO O PERÍODO EXPERIMENTAL (0, 30, 60, 90, 120 e 150 dias)



- Resultados referentes aos animais que receberam Decanoato de nandrolona e posteriormente tratamento com Carvedilol até o final do período experimental.

TABELA 10 - VOLUME DORSO-VENTRAL (VOL) EM mm³, NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO ANABOLIZANTE, OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®.

Animais	VOL inicial	VOL final	Remodelamento
C01	21680,51	24042,25	7,18 %
C02	14432,63	26829,44	72,56 %
C03	13653,67	23544,15	71,1 %
C04	19825,09	25589,15	21,1 %
C05	19825,09	25346,01	19,7 %
C06	16235,85	26242,11	27,5 %
C07	12377,95	18253,2	67 %
C08	14768,94	23303,44	32,8 %
C09	20316,77	33601,01	74,3 %
C10	24362,18	29063,80	9,6 %
Média	17747,87^b	25581,46^a	30 %
Desvio Padrão	3974,82	3998,63	27 %

VOL - Volume / C - Coelho

^{a, b} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo teste T.

TABELA 11 - VOLUME DORSO-VENTRAL (VOL) EM mm³, NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO CARVEDIOL, OBTENDO-SE O PERCENTUAL DE REMODELAMENTO, APÓS ANÁLISE DAS RADIOGRAFIAS PELO PROGRAMA AUTOCAD 2004®.

Animais	VOL inicial	VOL final	Remodelamento
C01	23237,04	20029,62	16,01 %
C02	24904,68	18375,03	35,53 %
C03	23358,51	14475,5	61,36 %
C04	24004,37	23722,28	1,18 %
C05	23722,28	13598,20	74,45 %
C06	20698,97	20356,79	16,53 %
C07	20667,59	17572,13	17,61 %
C08	19613,43	19990,77	1,92 %
C09	35402,29	28444,94	24,45 %
C10	26691,65	25226,28	5,80 %
Média	24230,08^a	20179,15^b	13,78 %
Desvio Padrão	4470,40	4622,79	24,84 %

VOL - Volume / C - Coelho

^{a, b} - Médias seguidas de letras minúsculas diferentes na linha diferem entre si a 5 % de significância segundo teste T.

4.5 HISTOPATOLOGIA

Nos corações dos dois coelhos do grupo placebo não foram observadas alterações dignas de nota.

Nos dois corações do grupo tratamento observou-se fibras musculares cardíacas dispostas irregularmente, aumentadas de volume, núcleo hipercromático. Notou-se que o miocárdio encontrava-se constituído, principalmente, de fibras musculares cardíacas, capilares e substância intercelular. Com relação à orientação dos cardiomiócitos na parede do ventrículo esquerdo, verificou-se que estes se encontram agrupados, formando feixes em várias direções do espaço, ou seja, em determinados campos do microscópio observam-se feixes cortados transversalmente ao lado de outros dispostos longitudinal ou mesmo obliquamente.

Lauda: Hipertrofia cardíaca

5 DISCUSSÃO

No presente trabalho, estudou-se a ação do carvedilol em alterações cardiovasculares induzidas pelo decanoato de nandrolona em coelhos. A revisão da literatura não evidenciou publicações com os objetivos e metodologias superdisponíveis a este estudo, o que sugere esta ser uma abordagem original.

O coelho foi o animal escolhido para este experimento, por ser alvo de inúmeros estudos farmacológicos, permitindo uma melhor análise e comparação de resultados. Com relação aos animais utilizados, cuidou-se para que houvesse um período de adaptação às condições do alojamento em que foi realizado o período experimental, para minimizar o estresse dos mesmos.

A dose utilizada do decanoato de nandrolona foi de cinco mg/kg de peso por semana, conforme a literatura, esta é considerada elevada (BEHRENDT & BOFFIN, 1977; TRIFUNOVIC, NORTON & DUFFIELD, 1995). Esta dose elevada foi baseada em prática rotineira de atletas e não atletas interessados em ter um desempenho físico melhorado (GUIMARÃES NETO, 2000; LLEWELLYN, 2000), e obtida através de extrapolação alométrica segundo PACHALI (2000).

Inicialmente, observaram-se algumas alterações comportamentais nos coelhos que receberam nandrolona, os animais apresentaram-se nitidamente mais agitados e agressivos quando comparados aos do grupo placebo, chegando um deles inclusive a ferir-se, quando em confronto direto com outro animal durante uma sessão de pesagem. Embora subjetiva esta mudança comportamental pode ser observada a partir da segunda semana de uso do decanoato de nandrolona segundo YU-YAHIRO e colaboradores (1989). Os EAA são conhecidos por seus efeitos psiquiátricos, onde podem causar quadros maniformes, psicóticos e depressivos, particularmente quando doses elevadas são empregadas (COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 1990).

Em seres humanos, relatos subjetivos de aumento de entusiasmo, agressividade e irritabilidade durante seu uso são corriqueiros entre os usuários e, em geral, aparecem após as primeiras semanas das aplicações (GUIMARÃES NETO, 2000; LLEWELLYN, 2000).

Outra alteração observada foi o aparecimento de pêlos de coloração amarelada e opaca nos animais do grupo ANA. Esta observação foi descrita em outros estudos que utilizaram EAA (YU-YAHIRO *et al.*, 1989), porém a literatura não dispõe dados sobre a razão desta alteração, a qual também foi observada por DAMASCENO (2002).

Com relação ao peso, evidenciou-se diferença significativa entre os grupos estudados. Ao final do experimento, os animais do grupo ANA estavam mais pesados que os do grupo PLA. Alguns EAA podem causar retenção hídrica, sendo este efeito colateral, geralmente dose, fármaco e tempo dependente. A conversão aumentada de estrógeno, que esta droga causa, seria responsável pelo aparecimento deste efeito colateral. YU-YAHIRO e colaboradores (1989) demonstraram que esta desproporção entre peso de animais tratados a não tratados é marcante a partir da terceira semana de uso da nandrolona. Estes dados são compatíveis com os encontrados neste estudo.

No período experimental foi detectada elevação da pressão arterial a partir da quarta semana de experimento nos animais que receberam decanoato de nandrolona. Este achado é compatível com dados da literatura, que embora inconclusivos até o momento acreditam que este efeito seja dose, droga e tempo dependente (KLEINER, CALABRESE & FIELDER, 1989; THOMPSON *et al.*, 1992).

A decisão de realizar medidas mensais da pressão arterial dos animais foi baseada em dados de literatura, que descrevem o aparecimento de hipertensão arterial em parte dos usuários de EAA (LLEWELLYN, 2000). Acredita-se que ocorra hipertensão como causa de retenção hídrica e de sais desencadeados pelo uso de EAA. Tipicamente ela é descrita pelos usuários como transitória resolvendo-se espontaneamente com a suspensão do uso do medicamento (SULLIVAN *et al.*, 1998).

Outra hipótese é que o aumento do volume sangüíneo total que ocorre em usuários de EAA pudesse contribuir para esta elevação da pressão arterial até que os mecanismos adaptativos da musculatura vascular pudessem normalizá-la. Estas alterações sangüíneas, em geral, demoram mais do que quatro semanas para aparecerem (SULLIVAN *et al.*, 1998). Sabe-se também que os andrógenos podem causar hipertensão de origem renal através da diminuição plasmática e pelo *clearance* hepático de aldosterona (SULLIVAN *et al.*, 1998).

Os animais não foram treinados a realizar qualquer tipo de atividade física com o objetivo de não se criar um viés no estudo da hipertrofia cardíaca, visto a prática esportiva levar ao aparecimento de alterações funcionais e anatômicas neste órgão, aumentando a sensibilidade dos receptores androgênicos, já que são muitos os mecanismos adaptativos do coração em resposta ao crescimento, ao exercício e outras mudanças fisiológicas que estão sob influência dos esteróides, sejam eles endógenos ou não (KLEINER *et al.*, 1989; ROCKHOLD, 1993; MELCHERT *et al.*, 1995; SULLIVAN *et al.*, 1998). O uso de esteróides, associados ou não à atividade física, resulta em várias alterações morfológicas e fisiológicas no coração similares às encontradas nos quadros iniciais de insuficiência cardíaca e cardiomiopatia (KENNEDY & LAWRENCE, 1993; LUKE *et al.*, 1995; FERENCHICK, 1998; SULLIVAN *et al.*, 1998).

Corroborando com os resultados deste estudo, diversos modelos experimentais realizados em várias espécies animais demonstram claramente o aparecimento de cardiomegalia após algumas semanas de uso de EAA (PESOLA, 1988; DE PICOLLI *et al.*, 1991).

Até este momento, não existe consenso científico sobre a persistência destas alterações após a descontinuidade da droga e de seus efeitos em longo prazo, devido aos poucos estudos de acompanhamento de uso prolongado dos EAA.

Sabendo-se que as alterações cardíacas secundárias ao uso de EAA são semelhantes as da insuficiência cardíaca em suas fases iniciais, surgiu-se à idéia de utilizar um β -bloqueador, sabidamente uma droga que atua sob a remodelação ventricular (WENDT, 2003; WANG *et al.*, 2004).

Os resultados dos exames histopatológicos revelaram hipertrofia miocárdica com fibras musculares cardíacas dispostas irregularmente e aumentadas de volume, estes achados corroboram com DAMASCENO (2003) que em um estudo com ratos sensibilizados com altas doses de decanoato de nandrolona, quando da análise de seus miocárdios por video-histomorfometria observou aumento da quantidade de colágeno no interstício ventricular esquerdo quando comparados aos do grupo placebo.

O carvedilol foi utilizado neste trabalho com o objetivo de estabilizar e reduzir o remodelamento ventricular desencadeado pelo uso do EAA. Este fármaco foi utilizado com sucesso na estabilização e redução da silhueta cardíaca de cães com cardiomiopatia dilatada em um estudo clínico realizado por WENDT (2003).

Embora vários pesquisadores focados em diferentes propostas tenham tentado comprovar o exato mecanismo de atuação do carvedilol para reverter ou prevenir o remodelamento miocárdico adverso e reduzir a hipertrofia miocítica, este mecanismo parece ser multifatorial (WENDT, 2003; WANG *et al.*, 2004).

Uma hipótese proposta é que sua ação se de tanto da redução da sobrecarga ventricular esquerda, como na inibição dos fatores estimulantes de crescimento e injúria dos cardiomiócitos e fibroblastos devido a sua potente atividade antioxidante. Existem evidências experimentais de que mesmo doses não terapêuticas de carvedilol, insuficientes para tratar a hipertrofia cardíaca, podem prevenir a necrose de miócitos e a fibrose miocárdica (WANG *et al.*, 2004).

Não houve dificuldade em administrar o carvedilol para os coelhos na forma de xarope, o que a princípio supôs-se ser este um desafio, porém o medicamento foi sempre administrado sempre pelo mesmo indivíduo, o que condicionou os animais a não apresentarem resistência.

O carvedilol proporcionou melhora significativa do quadro clínico dos animais, pois devido a presença de hipertensão sistêmica os mesmos apresentavam-se hiporéticos e letárgicos, com a inclusão do carvedilol observou-se uma melhor ingestão de ração e animais mais alertas a partir da quarta semana de uso do fármaco.

A despeito de o carvedilol possuir taquifilaxia dose-dependente, neste estudo não houve alteração da dose durante o período experimental, pois houve o intuito de avaliar os efeitos do medicamento em curto prazo, o que se sugere estudos posteriores para investigação por longos períodos de uso com carvedilol.

O método de análise morfométrica radiográfica com o auxílio do AUTOCAD 2002[®] proposto por WENDT (2003) foi adaptado para este estudo com uma versão mais moderna que possibilitou além de mensurações de áreas e perímetros também obter o volume dos corações radiografados.

A incidência radiográfica látero-lateral não foi utilizada neste estudo, pois os animais possuíam peso reduzido o que dificultou a análise destas radiografias pela baixa visibilidade e contraste reduzido do tórax.

Todos os animais tratados com carvedilol apresentaram redução silhueta, em incidência dorso-ventral, variando os percentuais de remodelamento em virtude de variáveis de resposta individual e grau de comprometimento cardíaco, mas sem exceção houve redução significativa das áreas, perímetros e volumes cardíacos ao final do tratamento com carvedilol. Isto vai de encontro aos achados de WENDT (2003), que em um estudo clínico similar com cães com cardiomiopatia dilatada obteve remodelamento e redução da silhueta cardíaca em incidência látero-lateral e dorso-ventral.

O sequenciamento radiográfico e posterior análise pelo programa de computação AUTOCAD 2004[®], proporcionou a geração de medidas do perímetro em mm, área em mm² e volume em mm³, a interpolação destes resultados por intermédio desta análise forneceu-nos um padrão numérico, que por sua vez possibilitou fazer uma correlação entre estas medidas e a partir das mesmas obter tabelas e gráficos com dados numéricos, fato este que facilitou muito análise das imagens radiográficas.

Os resultados de redução do volume total final neste estudo sugerem efeito do carvedilol na remodelação ventricular, neste grupo estudado.

O tempo de seguimento e o número de pacientes não são suficientes para conclusão definitiva a respeito de efeitos na mortalidade em longo prazo. Entretanto, os efeitos obtidos na melhora clínica sugerem um efeito benéfico já que esta é importante na determinação do prognóstico.

6 CONCLUSÕES

Frente aos resultados obtidos após a administração do Decanoato de nandrolona, e posterior tratamento com Carvedilol, concluiu-se que:

- O Decanoato de nandrolona induz remodelamento cardíaco com hipertrofia miocárdica de forma significativa em coelhos, quando são empregadas doses elevadas;
- O aparecimento do remodelamento miocárdico pode ser constatado após quatro semanas de utilização do Decanoato de nandrolona em coelhos;
- O uso do Carvedilol em coelhos com hipertrofia miocárdica secundária ao uso crônico de EAA proporciona remodelamento da silhueta cardíaca, na dosagem empregada e no tempo utilizado, com diminuição significativa das áreas, perímetros e volumes cardíacos, em imagens radiográficas na incidência dorso-ventral, quando analisadas com o auxílio do AUTOCAD 2004[®];
- A análise morfométrica com uso do AUTOCAD 2004[®] pode ser introduzida na prática da Medicina Veterinária Diagnóstica, pela sua versatilidade, baixo custo e eficácia, pois proporciona parâmetros fidedignos de evolução e regressão de cardiomiopatia hipertrófica.

7 CONSIDERAÇÕES PROSPECTIVAS

Em estudo futuros com base nos resultados aqui obtidos, poderão ser incorporados à metodologia os seguintes métodos de avaliação para validar a técnica de Análise Morfométrica com auxílio do AUTOCAD 2004[®]:

- Morfometria cardíaca direta;
- Ecocardiografia com *doppler* colorido;
- Tomografia Computadorizada;
- Vídeo-histomorfometria cardíaca;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMI, S.; ROSSINI, M. Anabolic steroids in corticosteroid-induced osteoporosis. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, Austria, v. 143, n. 14, p. 395-397, 1993.

ALEN, M.; RAHKILA, P.; MARNIEMI, J. Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. **International Journal of Sports Medicine**, New York, v. 6, p. 139-144, 1985.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Position statement on the use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, n. 19, p.534-539, 1987. Disponível em: <<http://www.acsm.org/>> Acesso em: 01 ago 2005.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, Committee on Sports Medicine. Adolescents and Anabolic Steroids: A Subject Review. **Pediatrics**, Illinois, v 99. p. 904-913, 1997.

APPEL, H.J.; HELLER-UMPFENBACH, B.; FERAUDI, M.; WECKER, H. Ultra structural and morphological investigation on the effects of training and administration of anabolic steroids on the myocardium of guinea pigs. **International Journal of Sports Medicine**, New York, v. 04, p. 268-274, 1983.

AYRES, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A.S. Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. **Bio Estat 3.0**, Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 2003.

BACHA, J. R.; WOOD, L. M. **Color Atlas of Veterinary Histology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1990.

BAHRKE, M.S.; YESALIS, C.E.; KOPSTEIN, A.N.; STEPHENS; J.A. Risk factors associated with anabolic-androgenic steroid use among adolescents. **Sports Medicine**, Maryland , v. 29, n.6, p.397-405, 2000.

BARTSCH, W.; SPONER, G.; STREIN, K.; MULLER-BECKMANN, B.; KLING, L.; BOHM, E.; MARTIN, U.; BORBE, H.O. Pharmacological characteristics of the stereoisomers of carvedilol. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Hannover, v. 38, n. 2, p. 104-107, 1990.

BEHRENDT, H.; BOFFIN, H. Myocardial cell lesions caused by anabolic hormone. **Cellular Tissue Research**, Munchen, v. 181, n.3, p. 423-426, 1977.

BELCH, J.J.F.; BUDGES, A.B.; SCOFF, N.; CHOPRA, M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. **British Heart Journal**, London, v. 65, n. 05, p. 245-248, 1991.

BORG, T.K.; TERRACIO, L.; RUBIN, K.; SAMAREL, A. The cell biology of the cardiac interstitial. **Trends in Cardiovascular Medicine**, Washington, v. 06, p. 65-70, 1995.

BRISTOW, M. R.; PORT, J. D.; KELLY, R. A. Tratamento da Insuficiência Cardíaca: Métodos farmacológicos. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**, São Paulo: Editora Roca, cap. 18, p. 569-609, 2003.

BROWER, K. J.; BLOW, F. C.; BERESFORD, T. P.; FUELLING, C. Anabolic-androgenic steroid dependence. **Journal of Clinical Psychiatry**, Michigan, vol. 1, n. 50, p. 31-33, 1989.

COREG: Monografia Carvedilol. Guilherme Neves Ferreira. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2002.

CORRIGAN, B. Dehydroepiandrosterone and sport. **Clinical journal of sport medicine**, Sydney, v.12, n. 4, p. 236-241, 2002.

COSTA, A. R. Estudo COMET – **Carvedilol or Metoprolol European Trial**, Laboratório Baldacci, 2003.

COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Medical and nonmedical uses of anabolic-androgenic steroids. **Journal of the American Medical Association**, Philadelphia, v. 264, n.22, p. 2923-2927, 1990.

CROW, S. E. **Manual of clinical procedures in the dog, cat and rabbit**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

DAMASCENO, M.C.T. Prevenção do remodelamento ventricular esquerdo induzido pelo decanoato de nandrolona. São Paulo, 2003. 75 f. **Dissertação** (Mestrado em Emergências Clínicas) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DE PICOLI, B.F.; GIADA, F.; BENETETTIN, A. Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricular morphology and function. **International Journal of Sports Medicine**, Venice, v. 12, n. 4, p. 408-412, 1991.

DIEZ, J.; LAVIADES, C. Monitoring fibrillar collagen turnover in the hypertensive heart disease. **Cardiovascular Research**, Pamplona, v. 35, n. 2, p. 202-205, 1997.

DICKERMAN, R.D.; SCHALLER, F.; PRATHER, I.; MCCONATHY, W.J. Sudden cardiac death in a 20 year old bodybuilder using anabolic steroids. **Cardiology**, Fort Worth, v. 86, n 2, p. 172-173, 1995.

DIVELOL. Carvedilol. **Monografia Laboratório Baldacci**, 2001.

FERENCHICK, G.S. Association of steroid abuse with cardiomyopathy in athletes. **American Journal of Cardiology**, Michigan, v.91, n. 5, p. 588-596, 1991.

FERRER, M.; ENCABO, A.; MARIN, J.; BALFAGON, G. Chronic treatment with anabolic steroid nandrolone, inhibits vasodilatory responses in rabbit aorta. **European Journal Pharmacology**, Madrid, v. 252, n.2, p. 233-241, 1994.

FLECK, S.J.; PATTANY, P.M.; STONE, M.H. Magnetic resonance imaging determination of left ventricular mass: junior olympic weightlifters. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Colorado, v. 25, n. 4, p. 522-527, 1993.

FULLER, M.G.; Anabolic-androgenic steroids: use and abuse. **Comprehensive Therapy**, Pennsylvania, v. 19, n. 2, p. 69-72, 1993.

GEBARA, O. C. E.; VIEIRA, N. W.; MEYER, J. W.; CALICH, A. L. G.; TAI, E. J.; PIERRI, H.; WAJNGARTEN, M.; ALDRIGHI, J. M. Efeitos cardiovasculares da testosterona. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 79, n. 6, p. 644-649, 2002.

GEUSENS, P. Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis. **Clinical Rheumatology**, Pellenberg, n. 14, Suppl. 3, p. 32-39, 1995.

GLAZER, G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels: a literature review. **Archives of Internal Medicine**, New York, v.151, n. 10, p.1925-1933, 1991.

GREEN, D.J.; CABLE, N.T.; RANKIN, J.M. Anabolic steroid and vascular responses. **Lancet**, London, v. 342, p. 863, 1993.

GUIMARÃES NETO, W.M. **Musculação Anabolismo Total**. 4. ed. São Paulo: Editora Phorte, 2000.

HAIDER, N.; NARULA, J.; HAJJAR, R.J.; SALVO, T.; SEMIGRAN, M.J.; DEC, G.W.; KHAW, B.A. Apoptosis in human explanted cardiomyopathic hearts suggests programmed progression of dilated cardiomyopathy. **Circulation**, Philadelphia, v. 92, n. 8, p. 721-724, 1995.

HANDELSMAN, D. J. Androgen action and pharmacologic uses. In: DE GROOT, L. J.; JAMESON, J. L. **Endocrinology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 232-242, 2001.

HARDMAN, J.G.; GILMANN, A.G.; LINBIRD, L.E. In: _____. **Godman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**, New York: McGraw-Hill, 1996.

HAUPT, H.A.; ROVERE, G.D. Anabolic steroids: a review of the literature. **American Journal of Sports and Medicine**, Missouri, v. 12, n. 6, p. 469-484, 1984.

HÖHER, M.; FRIEDRICH, M.; SOMMER, T.; MARTEN, A.; EHMER, B.; HOMBACH, V.; HIRCHE, HJ. Effects of carvedilol on left ventricular function and arrhythmias during repeated short-time myocardial ischemia in experimental pigs. **Kardiologie**, Ulm, n. 78: Suppl. 3, p. 7-15, 1989.

JAROW, J.P.; LIPSHULTZ, L.I. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. **American Journal of Sports Medicine**, Winston-Salem, v. 18, n. 4, p. 429-431, 1990.

JOHNSON, W.O. Steroids: a problem of huge dimensions. **Sports Illustrated**, v.5, n.13, p.38-54, 1985.

KARHUNEN, M.K.; RAMO, M.P.; KETTUNEN, R.; HIRVONEN, L. The cardiovascular effects of reconditioning after endurance training in rats. **Acta Physiologica Scandinavica**, Oxford, v. 133, p. 307-314, 1988.

KENNEDY, M.C.; LAWRENCE, A. Anabolic steroid abuse and cardiac death. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 158, n.5, p. 346-348, 1993.

KENNEDY, M. C. Newer drugs used to enhance sporting performance. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, v.173, n. 6, p. 314-317, 2000.

KLEINE, K. Conferência Sul – Americana de Medicina Veterinária Rio Vet Trade Show. Rio de Janeiro. 26 a 29 de agosto de 2004.

KLEINER, S.M.; CALABRESE, L.H.; FIELDER, K.M. Dietary influences on cardiovascular disease risk in anabolic steroid-using and no using bodybuilders. **Journal of the American College Nutrition**, Cleveland, v. 08, n. 2, p. 109-119, 1989.

KOCHAKIAN, C.D. Anabolic-androgenic steroids: a historical perspective and definition. In: YESALIS, C.E. **Anabolic steroids in sport and exercise**, Champaign, IL, Human Kinetics, p. 1-33, 1993.

LAMB, D.R. Anabolic steroids in athletics: how well do they work and how dangerous are they? **American Journal of Sports Medicine**, Columbus, v. 12, n. 1, p. 31-38, 1984.

LASTE, N. J. Cardiovascular Pharmacotherapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 1231-1252, 2001.

LINDSTROM, M.; NILSSON, A.L.; KATZMAN, P.L.; JANZON, L.; DYMLING, J.F. Use of anabolic-androgenic steroids among body builders - frequency and attitudes. **Journal of Internal Medicine**, Malmo, v. 227, n. 6, p. 407-411, 1990.

LITTMAN, M. P. Hypertension. In: ETTINGER S.J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. cap. 50, v. 1, p. 170-182, 2000.

LEESON, T. S.; LEESON, C. R. **Histologia**. 2. ed. São Paulo: Ateneu, 1970.

LLEWELLYN, W. **Anabolic Steroid Reference Manual – Anabolics 2000**, 1. ed. Estados Unidos, 2000.

LORD, P. F.; SUTER, P. F. Radiology. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, S. N. **Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, cap. 7, p. 107 – 129, 1999.

LUKE, L.J.; FARB, A.; VIRMANI, R.; SAMPLE, R.H.B. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathologic and toxicological findings. **Journal - Forensic Science Society**, Washington, v. 35, p. 1441-1447, 1990.

LUND, B.C.; PERRY, P.J. Nonsteroid Performance-Enhancing Agents in Athletic Competition: An Overview for Clinicians. **Medscape Pharmacology Therapy**, 2000.

MANO, R. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica, 2003. Disponível em: <<http://www.manuaisdecardiologia.med.br/has/Pag10.htm>> Acesso em: 01 ago. 2005.

MATSUBARA, B.B.; ZORNOFF, L.A.M. Matriz colágena intersticial e sua relação com a expansão miocárdica no infarto agudo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 64, p. 559-563, 1995.

MCGILL, H.C.; SHERIDAN, P.J. Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system of baboon. **Circulation Research**, San Antonio, v.48, n. 2, p. 238-244, 1981.

MEHVAR, R.; BROCKS, D.R. Stereospecific Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Beta-Adrenergic Blocker in Humans. **Journal Pharmacology Pharmaceutical Science**, Amarillo, v. 4, n. 2, p. 185-200, 2001. Disponível em: <[http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4\(2\)/R.Mehvar/betablockers.htm](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4(2)/R.Mehvar/betablockers.htm)> Acesso em: 01 ago. 2005.

MELCHERT, R.B.; WELDER, A.A. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids. **Medicine Science of Sports and Exercise**, Oklahoma, v.27, n. 9, p. 1252-1262, 1995.

MEWIS, C.; SPYRIDOPOULOS, I.; KUHLKAMP, V.; SEIPEL, L. Manifestation of severe coronary disease after anabolic drug abuse. **Clinical Cardiology**, Tubingen, v. 19, n. 2, p. 153-155, 1996.

MICROMEDEX – Drugdex Drug Evaluations. **Nandrolone decanoate**, Estados Unidos, 2001. Disponível em: <<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-38327/knowbase.htm>>Acesso em: 01 ago. 2005.

MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. Terapêutica para arritmias cardíacas. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. São Paulo: Editora Roca, 2003. Cap. 23. p. 710-788.

OLSEN, S. L.; GILBERT, E. M.; RENLUND, D. G.; TAYLOR, D. O. YANOWITZ, F. D. BRISTOW, M. R. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. **Journal of the American College of Cardiology**, Utah, v. 25, n. 6, p. 1225-1231, 1995.

PACHALI, J. R. Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens. **A Hora Veterinária**, Umuarama, v. 20, n. 118, p. 59-65, 2000.

PAYNE, J. R.; KOTWINSKI, P. J.; MONTGOMERY, H.E. Cardiac effects of anabolic steroids, **Heart**, v. 90, London, p. 473-475, 2004.

PESOLA, M.K. Reversibility of the haemodynamic effects of anabolic steroids in rats. **European Journal of Applied Physiology**, Oulu, v. 58, n. 1, p. 125-131, 1988.

PICHARDO, R.; VALDEZ, F.; CASTILLO, R.; DÍAZ, E.; GONZÁLEZ, A.; CORNIEL, P. Efectos del Carvedilol en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva Grado II-IV y Establecimiento de la Morbimortalidad a 12 Meses. **Revista Costarricense de Cardiología**, Costa Rica, v. 3, n. 1, 2001. Disponível em: <<http://www.medicos.as.cr/revista/revista4/torigi3.htm>>Acesso em: 9 set. 2005.

POPE, H. G.; PHILLIPS, K. A.; OLIVARDIA, R. O. **O Complexo de Adonis – a obsessão masculina pelo corpo**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 2000.

PORCERELLI, J.H.; SANDLER, B.A. Anabolic-androgenic steroid abuse and psychopathology. **The Psychiatry Clinics of North America**, Detroit, v. 21, n. 4, p.829-833, 1998.

Primeiro Consenso sobre Manuseio Terapêutico da Insuficiência Cardíaca – SOCERJ, 2003. Disponível em: <<http://www.socerj.org.br/medicos/recomend/IC/ic10.htm>> Acesso em 01 ago. 2005.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

ROYSTER, R. L. Anti-ischemic drug therapy. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. São Paulo: Editora Roca, 2003. Cap. 3. p. 88-124.

ROBERGS, R.A.; ROBERGS, S.O. **Princípios fundamentais de fisiologia do exercício para aptidão, desempenho e saúde**. 1. ed. São Paulo: Editora Phorte, 2002.

ROCKHOLD, R.W. Cardiovascular toxicity of anabolic steroids. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, Mississippi, v. 33, p. 497-520, 1993.

SACHTLEBEN, T.R.; BERG, K.E.; ELIAS, B.A.; CHEATHAM, J.P.; FÉLIX, G.L.; HOFSCHEIRE, P.J. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Nebraska, v. 25, n. 11, p. 1240-1245, 1993.

SCHAEFER, W. H.; POLITOWSKI, J.; HWANG, B.; DIXON, Jr. F.; GOALWIN, A.; GUTZAIT, L.; ANDERSON, K.; DEBROSSE, C.; BEAN, M.; RHODES, G. R. Metabolism of Carvedilol en Dogs, Rats, and Mice. **Drug Metabolism and Disposition**, Philadelphia, v. 26, n. 10, p. 958-969, 1998.

SCHEBITZ, H.; WILKENS H. **Atlas of radiographic anatomy of the dog and cat**, 5. ed. Berlin: Paul Parey Scientific Publishers, 1989 .

SILVA, P.R.P.; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M.A. Esteróides anabolizantes no esporte. **Revista Brasileira de Medicina no Esporte**, Niterói, v. 8, n. 6, p. 235-243, 2002. Disponível em: <<http://www.revista-brasileira-de-medicina-do-esporte-esteroides-anabolizantes-no-esporte-b.htm>> Acesso em: 9 set. 2005.

SISSON, D.; KITTLESON, M. D. Management of the heart failure: Principles of treatment, therapeutic strategies and pharmacology. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, S. N. **Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999, Cap. 12, p. 216 – 249.

SMITH, E.L.; HILL, R.L.; LEHMAN, I.R.; LEFKOWITZ, R.J.; HANDLER, P.; WHITE, A. **Bioquímica: mamíferos**, 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985.

SOBOTKA, P.A.; BROFFMAN, M.D.; WEIK, Z.; BIRNBAUM, A.J.; SKOSEY, J.L.L.; ZARLING, E.J. Elevated breath pentane in heart failure reduced by free radical scavenger. **Free Radical Biology and Medicine**, Chicago, v. 14, n. 6, p. 643-647, 1993.

SPONER, G.; BARTSCH, W.; STREIN, K.; MULLER-BECKMANN, B.; BOHM, E. Pharmacological profile of carvedilol as beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, Hannover, v. 9, n. 3, p. 317-327, 1987.

SU, T.P.; PAGLIARO, M.; SCHMIDT, P.J.; PICKAR, D.; WOLKOWITZ, O.; RUBINOW, D.R. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. **Journal of the American Medical Association**, Bethesda, v. 269, n. 21, p. 2760-2764, 1993.

SULLIVAN, M.L.; MATINEZ, C.M.; GENIS, P.; GALLAGHER, E.J. The Cardiac Toxicology of Anabolic Steroids. **Progress in Cardiovascular Diseases**, Philadelphia, v. 41, p. 1-15, 1998.

SUNG, C.P.; ARLETH, A.J.; EICHMAN, C.; TRUNCH, A; OHLSTEIN, E.H. Carvedilol, a multiple-action neurohumoral antagonist, inhibits mitogen-activated protein kinase and cell cycle progression in vascular smooth muscle cells. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Pennsylvania, v. 283, n. 2, p. 910-917, 1997.

THOMPSON, P.D.; SADANIANTZ, A.; CULLINANE, E.M.; BODZIONY, K.S.; CATLIN, D.H.; TOREK-BOTH, G.; DOUGLAS, P.S. Left ventricular function is not impaired in weight-lifters who use anabolic steroids. **Journal of American College Cardiology**, Providence, v. 19, n. 2, p. 278-282, 1992.

TRIFUNOVIC, B; NORTON, G.R.; DUFFIELD, M.J. An androgenic steroid decreases left ventricular compliance in rats. **Journal of Applied Physiology**, Johannesburg, v. 01, n. 3, p. 1096-1105, 1995.

URHAUSEN, A.; HOPLES, R.; KINDERMAN, W. One and two dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids. **European Journal Applied Physiology**, Saarbrucken, v. 58, n. 6, p. 633-640, 1989.

URHAUSEN, A.; ALBERS, T.; KINDERMANN, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? **Heart**, Saarbruecken, v. 90, n. 5, p. 496-510, 2004.

VILLAREAL, F.J.; KIM; N.N. Regulation of myocardial extra cellular matrix components by mechanical and chemical growth factors. **Cardiovascular Pathology**, New York, v. 07, p. 145-151, 1998.

WANG, J. K.; CUI, C. C.; ZHANG, H.; YAO, Q. H.; YAO, X.W.; CHEN, X. Y. Adrenergic receptor antagonist prevents the left ventricle with chronic pressure-overload from electrical remodeling. **Acta Physiologica Sinica**, Shaanxi, v. 56, n. 4, p.487-492, 2004.

WELDER, A.A.; ROBERSTSON, W.; FUGATE, R.D.; MELCHERT, R.B. Anabolic-androgenic steroid-induced toxicity in primary neonatal rat myocardial cell cultures. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Oklahoma, v. 133, n. 2, p. 328-342, 1995.

WENDT, H. Estudo do uso do carvedilol em cães com cardiomiopatia dilatada. Curitiba, 2003. 144p. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

WILSON, J. D. Androgen abuse by athletes. **Endocrinology Review**, v. 09, p. 181-199, 1988.

YATES, W.R.; PERRY, P.J. ANDERSON KH. Illicit anabolic steroid use: a controlled personality study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Iowa, v. 81, p. 548-550, 1990.

YESALIS, C. E.; BAHRKE, M. S. Anabolic-androgenic steroids. Current issues. **Sports Medicine**, Pennsylvania, v. 19, n. 5, p. 326-340, 1995.

YUE, T.L.; WANG, X.; GU, J.L.; RUFFOLO, R.R.; FEUERSTEIN, G.Z. Carvedilol prevents low-density lipoprotein (LDL) enhanced monocyte adhesion to endothelial cells by inhibition of LDL oxidation. **European Journal of Pharmacology**, Pennsylvania, v. 29, n. 2, p. 585-591, 1995.

YU-YAHIRO, J.A.; MICHAEL, R.H.; NASRALLAH, D.V.; SCHOFIELD, B. Morphologic and histologic abnormalities in female and male rats treated with anabolic steroids. **American Journal of Sports Medicine**, Baltimore, v. 17, n. 5, p. 686-689, 1989.

ANEXOS

FIGURA 2 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M1, AO INÍCIO DA FASE EXPERIMENTAL, SEM ALTERAÇÕES.



FIGURA 3 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA EM M1, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, COM PERÍMETRO 103,94 mm, ÁREA 818.27 mm², E VOLUME 14768,94 mm³.

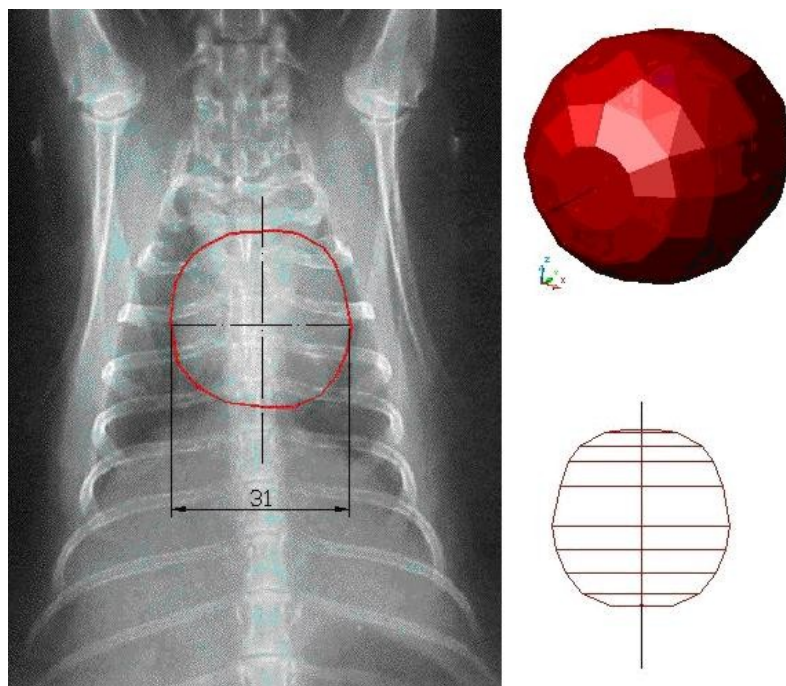


FIGURA 4 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M3, OBSERVA-SE ALONGAMENTO DORSAL CARDÍACO.



FIGURA 5 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA EM M3, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL, DE UM COELHO, MACHO, COM ÁREA 1159,71 mm², PERÍMETRO 121,49 mm E VOLUME 25346,01 mm³.

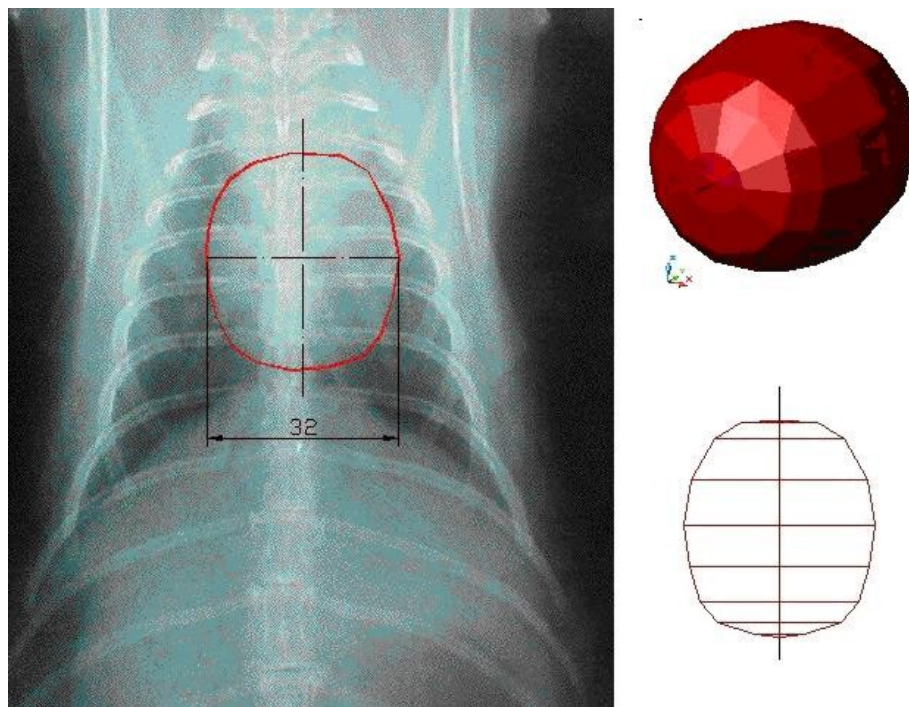


FIGURA 6 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M4, OBSERVA-SE SILHUETA CARDÍACA COM AUMENTO GENERALIZADO, OCUPANDO GRANDE PARTE DO TÓRAX.



FIGURA 7 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL, DE UM COELHO, MACHO, EM M4, COM PERÍMETRO 117,43 mm, ÁREA 1075,93 mm², E VOLUME 23722,28 mm³.

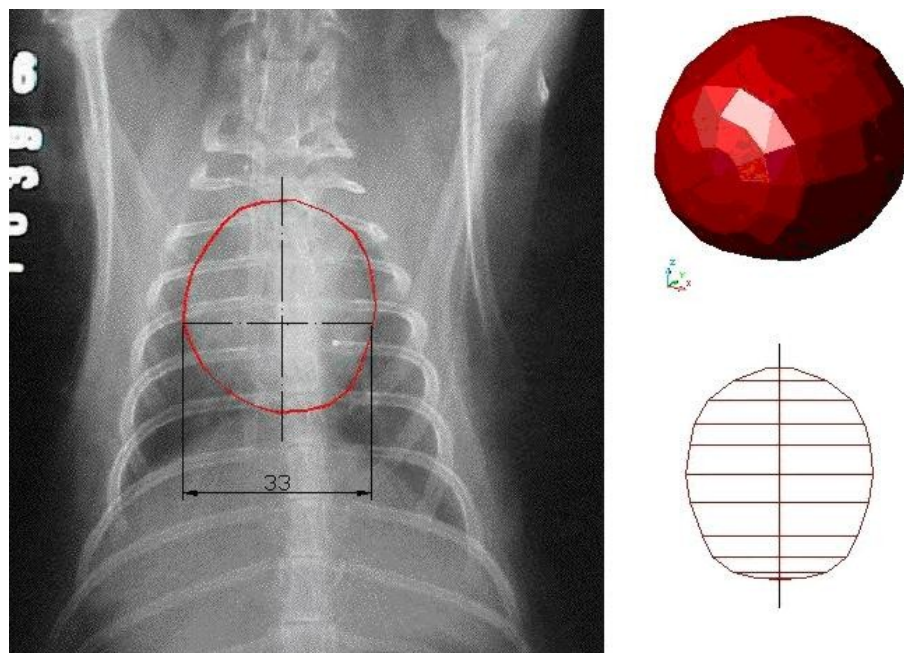


FIGURA 8 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA, EM INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL DE UM COELHO, MACHO, EM M6, OBSERVA-SE SILHUETA CARDÍACA COM AUMENTO GENERALIZADO, OCUPANDO GRANDE PARTE DO TÓRAX.



FIGURA 9 - ASPECTO RADIOGRÁFICO DA SILHUETA CARDÍACA EM M6, INCIDÊNCIA DORSO-VENTRAL, DE UM COELHO, MACHO, COM PERÍMETRO 102,04 mm, ÁREA 1029,15 mm² E VOLUME 20356,79 mm³

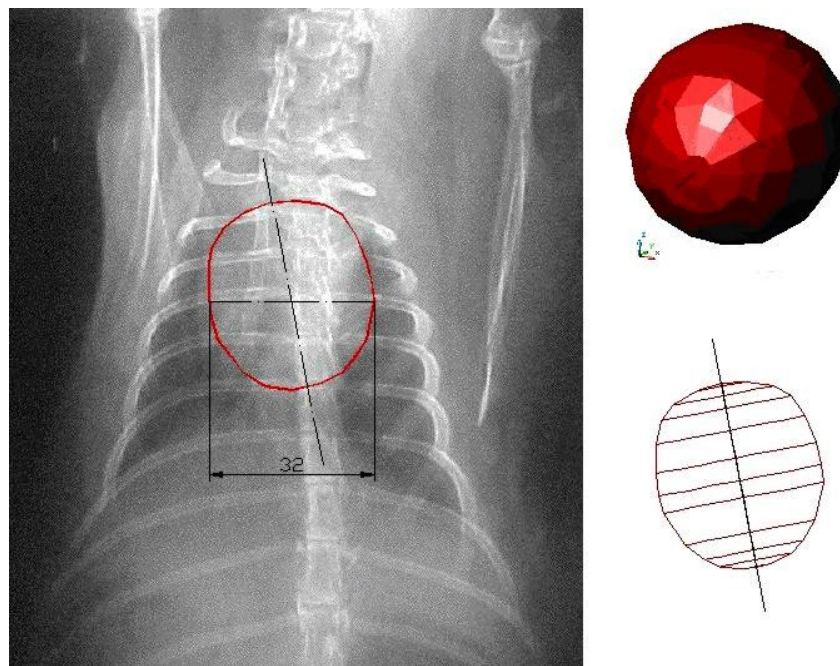


FIGURA 10 – CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO CONTROLE. NÃO FORAM OBSERVADAS ALTERAÇÕES DIGNAS DE NOTA. (HE, 40X)

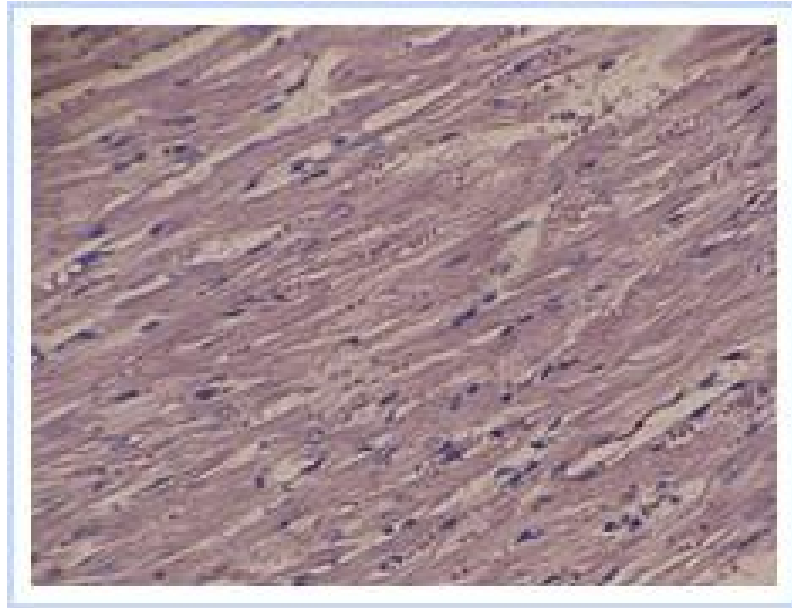


FIGURA 11 - CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. OBSERVAM-SE AS FIBRAS MUSCULARES CARDÍACAS DISPOSTAS IRREGULARMENTE, AUMENTADAS DE VOLUME, NÚCLEOS HIPERCROMÁTICOS. (HE, 40X)

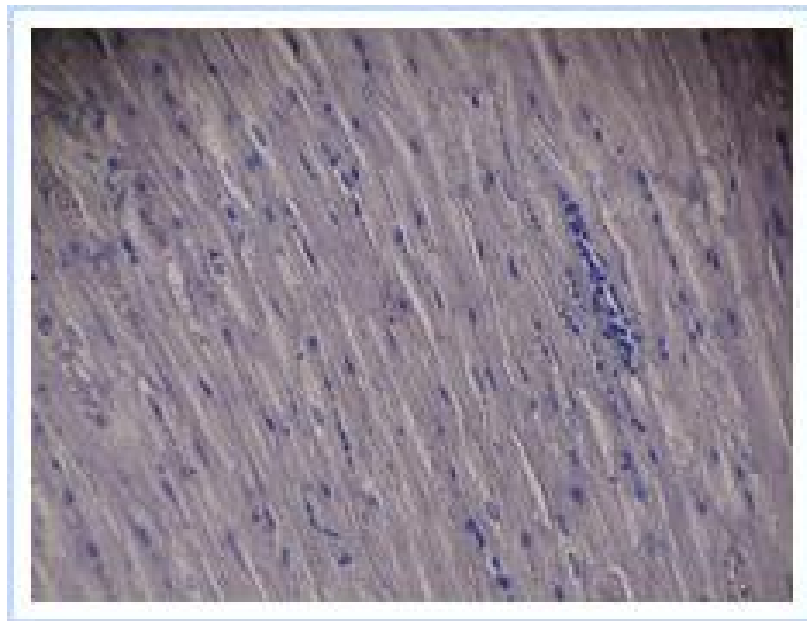


FIGURA 12 - CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. OBSERVA-SE ÁREA COM INFILTRAÇÃO DE MACRÓFAGOS. (HE, 400X)

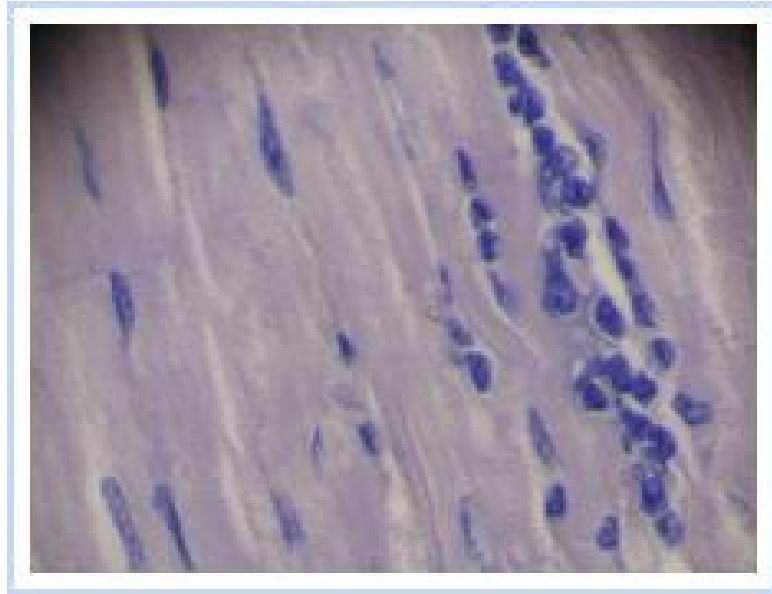


FIGURA 13 - CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. OBSERVAM-SE FIBRAS MIOCÁRDICAS DISPOSTAS PERPENDICULARES UMAS ÀS OUTRAS E INFILTRADO DE ADIPÓCITOS. (HE, 400X)

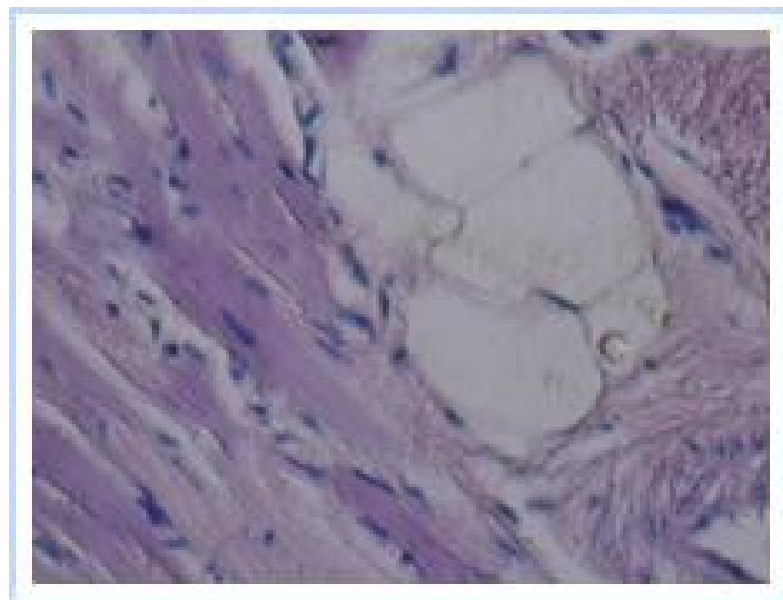
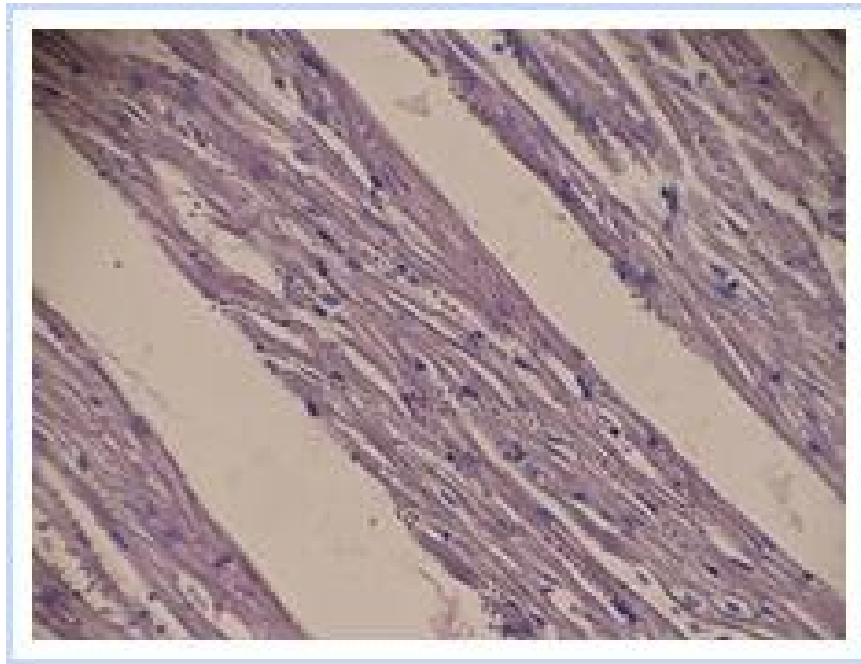


FIGURA 14 – CORTE HISTOLÓGICO LONGITUDINAL DE CORAÇÃO, DE COELHO ADULTO, GRUPO ANABOLIZANTE. (HE, 40X)



Laudó: Nota-se que o miocárdio constituído, principalmente, de fibras musculares cardíacas, capilares e substância intercelular. As fibras musculares cardíacas apresentavam morfologia típica, ou seja, eram de pequenos tamanhos e irregulares, com um ou dois núcleos em posição central. Com relação à orientação dos cardiomiócitos na parede do ventrículo esquerdo, verificamos que estavam agrupados, formando feixes em várias direções do espaço, ou seja, em um determinado campo do microscópio havia feixes cortados transversalmente ao lado de outros dispostos longitudinal ou mesmo obliquamente. Devemos mencionar que estas fibras apresentavam-se mais evidentes, maiores e eucromáticas. Não se identificaram figuras de mitose nos diferentes cortes estudados.

CONCLUSÃO: Hipertrofia Cardíaca.