Rafael Armani Porello

**Avaliação da resposta neurovascular durante o exercício físico isométrico e
estresse mental em usuários de esteroides androgênicos anabolizantes**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Fisiologia Experimental

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Janieire

Nazaré Nunes Alves

São Paulo

2017

Rafael Armani Porello	Avaliação da Resposta Neurovascular Durante o Exercício Físico Isométrico e Estresse Mental em Usuários de Esteroides Androgênicos Anabolizantes	Mestrado FMUSP 2017
------------------------------	---	--

Rafael Armani Porello

**Avaliação da resposta neurovascular durante o exercício físico isométrico e
estresse mental em usuários de esteroides androgênicos anabolizantes**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Fisiologia Experimental

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Janieire

Nazaré Nunes Alves

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Porello, Rafael Armani

Avaliação da resposta neurovascular durante o exercício físico isométrico e estresse mental em usuários de esteroides androgênicos anabolizantes / Rafael Armani Porello. -- São Paulo, 2017.

**Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.**

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves.

Descritores: 1.Sistema nervoso simpático 2.Anabolizantes
3.Mecanorreceptores 4.Sistema nervoso central 5.Treinamento de resistência

USP/FM/DBD-295/17

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todos meus familiares. Em especial aos meus pais, **Luiz Augusto Porello** e **Lourdes de Fátima Armani Porello**, o apoio e o amor imensurável de vocês foram importantíssimos para que eu finalizasse mais este ciclo em minha vida.

À minha irmã **Barbara Armani Porello**, por todo incentivo e ajuda nos estudos.

À minha amada esposa **Camila Konyi de Carvalho Porello** e ao meu “amigão” **Bruno Konyi Porello** (filho), pela paciência e por todos os gestos de carinho e incentivo que vocês me deram nesses últimos anos e indiretamente por serem minha fonte de inspiração!

Obrigado por estarem sempre ao meu lado, amo muito vocês!

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a **Deus** pela proteção de todos os dias durante a caminhada acadêmica.

Agradeço a todos **voluntários** por aceitaram em participar desse estudo. A contribuição de vocês foi de grande importância para mais este desfecho da ciência.

À minha orientadora, **Doutora Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves** pela oportunidade em realizar este sonho e pela confiança depositada em mim para a realização deste trabalho. Obrigado por todo aprendizado científico e principalmente por todos os “puxões de orelha”. Nunca me esquecerei dessa mulher forte, guerreira e batalhadora!

À meu co-orientador, amigo e irmão **Marcelo Rodrigues dos Santos**. Me emociona ao descrever o quanto sou grato por toda ajuda durante estes anos. Seus ensinamentos me proporcionaram amadurecimento profissional e pessoal. Assim como um irmão mais novo, tento me espelhar o máximo em você!

Aos grandes amigos, **Francis Ribeiro e Guilherme Fonseca** por toda força durante os exames. A participação e colaboração de vocês em todo o processo desse trabalho foi “impagável”.

Aos grandes amigos de equipe **Kelly Correia e Thúlio Ramos de Andrade** pela ajuda no estudo e por estarem ao meu lado nestes anos. Em especial **Ana Luiza Sayegh** por toda colaboração, paciência e aprendizado científico.

Ao amigo **Anderson Aoki** por me apresentar a Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor. Valeu garoto, sem você jamais teria vivido tamanha experiência em minha vida.

Às Professoras, **Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon, Dra. Ivani Credidio Trombetta, Me. Camila Paixão Jordão e Daniela Agostinho** por abrirem as

portas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor e proporcionarem enorme experiência acadêmica e profissional.

À equipe medica da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Dra. Patrícia Oliveira, Dra. Ana Maria Braga, Dra. Fabiana Hodas e Dr. Marcel** por todo aprendizado e companheirismo durante todos esses anos.

Aos amigos de laboratório, **Edgar Dias, Daniel Martinez, Thais Simões, Patrícia Trevizan, Ligia Correa, Raphaela Groehs, Denise Lobo, Adriana Sarmento, Cristiane Nunes, Luciene Ferreira, Felipe Cepeda, Larissa dos Santos, Sara Rodrigues, Renan Guerra, Thiago Goya, Rosyvaldo Silva e Bruna Piovezani.**

Vocês são demais, obrigado por todas as risadas e aprendizados!

Às “meninas” da recepção da Unidade, **Monica Marques, Sandra Sino, Rosângela e Fabiana Pereira** pelos momentos de descontração e ajuda institucional.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão** por me receber na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor e pelo grande aprendizado científico.

Aos grandes amigos **João Paulo Marques Dias, Guilherme Gauto, Thiago Martins, Mariana Klein, Telma Fernandes e Fernando Jaeger** pela força e incentivo durante essa jornada. Fica aqui o meu registro de admiração por todo profissionalismo e dedicação no que se refere a Educador Físico!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) pela bolsa de estudo e a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**) pelo apoio financeiro à pesquisa (projeto temático nº 3945/013070).

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (**FM-USP**) e ao Instituto do Coração (**InCor**) e **Fundação Zerbini** pelo incrível aprimoramento que me proporcionou.

“Eu escolhi ser professor, estudei e me formei, mas não sou professor.

Só continuo os estudos.

Apenas me torno professor quando alguém se percebe aprendiz e abre espaço para eu ser o que escolhi ser... E isto é muito raro, e por isso tão especial...”

Luciano Basso

“Deus é o dono de tudo.

Devo a Ele a oportunidade que tive de chegar aonde cheguei.

Muitas pessoas têm essa capacidade, mas não têm essa oportunidade.

Ele a deu para mim, não sei por quê.

Sei que não posso desperdiçá-la. ”

Ayrton Senna

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1 Introdução	1
1.1 Ação fisiológicas da testosterona.....	2
1.2 Efeitos fisiológicos da testosterona endógena na musculatura esquelética.....	3
1.3 Vias de síntese proteica influenciada pelo uso suprafisiológico de esteroides androgenicos anabolizantes	3
1.4 Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal	4
1.5 História dos esteroides androgênicos anabolizantes.....	5
1.6 Epidemiologia mundial.....	7
1.7 Epidemiologia brasileira.....	8
1.8 Estrutura química e formas de administração dos EAA.....	10
1.9 Efeitos colaterais clínicos e no sistema cardiovascular do uso de EAA	12
2 Objetivo	18
2.1 Hipóteses	19
3 Materiais e Métodos.....	20
3.1 Casuística.....	21
3.2 Medidas e procedimentos	23
3.2.1 Coleta de Urina.....	23
3.2.2 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular	24
3.2.3 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular do Antebraço	25
3.2.4 Protocolo de Exercício Isométrico	26
3.2.5 Protocolo de Estresse Mental	27

3.2.6 Registro da Pressão Arterial	28
3.2.7 Registro da Frequência Cardíaca	29
3.2.8 Avaliação da composição corporal	30
3.3 Delineamento do estudo	31
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4 Resultados	34
4.1 Características físicas, composição corporal e tipos de EAA utilizados	35
4.2 Características hemodinâmicas e neurovasculares na condição basal	37
4.3 Comportamento da variáveis hemodinâmicas durante o protocolo de exercício isométrico.	39
4.4 Comportamento da variáveis hemodinâmicas durante o protocolo de estresse mental.	40
4.5 Comportamento das variáveis neurovasculares durante o protocolo de exercício isométrico.	41
4.6 Comportamento das variáveis neurovasculares durante o protocolo de estresse mental.	46
4.7 SUMÁRIO DOS RESULTADOS	51
5 Discussão	52
5.1 Limitações do estudo	57
6 Conclusão	58
Anexo	60
7 Referência Bibliográfica	67

Listas de Figuras

Figura 1. Síntese do hormônio testosterona regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Feedback positivo (+) e feedback negativo (-).	5
Figura 2. Estrutura química da testosterona e suas modificações estruturais.....	11
Figura 3. Fluxograma dos voluntários no estudo. Representação temporal que compreende a pré-seleção dos voluntários até finalização do estudo.	23
Figura 4. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia. A) estimulação externa; B) implantação do microeletrodo no nervo fibular e referência; C) sinal do nervo.	25
Figura 5. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.	26
Figura 6. Protocolo de exercício isométrico de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima.....	27
Figura 7. Protocolo de estresse mental - Stroop Color Word Test.....	28
Figura 8. Monitorização da pressão arterial aferida no membro inferior durante o protocolo de exercício isométrico.....	28
Figura 9. Monitorização da pressão arterial aferida no membro superior durante o protocolo de estresse mental.....	29
Figura 10. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.	31
Figura 11. Resumo esquemático do protocolo de exercício isométrico.....	32
Figura 12. Resumo esquemático do protocolo de estresse mental.	33
Figura 13. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de exercício isométrico.....	42

Figura 14. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de exercício isométrico.....	42
Figura 15. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência (100batimentos), durante o protocolo de exercício isométrico.	43
Figura 16. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência (100batimentos), durante o protocolo de exercício isométrico.	43
Figura 17. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de exercício isométrico.....	44
Figura 18. Resposta (valor absoluto) do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de exercício isométrico.....	44
Figura 19. Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de exercício isométrico.....	45
Figura 20. Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de exercício isométrico.....	45
Figura 21. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de estresse mental.....	46
Figura 22. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de estresse mental.	47
Figura 23. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência cardíaca (100 batimentos), durante o protocolo de estresse mental;	47
Figura 24. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência cardíaca (100 batimentos), durante o protocolo de estresse mental.	48

Figura 25. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de estresse mental..... 49

Figura 26. Resposta (valor absoluto) do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de estresse mental..... 49

Figura 27. Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de estresse mental..... 50

Figura 28. Resposta (valor absoluto) da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de estresse mental..... 50

Listas de Tabelas

Tabela 1. Características físicas, composição corporal e tipos de EAA.....	36
Tabela 2. Variáveis hemodinâmicas e neurovasculares no período basal do protocolo de exercício isométrico dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes	38
Tabela 3. Variáveis hemodinâmicas e neurovasculares no período basal do protocolo de estresse mental dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes	39
Tabela 4. Resposta hemodinâmicas, durante o protocolo de exercício isométrico dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes	40
Tabela 5. Respostas hemodinâmicas, durante o protocolo de estresse mental dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes	41

Listas de Abreviaturas

LH	Hormônio luteinizante
Mg	Miligramas
SHBG	Globulina ligada a hormônios sexuais
HT	Hormônio testosterona
DHT	Diidrotestosterona
SNC	Sistema nervoso central
Hsp90	Proteínas de choque
TPR	Tetratricopeptide repeat
DNA	Ácido desoxirribonucleico
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
EAA	Esteroides androgênicos anabolizantes
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina-1
MHC	Cadeia pesada de miosina
MyoD	Família da miogenina
RNA	Ácido ribonucleico
eixo-HHG	Eixo hipotálamo-hipófise-gônadas
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
FSH	Hormônio folículo-estimulante
LH	Hormônio luteinizante
PEDs	Drogas que melhoram o rendimento
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
COI	Comitê Olímpico Internacional
THG	Tetraidrogestrinona

GH	Hormônio do crescimento
SRAA	Sistema-renina-angiotensina-aldosterona
FCR	Frequência cardíaca de recuperação
HDL-colesterol	Lipoproteínas de alta densidade
SNC	Sistema nervoso central
1RM	1 repetição máxima
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
InCor	Instituto do Coração
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
NUEAA	Não Usuários de Esteroides Androgênicos Anabolizantes
UEAA	Usuários de Esteroides Androgênicos Anabolizantes
WADA	Agência Mundial de Antidoping
T/E	Testosterona/epitestosterona
ANSM	Atividade Nervosa Simpática Muscular
FSA	Fluxo Sanguíneo Muscular do Antebraço
EI	Exercício isométrico
CVM	Contração voluntária máxima
EM	Estresse Mental
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
Finometer	Iinapress Medical System
GPA	General Purpose Amplifier/Stemtech
Gd	Gadolínio 153

ANOVA	Análise de variância
MM	Massa magra
EI	Exercício isométrico
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
CVA	Condutância vascular do antebraço
GABAA	Acido γ -aminobutírico

RESUMO

Porello, RA. *Avaliação da Resposta Neurovascular Durante o Exercício Físico Isométrico e Estresse Mental em Usuários de Esteroides Androgênicos Anabolizantes* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017

Introdução: Os esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) são hormônios sintéticos análogos à testosterona, utilizados em homens para tratar o hipogonadismo. Sabendo dos potenciais efeitos tróficos na musculatura esquelética, muitos atletas e frequentadores de academia começaram a autoadministrar estes ergogênicos de forma ilícita e abusiva. Segundo a literatura, o uso abusivo interfere diretamente no sistema nervoso central, com aumento exacerbado da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) associado à uma redução do fluxo sanguíneo muscular (FSM) periférico em repouso. Porém, não é conhecido o comportamento reflexo da ANSM e FSM pelo estímulo mecano/metaborreflexo (exercício isométrico) e do comando central (estresse mental) em jovens usuários de EAA. **Objetivos:** Testar a hipótese de que indivíduos que fazem uso de EAA, apresentam exacerbação da resposta da ANSM e redução do FSM pela via aferente mecanorreflexa e metaborreflexa, bem como, pela via eferente do comando central. **Métodos:** Foram selecionados 37 voluntários praticantes de treinamento resistido (musculação) por pelo menos 2 anos. Dezenove usuários de EAA (UEAA) por pelo menos 2 anos e 18 não usuários (NUEAA) foram incluídos no estudo. Todos os participantes realizaram anamnese, coleta de urina para análise toxicológica e avaliação da composição corporal por meio da absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA). A ANSM foi avaliada pela técnica de microneurografia. O FSM do antebraço foi avaliado pelo método de pletismografia de oclusão venosa. A

pressão arterial foi avaliada de forma não invasiva, batimento-a-batimento cardíaco, pelo método oscilométrico (Finometer[®]) e a frequência cardíaca (FC) foi registrada pelo eletrocardiograma. O estímulo mecano/metaborreflexo foi testado pelo exercício isométrico (preensão de mão) a 30% da contração voluntária máxima durante 3 minutos. O estímulo do comando central foi testado pelo estresse mental (*Stroop Color Word Test*) durante 4 minutos. **Resultados:** O grupo UEAA apresentou maior peso corporal ($90,7 \pm 12,0$ vs. $81,0 \pm 12,5$ kg, respectivamente; $p=0,02$), índice de massa corporal ($29,1 \pm 2,8$ vs. $25,3 \pm 2,2$ kg/m², respectivamente; $p<0,001$) e massa magra ($78,1 \pm 7,6$ vs. $63,0 \pm 7,3$ kg, respectivamente; $p<0,001$) quando comparado ao grupo NUEAA. No período basal, observamos maior ANSM (23 ± 6 vs. 15 ± 4 disparos/min; $p<0,001$), ANSM/100 batimentos cardíaco (34 ± 9 vs. 24 ± 6 disparos/100bat; $p=0,001$) e FC (69 ± 6 vs. 61 ± 6 bpm; $p<0,001$) no grupo UEAA quando comparado ao NUEAA. Para as demais variáveis hemodinâmicas e neurovasculares no período basal, não foram observadas diferenças significativas. Durante o exercício isométrico, a resposta pico do 3º min da FC (84 ± 8 vs. 76 ± 11 bpm; $p<0,05$) e PAM (122 ± 14 vs. 113 ± 11 mmHg; $p<0,05$) foram maiores no grupo UEAA quando comparado ao NUEAA, entretanto, não houve diferença na resposta da ANSM, ANSM/100bat, FSM e CVA entre os grupos. Durante o estresse mental, a resposta pico do 4º min da ANSM (31 ± 3 vs. 24 ± 5 disparos/min; $p<0,01$) e da FC (76 ± 7 vs. 69 ± 10 bpm; $p=0,01$) foi maior no grupo UEAA quando comparado ao NUEAA. A resposta pico do FSM ($3,08 \pm 1,16$ vs. $4,34 \pm 1,57$ ml/min/100ml; $p<0,01$) e da CVA ($3,00 \pm 1,29$ vs. $4,21 \pm 1,25$ ml/min/100ml; $p<0,01$) foi menor no grupo UEAA quando comparado ao grupo NUEAA. Não houve diferença na resposta da ANSM/100bat entre os grupos. **Conclusão:** Durante a estimulação mantida de mecano-metaborreceptores, os UEAA apresentaram respostas semelhantes da ANSM, FSM e CVA. No entanto, durante a estimulação do comando

central, os UEAA apresentaram ANSM exacerbada e atenuação da resposta vasodilatadora muscular. Dessa forma, o comando central parece ser uma importante via de ativação neural que desencadeia a disfunção vasodilatadora muscular observada em UEAA em situações reacionais de estresse.

Descritores: sistema nervoso simpático; anabolizantes; mecanorreceptores; sistema nervoso central; treinamento de resistência.

ABSTRACT

Porello, RA. *Neurovascular Response During Isometric Exercise and Mental Stress in Anabolic Androgenic Steroids Users* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Anabolic androgenic steroids (AAS) are synthetic hormones analogous to testosterone used to treat hypogonadism in men. Assuming the potential trophic effects on skeletal muscle, many athletes have used these illicit drugs abusively. According to the literature, AAS abuse directly interferes with the central nervous system, with an exacerbated increase in muscle sympathetic nerve activity (MSNA) associated with a reduction in forearm blood flow (FBF). However, the reflex response of MSNA and FBF by the mechano/metaboreflex stimulus (isometric exercise) and the central command (mental stress) in young AAS users have never been tested.

Objective: To test the hypothesis that AAS abuse would cause an exacerbated MSNA associated with reduced FBF by increasing afferent mechanoreflex and metaboreflex activation and efferent central command response. **Methods:** We enrolled 37 participants who have been practicing resistance training for at least 2 years. Nineteen AAS users self-administering AAS for at least 2 years (AASU) aged 31 ± 6 yr and eighteen AAS nonusers (AASNU) aged 29 ± 4 yr were included. All participants underwent anamnesis, urine collection for toxicological analysis and body composition assessment using dual energy X-ray absorptiometry (DXA). MSNA was evaluated by microneurography technique and FBF was evaluated by venous occlusion plethysmography. Blood pressure was evaluated non-invasively, beat-by-beat by oscillometric method (Finometer[®]) and heart rate (HR) was recorded by electrocardiogram. The mechano/metaboreflex stimulus was tested by isometric exercise (handgrip) at 30% of maximal voluntary contraction for 3 minutes. The central command stimulus was tested by mental stress (Stroop color-word test) for 4 minutes. **Results:** AASU had higher body weight (90.7 ± 12.0 vs. 81.0 ± 12.5 kg, respectively, $p = 0.02$), body mass index (29.1 ± 2.8 vs. 25.3 ± 2.2 kg/m², respectively, $p < 0.001$) and lean mass (78.1 ± 7.6 vs. 63.0 ± 7.3 kg, respectively, $p < 0.001$) when compared with AASNU. At baseline, we observed higher MSNA (23 ± 6 vs. 15 ± 4 bursts / min, $p < 0.001$), MSNA / 100 beats (34 ± 9 vs. 24 ± 6 bursts / 100 beats, $p = 0.001$) and HR (69

± 6 vs. 61 ± 6 beats/min, $p < 0.001$) in AASU compared with AASNU. There were no significant differences for hemodynamic and neurovascular variables at baseline. During isometric exercise, peak HR response at 3rd min (84 ± 8 vs. 76 ± 11 bpm, $p < 0.05$) and median arterial blood pressure (122 ± 14 vs. 113 ± 11 mmHg, $p < 0.05$) were higher in AASU when compared with AASNU. There were no differences in MSNA response, MSNA / 100 beats, FBF and FVC between groups. During mental stress, peak MSNA response at 4th min (31 ± 3 vs. 24 ± 5 bursts / min, $p < 0.01$) and HR (76 ± 7 vs. 69 ± 10 beats / min, $p = 0.01$) was higher in AASU when compared with AASNU. Peak FBF (3.08 ± 1.16 vs. 4.34 ± 1.57 ml / min / 100 ml, $p < 0.01$) and FVC responses (3.00 ± 1.29 vs. 4.21 ± 1.25 ml / min / 100 ml, $p < 0.01$) were lower in AASU compared with AASNU. There was no difference in MSNA / 100 beats response between groups.

Conclusions: During sustained mechano-metaboreceptors stimulation, AASU presented similar MSNA, FBF and FVC responses. However, during central command stimulation, AASU presented exacerbated MSNA and blunted FBF. Thus, the central command seems to be an important neural activation pathway that triggers the muscular vasodilator dysfunction observed in AASU in reactive stress situations.

Descriptors: sympathetic nervous system; anabolic agents; mechanoreceptors; central nervous system; resistance training.

1.1 Ação fisiológicas da testosterona

Testosterona é um hormônio androgênico que promove e mantém as características sexuais masculinas secundárias. É considerado o mais importante hormônio secretado pelos testículos. Sua síntese ocorre nas células de *Leydig* por estímulo do hormônio luteinizante (LH). As células de *Leydig* produzem aproximadamente 95% da testosterona total circulante, e outros 5% são de responsabilidade das glândulas adrenais. Um indivíduo adulto do sexo masculino produz de 5-10 miligramas (mg) de testosterona por dia, onde boa parte (98%) está unida a duas proteínas: SHBG (globulina ligada a hormônios sexuais) e albumina. O restante, ou seja, 2% da testosterona se encontra na forma livre (testosterona livre). O hormônio testosterona (HT) é lipossolúvel e isso lhe confere certa facilidade em atravessar a membrana da célula, de modo a ligar-se diretamente ao receptor androgênico no citoplasma. Ainda no citoplasma, a testosterona quando não ligada diretamente ao receptor específico, pode sofrer ação da enzima aromatase convertendo-se em estradiol e ligar-se ao receptor estrogênico ou, através da enzima 5 α -redutase, transforma-se em diidrotestosterona (DHT) e ligar-se ao receptor androgênico. O HT pode desempenhar efeitos androgênicos, promovendo o desenvolvimento das características sexuais masculinas (espermato gênese, engrossamento da voz, crescimento de pelos, aumento da atividade das glândulas sebáceas, aumento da libido e comportamental, por interagir em regiões específicas no sistema nervoso central - SNC). Por outro lado, o HT também possui uma forte característica anabólica com importante função no crescimento e desenvolvimento dos músculos esqueléticos e ossos. Ambas as funções do HT, anabólica e androgênica, agem de forma sinérgica no mesmo receptor androgênico, tanto na periferia quanto nos testículos.¹

1.2 Efeitos fisiológicos da testosterona endógena na musculatura esquelética

Como descrito anteriormente, a testosterona livre (ou DHT) se liga a seu receptor androgênico. Quando essa ligação é exercida dentro da célula do músculo esquelético, o complexo hormônio-receptor migra do citoplasma para dentro do núcleo. Nesse momento, o complexo oligomérico que estava inativo se disassocia liberando proteínas de choque (Hsp90), p23 (chaperona) e *tetratricopeptide repeat* (TPR). Uma vez que o complexo hormônio-receptor migra para dentro do núcleo e se liga a uma região promotora do DNA, o mesmo irá promover alterações da função da célula, crescimento e diferenciação, facilitando a síntese proteica.¹

1.3 Vias de síntese proteica influenciada pelo uso suprafisiológico de esteroides androgenicos anabolizantes

O uso de doses suprafisiológicas de esteroides androgênicos anabolizantes (EAA) tem um potente efeito anabólico sobre a musculatura esquelética. Estudos mostram que as células satélites que estão presentes entre a lâmina basal e o sarcolema das fibras musculares, apresentam inúmeros receptores androgênicos. Essas células sinalizam a diferenciação celular para a proliferação, regeneração de tecido muscular danificado e recuperação muscular ao dano inflamatório basal.² A ativação das células satélites por hormônios como a testosterona, podem levar a uma proliferação e diferenciação de novos miotubos que irão se fundir com as fibras musculares. Esse processo é a principal fonte para adição de novos mionúcleos dentro das fibras musculares hipertrofiadas.³

O uso de EAA também está relacionado com ativação de genes responsáveis por ativar vias moleculares sinalizadoras para hipertrofia muscular. O aumento da síntese

proteica da cadeia pesada de miosina (MHC) e da família da miogenina (MyoD) estão entre as principais vias de sinalização para hipertrofia muscular esquelética. Além disso, os EAAs também são responsáveis por inibir vias de degradação proteica, reduzindo a expressão do mRNA da atrogin-1 e MuRF1, importante via catabólica ubiquitina-proteassoma.³

Outro efeito importante do EAA está sobre a redução significativa da gordura corporal. O EAA pode agir diretamente sobre a gordura aumentando a lipólise pela influencia de catecolaminas. Além disso, tem sido sugerido que o EAA inibe a captação de lipídios pelos adipócitos.³

1.4 Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal

Como demonstrado na figura 1, a síntese do HT é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (eixo-HHG), ou seja, o hipotálamo secreta pulsatilmente GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) para hipófise anterior, que por sua vez estimula a liberação dos hormônios gonadotróficos LH e hormônio folículo-estimulante (FSH). Nos testículos, o FSH atua no processo de espermatogênese (células de *Sertoli*) e o LH na produção hormonal (células de *Leydig*). O aumento da concentração de testosterona plasmática, sinaliza de forma negativa (*feedback* negativo) tanto o hipotálamo a diminuir a liberação de GnRH, quanto a hipófise anterior a reduzir a liberação de LH/FSH, resultando na diminuição da síntese de testosterona pelos testículos. O efeito inverso (*feedback* positivo) também é observado quando as concentrações de testosterona plasmática estão reduzidas.⁴

FONTE: Adaptado de Aires, 2008.⁴

Figura 1. Síntese do hormônio testosterona regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Feedback positivo (+) e feedback negativo (-).

1.5 História dos esteroides androgênicos anabolizantes

EAA são substâncias sintéticas similares ao HT e que atualmente fazem parte de uma lista categórica conhecida como *performance-enhancing drugs (PEDs)*.⁵ O colesterol é principal precursor dos hormônios esteroides (Adrenocorticais, Metabólitos ativos da Vitamina D e os hormônios gonadais), portanto, hormônios lipossolúveis. A palavra “androgênica” vem do grego *andro* (homem) e *gennan* (produzir), ou seja, são hormônios que promovem o desenvolvimento e manutenção das características secundárias masculinas, e por fim, a expressão “anabolizante”, que se resume em estimulação do crescimento e hipertrofia (síntese proteica), bem como de maturação dos tecidos não reprodutores.^{4, 6}

Pode-se considerar que a década de 30 foi o “marco zero” dos EAA, época em que ocorreram fatos sobre estas substâncias e que constantemente são lembrados na literatura. Em 1935 o HT foi sintetizado pela primeira vez através de cristais retirados

de extratos de testículos de boi, e rapidamente no ano 1939 os químicos Butenandt (alemão) e Ruzicka (suíço) publicaram os métodos para síntese da testosterona através do colesterol.^{6, 7}

Os relatos históricos mostram que desde 1940 a indicação para o uso dessas substâncias sintéticas era reservada para o tratamento de doenças que acompanhavam o processo de envelhecimento masculino.⁷ Além disso, diversos estudos mostram que a reposição de EAA pode trazer um efeito benéfico para alguns tipos de anemia⁷ e para doenças crônicas como *HIV*, câncer⁸ e insuficiência cardíaca.⁹ Porém, o seu uso não se resumiu apenas ao tratamento de doenças relacionadas à deficiência do metabolismo proteico, sabe-se que os anabolizantes também foram coadjuvantes durante a II Guerra Mundial, onde os soldados alemães recebiam essas drogas a fim de aumentar a agressividade nos campos de batalha.⁶ Fato que nos leva a acreditar sobre as possíveis influências dos EAA diretamente no SNC, haja vista que o uso desses fármacos foram associados a distúrbios de humor e ansiedade quando utilizados de forma não terapêutica.¹⁰

Em meados de 1950, os anabolizantes aparecem durante o campeonato de levantamento de peso realizado na capital Austríaca (Viena). Este episódio foi considerado como o primeiro caso de uso de EAA para aumentar o desempenho esportivo, onde os atletas russos usuários de anabolizantes apresentaram performances muito acima dos demais competidores.^{6, 11} Seis anos depois (1956), mais de 200 tipos de EAA já haviam sido descritos.⁷

Nos anos seguintes, os EAA chegaram à rotina dos fisiculturistas americanos por meio da utilização da metandrosterona, comercialmente conhecida como Dianabol, em que seus atletas apresentavam visualmente massa muscular em proporções desiguais quando comparados aos seus adversários. Logo os EAA ganharam notoriedade e

rapidamente se espalharam no fisiculturismo profissional, e em 1972, durante o “*Mister América*”, quase 100% dos atletas usaram EAA durante a competição.¹¹

Desde então, o uso de EAA se disseminou rapidamente entre as modalidades esportivas que exigiam força muscular. Nos anos seguintes inicia-se então uma competição entre a República Democrata Alemã, EUA e a ex-União Soviética, estas nações estavam empenhadas em desenvolver, confidencialmente, superatletas (homens e mulheres) as custas dos EAA afim de manter as primeiras posições nas mais diversas modalidades durante as seguintes edições dos jogos olímpicos.⁶ Em 1967, os EAA foram banidos dos jogos Olímpicos, mesmo assim muitos atletas mantinham o uso dos mesmos em seus períodos pré-competição.^{6, 7} Mesmo com todos os investimentos do Comitê Olímpico Internacional (COI) e técnicas mais refinadas na detecção do doping, diversos atletas nas Olimpíadas de Seul (1988) e de Sidney (2000) negligenciaram as orientações do COI e continuaram a utilizar os EAA de forma indiscriminada.

Não demorou muito para que os EAA chegassem ao conhecimento dos atletas amadores ou praticantes de musculação recreativos. Entre as décadas de 80 e 90 alguns livros conhecidos como “guias” foram publicados em cima deste tema, onde eles descreviam desde os diferentes tipos de EAA até orientações sobre ciclos (como tomar, qual via, quais tipos combinar, por quanto tempo tomar, possíveis efeitos colaterais, etc). Com isso a disseminação e a procura dos EAA por atletas recreativos aumentaram muito, de forma que todos procuravam nos anabolizantes o notável estereótipo de atleta, ou seja, corpos robustos com grande volume muscular e baixo percentual de gordura.^{7, 12}

1.6 Epidemiologia mundial

Estudo publicado em 2014 mostrou que de todas as drogas confiscadas pelas autoridades alemãs entre os anos de 2010 e 2013, os EAA representam 87% das apreensões realizadas.¹³ O uso dos anabolizantes não se restringe as grandes nações como os EUA, países Europeus e o Canadá. Atualmente os anabolizantes já são encontrados em todas as partes do mundo. Considerado no momento como uma das substâncias mais utilizadas em excesso para fins não terapêuticos, estima-se que 3,2% da população mundial usaram EAA entre os anos de 2000 e 2013, durante um período da vida.

Em comparação aos gêneros, os dados mostram que no mundo inteiro o gênero masculino utiliza significativamente mais EAA quando comparado às mulheres (6,4% e 1,6%, respectivamente), e a procura por estes anabolizantes está mais concentrada em atletas recreativos. Outro dado alarmante é que o seu consumo aumenta ligeiramente com o passar das décadas, e a probabilidade de um indivíduo iniciar o uso de EAA aumenta em cerca de 91% com a participação em pelo menos um esporte.^{7, 12}

Com o aumento da demanda, são milhares os laboratórios espalhados pelo mundo que fabricam e comercializam estas drogas. Acredita-se que ao final de 2011 mais de 300.000 páginas na internet não só comercializavam os EAA, mas também se posicionavam abertamente como apoiadores ao uso destas drogas.¹⁴ Além da facilidade em adquirir os anabolizantes, ainda podemos encontrá-los ocultos em alimentos comercializados como “suplementos alimentares” sem serem declarados nos rótulos dos produtos.¹⁵

1.7 Epidemiologia brasileira

O Brasil contribui muito para esta epidemia mundial como mostram os dados publicados em 2012 pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD). Calcula-se que no Brasil quase 1 milhão de pessoas (maiores de 18 anos) já usaram EAA uma vez na vida, e mais de 400 mil pessoas já usaram EAA nos últimos 12 meses, ou seja, das 15 substâncias ilícitas listadas, os EAA ocupam o 8º lugar como a droga mais consumida uma vez na vida e o 7º lugar como a droga mais consumida nos últimos 12 meses.¹⁶ A dimensão do território brasileiro é enorme, e neste contexto Andrade e colaboradores (2012) avaliaram a prevalência do uso de drogas em mais de 12.000 universitários brasileiros. Os pesquisadores observaram que 3,8% dos universitários entrevistados (homens e mulheres) já usaram EAA uma vez na vida e que os homens com idade entre 17 e 35 anos usam significativamente mais EAA do que as mulheres em todas as faixas etárias.¹⁷

Um dado alarmante demonstra que os uso indiscriminado de EAA também está entre profissionais de educação física.¹⁸ Abrahin e colaboradores relataram que dos 117 entrevistados (estudantes de educação física e professores formados), o consumo de EAA foi de 31,6%. Neste mesmo trabalho, os autores relataram que quanto maior era o grau de formação, maior era a prevalência de uso dos EAA; e apesar do nível superior de formação dos entrevistados, os mesmos desconhecem os principais efeitos colaterais provocados pelo uso de anabolizantes. Dessa forma, os pesquisadores concluíram que os estudantes e professores de educação física apresentaram precário conhecimento sobre os efeitos do EAA, incompatível para um profissional de saúde.¹⁸ Por fim, a prevalência do uso de EAA pode variar de 2,1 a 31,6%, de acordo com a região e o local da amostra. Por ordem decrescente, quanto à prevalência de uso de EAA no Brasil, temos as academias no topo da lista como o ambiente onde encontraremos a maior parte

dos usuários, seguida das universidades, escolas e unidades da polícia militar.¹⁹ Assim como visto em outros trabalhos,^{7, 12} o perfil dos consumidores de EAA no Brasil também é composta por adolescentes e adultos jovens, principalmente do sexo masculino engajados em atividades recreacionais.¹⁹

O ambiente das academias, ao que parece, é o lugar onde se encontra a maior concentração de “não atletas”, principalmente jovens do gênero masculino que aderem ao uso de EAA em doses suprafisiológicas para alcançar o “corpo perfeito”. O uso indiscriminado pode levar a diversas comorbidades tais como; hepáticas, dermatológicas, sexuais e principalmente cardiovasculares, na qual estão sendo negligenciadas na prática clínica, uma vez que poucos estudos científicos têm realmente comprovado os efeitos deletérios do abuso dessas substâncias.

1.8 Estrutura química e formas de administração dos EAA

Os EAA sofrem ação das enzimas 5 α -redutase e aromatase, com consequente diminuição da razão anabólica/androgênica e manifestação de características feminilizantes, respectivamente.²⁰ Desta forma, modificações estruturais são realizadas a fim de aumentar a relação anabólico/androgênico, ou seja, maximizar os efeitos anabólicos e minimizar os efeitos androgênicos. Mudanças estruturais nos anéis A, B e C da testosterona aumentam sua atividade anabólica e mudanças no carbono 17 do anel D classificam os EAA em duas categorias:

- a) os 17-alfa-alquilados - administrados via oral (comprimido), esses fármacos tendem a resistir sua degradação pela primeira passagem no fígado e estão associadas a alto nível de hepatotoxicidade. Entre eles podemos citar a oxandrolona, estanozolol e oximetazona.^{1, 11, 20}

b) os 17-beta-esterificados - administrados via parenteral (intramuscular e subcutânea) tem maior solubilidade lipídica e lenta liberação para circulação, o que lhe confere ação mais prolongada. Entre eles, pode-se citar o cipionato, propionato e decanoato de testosterona.^{1, 11, 20}

FONTE: Adaptado de Kicman 2008.¹

Figura 2. Estrutura química da testosterona e suas modificações estruturais.

“Ciclo de anabolizantes” é popularmente conhecido no âmbito dos usuários, como o período (temporal) e a estratégia (diferentes tipos e dosagens de EAA) de uso criado antecipadamente a fim de alcançar os objetivos previamente estabelecidos. Geralmente são usados mais de um tipo de anabolizantes seja por via oral ou injetável. Os usuários costumam utilizar dosagens de EAA crescentes até atingir um pico máximo de uso. Após esse período, costuma-se reduzir as dosagens com o objetivo de restaurar o eixo hormonal.²⁰ O tempo de uso pode variar muito entre os usuários, aproximadamente um ciclo pode variar entre 4 a 16 semanas de uso.²¹ Dados recentes mostram que homens usuários atuais de EAA com idade média de 31 anos, podem acumular ao longo

da vida até 203 semanas de abuso de anabolizantes.²² Os níveis fisiológicos de testosterona oscilam ao longo do dia (circadiano) em indivíduos normais do gênero masculino, com concentrações de testosterona total que podem variar de 280 – 1100 ng/dL.²³ Se compararmos com terapias atuais a fim de reestabelecer níveis fisiológicos em homens com hipogonadismo masculino (100mg de undecilato de testosterona),⁹ doses suprafisiológicas apresentam concentrações de seis²⁴ a dez vezes mais do que a terapia clínica.²³

Vale ressaltar que neste contexto não há ciclo certo ou ideal, o que na verdade existe é a “tentativa e erro” realizada pelos usuários. Onde os mesmos testam diferentes drogas variando o tempo de uso e a posologia das mesmas na tentativa de achar uma “terapia não clinica”, que melhor proporciona resultados satisfatórios com baixos efeitos colaterais.

1.9 Efeitos colaterais clínicos e no sistema cardiovascular do uso de EAA

Doses terapêuticas de EAA contribuem para o tratamento de algumas doenças relacionadas ao metabolismo proteico,^{8, 9} no entanto o uso abusivo dessas drogas está associada a supressão severa do eixo-HHG e ao prejuízo das funções sexuais e reprodutivas (ambos os gêneros).^{25, 26} Alterações estas que podem perdurar por mais de 2 anos após a descontinuação dos anabolizantes.²² Outros efeitos colaterais mais comuns associados ao uso dos EAA são o aumento do volume das mamas (ginecomastia) em homens, engrossamento da voz em mulheres, transtornos de humor (aumento da agressividade, violência e quadros de depressão severa após a descontinuação), dependência química, aumento da quantidade de pelos na mulher

(hirsutismo) em regiões comuns aos homens, calvície precoce, acne cística, tumores no fígado, rins e próstata.⁵

Além dos anabolizantes costumeiramente utilizados pelos atletas profissionais e recreacionais, a literatura relata o uso de outras drogas (geralmente anexadas ao regime dos usuários) que potencializam os efeitos anabólicos como: hormônio do crescimento – GH, insulina, fator de crescimento similar à insulina (IGF-1).⁵ Outro dado interessante, é a preocupação da terapia não clínica dos anabolizantes servindo como porta de entrada inicial ao uso de outras substâncias químicas que podem levar a dependência, dentre elas a morfina, heroína, álcool, cigarro, maconha e cocaína.^{27, 28}

Por fim, e não menos importante, sabemos que o abuso destas drogas está fortemente relacionado às alterações cardiovasculares e no controle autonômico de usuários de EAA.

Estudos demonstram que o uso de altas doses de anabolizantes em praticantes de musculação está associado a alterações eletrocardiográficas que podem provocar modificações da repolarização ventricular observadas em eletrocardiograma de repouso com maior instabilidade elétrica (retardo da despolarização do complexo QRS).^{29, 30} Estes achados sugerem que os usuários de EAA estão mais propensos ao desencadeamento de arritmias cardíacas e consequente episódio de morte súbita.

Dados pós-morte entre 1980 e 2009 na Suécia, mostraram que o uso de EAA estava associado à hipertrofia cardíaca.³¹ Estudos clínicos patológicos e toxicológicos confirmam a relação entre doses suprafisiológicas de anabolizantes e morte súbita de 4 jovens atletas aparentemente saudáveis. Os resultados de necrópsia demonstraram a presença de remodelamento cardíaco reverso associado à fibrose intersticial como provável causa de morte súbita.³²

As vias pelas quais os anabolizantes podem levar a morte súbita ainda não estão totalmente esclarecidas. Recentemente, Baggish e colaboradores (2017), avaliaram 86 homens praticantes recreacionais de musculação que autoadministravam EAA a longo prazo, e concluíram através de exame ecocardiográfico que os mesmos apresentaram remodelamento cardíaco associado a disfunção do ventrículo esquerdo.³³ Em modelo experimental, Rocha FL et al. observaram que ratos tratados com decanoato de nandrolona em dose elevada, isolado ou associado ao exercício de força, apresentaram fibrose intersticial e exacerbada hipertrofia cardíaca. Adicionalmente, os pesquisadores mostraram que a fibrose foi prevenida quando os ratos eram medicados com losartana, indicando que a via de ativação de hipertrofia e formação de fibrose é o sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).³⁴ De forma contrária, Angell PJ et al., não observaram em nenhum dos jovens usuários de EAA a presença de fibrose intersticial.³⁵

Sabe-se que o aumento SRAA pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial por ação central ou periférica sobre o controle da atividade nervosa simpática.³⁶ De fato, Alves et al., observaram que autoadministração de EAA por homens jovens praticantes de musculação, apresentam níveis de atividade nervosa simpática muscular periférica (microneurografia) significativamente maior quando comparados a não usuários de EAA, e essa exacerbação simpática foi fortemente correlacionada com o aumento da pressão arterial média de 24h.²¹

O abuso de EAA e a disfunção autonômica é um assunto de muito interesse na literatura. Estudos em modelo animal³⁷ e em humanos³⁸, usando o método de variabilidade da frequência cardíaca, mostram que altas doses de EAA podem acarretar em disfunção na regulação autonômica cardíaca com comprometimento do controle parassimpático. Achados semelhantes em humanos foram observados utilizando a frequência cardíaca de recuperação (FCR) para avaliar o comportamento

parassimpático. Dos Santos et al., observaram uma menor queda da FCR em usuários quando comparados aos não usuários após teste máximo cardiopulmonar, e esse atraso na FCR teve significativa correlação inversa com aumento da atividade nervosa simpática.³⁹ O desequilíbrio no balanço simpato-vagal, considerando a menor reatividade parassimpática e maior atividade nervosa simpática em usuários de EAA, sugere uma maior predisposição a eventos cardiovasculares.^{40, 41}

Beutel e colaboradores (2005), em um estudo experimental, reforçam a ideia de que a administração de doses suprafisiológicas de EAA, pode interferir no controle autonômico no sistema nervoso central. Ficou evidenciado o efeito deletério do EAA no controle barorreflexo da frequência cardíaca em ratos que recebiam diferentes doses de EAA. Os pesquisadores verificaram um prejuízo na sensibilidade barorreflexa, tanto na resposta de bradicardia, quanto na resposta de taquicardia, demonstrando outro possível mecanismo que pode colaborar para o aumento da atividade nervosa simpática em usuários de EAA. Este achado apoia os resultados encontrados por nosso grupo quando se comparou o controle barorreflexo espontâneo (método sequencial) em jovens praticantes de musculação usuários de EAA.⁴² Observamos que a sensibilidade barorreflexa espontânea nos jovens usuários era menor tanto para o ajuste de queda da pressão arterial como para o ajuste do aumento pressão arterial, quando comparado a indivíduos da mesma idade e sem o uso de EAA.⁴²

Em relação às alterações vasculares geradas pelo uso de EAA, Lane e colaboradores (2006), avaliaram a resposta vascular endotélio independente e dependente, e verificaram que havia um prejuízo na vasodilatação endotélio independente em usuários de EAA, comparado àqueles que não faziam o uso de EAA, mas não houve diferença para a vasodilatação endotélio-dependente.⁴³ Alves e colaboradores (2010), através da pletismografia de oclusão venosa (avaliação da

função vascular endotélio-dependente), observaram em condições basais uma menor vasodilatação muscular em usuários de EAA, quando comparado aos indivíduos não usuários de EAA.²¹ Adicionalmente, Severo e colaboradores (2013), mostraram uma redução da função vascular após hiperemia reativa avaliada por ultrassom. Porém, o mecanismo responsável pela redução do fluxo vascular foi atribuído às alterações observadas no perfil lipídico, no caso, associada aos baixos níveis de HDL-colesterol.⁴⁴ Sendo assim, não estão claro na literatura, quais são os mecanismos que interferem na disfunção vasodilatadora muscular em usuários de EAA.

Dessa forma, o balanço vasodilatador muscular, ou por intensificação da vasoconstricção ou por bloqueio da vasodilatação, se faz necessária para se elucidar as vias de controle neural que regula o reflexo de vasodilatação para a musculatura periférica em usuários de EAA.

Considerando a revisão da literatura vista até o momento, pouco se sabe sobre o comportamento reflexo da atividade nervosa simpática e a influência sobre o fluxo sanguíneo muscular durante manobras fisiológicas em usuários de EAA.

A ativação do sistema nervoso simpático (periférico e central) pode ser evidenciada por manobras fisiológicas. Durante o exercício isométrico há a ativação de mecanorreceptores (fibras aferentes ativadas por distensão mecânica) que é desencadeada pela contração muscular. A manutenção da contração durante o exercício isométrico resulta em ativação adicional dos metaborreceptores (fibras aferentes ativadas por aumento da concentração de metabólitos). Em conjunto, esses receptores produzem uma resposta reflexa de aumento do tônus simpático.^{45, 46} De forma semelhante, o teste de estresse mental é outra manobra fisiológica que provoca aumento da atividade nervosa simpática do comando central (CC) para a periferia.

Sabe-se que os ajustes cardiovasculares decorrentes do estresse físico ou mental mimetizam o comportamento de “luta ou fuga”.⁴⁷

Conhecendo as alterações neurovasculares provocadas em jovens usuários de EAA, em condições basais, é possível presumir que ocorra uma alteração da integração neurovascular reflexa durante situações de estresse.

Portanto, o objetivo desse estudo foi investigar o comportamento da resposta reflexa neurovascular em indivíduos jovens usuários de EAA, durante o exercício isométrico e o estresse mental.

2 Objetivo

Avaliar o comportamento da resposta reflexa neurovascular em indivíduos jovens usuários de EAA:

1. Durante o exercício isométrico;

2. Durante o estresse mental.

2.1 Hipóteses

1.A resposta vasodilatadora muscular periférica encontra-se diminuída durante a ativação de mecano e metaborreceptores (exercício isométrico) provocada pela exacerbação da atividade nervosa simpática muscular em indivíduos jovens, usuários de EAA, comparado àqueles indivíduos não usuários.

2.A resposta vasodilatadora muscular periférica encontra-se diminuída durante a ativação do comando central (estresse mental) provocada pela exacerbação da atividade nervosa simpática muscular em indivíduos jovens, usuários de EAA, comparado àqueles indivíduos não usuários.

3.1 Casuística

No período de abril de 2015 até abril de 2017, foram pré-selecionados 57 indivíduos do sexo masculino praticantes de musculação (conhecidos popularmente como atletas recreacionais) em diferentes academias no Estado de São Paulo. Para seleção dos voluntários foram adotados alguns critérios para inclusão e exclusão do estudo.

a) Critérios para inclusão:

- Homens;
- Idade: 18 a 40 anos; praticantes assíduos de musculação há pelo menos 2 anos contínuo sem interrupção, no mínimo 3 vezes na semana e que estivessem realizando treinamento resistido com intensidades superiores a 80% de 1 repetição máxima (1RM);
- Critério de inclusão somente para os usuários de EAA: uso de anabolizantes há pelo menos 2 anos, com 2 ciclos por ano (o tempo de cada ciclo não poderia ser inferior a 4 semanas) e no mínimo deveriam autoadministrar 2 drogas diferentes (seja oral ou injetável) em cada ciclo.

b) Critérios de exclusão:

- Realizar treinamento aeróbio;
- Somente para os não usuários de EAA: ter usado EAA alguma vez na vida;
- Presença de cardiopatias congênitas ou adquiridas (valvopatias cardíacas, mesmo leves);

- Presença de neuropatia autonômica periférica (alcoolismo, diabetes melitus, doença renal crônica associada).

Dos 57 indivíduos pré-selecionados, 17 foram excluídos pelos seguintes motivos: 5 tinham mais de 40 anos, 3 não tiveram interesse em participar do estudo, 7 realizavam treinamento aeróbio, 1 estava em uso diário de antidepressivo e 1 relatou doença cardiovascular pré-estabelecida (arritmia).

Dos 40 voluntários restantes, 21 indivíduos admitiram o uso de EAA e 20 admitiram nunca terem usado EAA ao longo da vida. Todos voluntários que concordaram em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Anexo A). Posteriormente, foram matriculados no Ambulatório de Cardiologia Esportiva e Reabilitação Cardíaca do Instituto do Coração (InCor) para seguimento clínico e iniciarem o estudo.

Os indivíduos foram previamente submetidos à avaliação clínica (exame físico geral, Raio-X de tórax, eletrocardiograma de repouso) e laboratorial (coleta de urina e sangue). Foi realizada anamnese (descrição dos tipos e dosagens dos EAA e características de treino) para se investigar a condição de saúde de cada indivíduo. Após a admissão inicial dos indivíduos que concordaram em participar do estudo, ocorreu a desistência de mais 3 voluntários devido a problemas pessoais (Figura 3).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (nº 3945/013/070) que foi realizado no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Anexo A) foi lido e explicado a todos os participantes. O estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque.

Figura 3. Fluxograma dos voluntários no estudo. Representação temporal que compreende a pré-seleção dos voluntários até finalização do estudo.

3.2 Medidas e procedimentos

3.2.1 Coleta de Urina

Apresença de EAA foram comparados por cromatografia líquida de ultra-performance com detecção de espectrometria de massa (UPLC-MS/MS) em ambos os grupos (UEAA e NUEAA) para provar a presença e ausência de EAA. Adicionalmente, a relação da concentração de testosterona/epitestosterona (T/E) na urina foi realizada como relatado anteriormente.⁴⁸ Uma relação T/E superior a 6 indica abuso de testosterona.⁴⁸

Foi coletada uma amostra de urina de todos os voluntários antes das avaliações laboratoriais. Para cada voluntário foi gerado um número de identificação, desta forma, garantimos o anonimato e para análise cega dos exames. Todas as amostras foram armazenadas em um freezer com temperatura de menos 20° graus Celsius até suas análises.

3.2.2 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A Atividade Nervosa Simpática Muscular (ANSM) foi avaliada pela técnica de medida direta, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular, por meio de um registro de multi-unidade da via pós-ganglionar eferente (Figura 4A).⁴⁹ Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de outro microeletrodo de referência, com espaço de 2 centímetros de distância entre eles. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para efeito de registro e análise. O neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural (Figura 4B).⁹ A ANSM foi avaliada através de um registro contínuo da atividade simpática neuromuscular durante os protocolos. O sinal do nervo foi analisado manualmente, através da contagem do número de disparos ocorrida por minuto (disparos/minuto) por um mesmo observador para todos os participantes (figura 4C). Adicionalmente, a ANSMP foi corrigida pela frequência cardíaca (disparos/100 batimentos).⁹

Figura 4. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia. A) estimulação externa; B) implantação do microeletrodo no nervo fibular e referência; C) sinal do nervo.

3.2.3 Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular do Antebraço

O Fluxo Sanguíneo Muscular do Antebraço (FSA) foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Figura 5). O braço não dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um silástico preenchido com mercúrio conectado a um transdutor de baixa pressão foi colocado ao redor do antebraço a 5 cm de distância da articulação úmero-radial (cotovelo) e conectado a um pletismógrafo (*Hokanson AI6*). Um dos manguitos foi colocado ao redor do punho e outro na parte superior do braço. O manguito do punho foi inflado a uma pressão supra-arterial (200 mmHg) um minuto antes de se iniciar as medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço será inflado acima da pressão supra-venosa (~ 60 mmHg) durante 10 segundos seguidos de 10 segundos de liberação. O aumento da tensão no silástico reflete o aumento do volume/velocidade de entrada de

sangue arterial antebraço (mL/min/100mL) e consequentemente, a medida da vasodilatação. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular foi registrado em tempo real e transferido para um sistema computadorizado.⁵⁰ Posteriormente, a condutância vascular no antebraço foi calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo no antebraço e a pressão arterial média (mmHg), em seguida multiplicada por 100 e expressa em unidades arbitrárias.⁹

Figura 5. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.

3.2.4 Protocolo de Exercício Isométrico

O protocolo de exercício isométrico (EI), também conhecido como exercício de preensão de mão, foi realizado com um aparelho (dinamômetro) que mede a força de preensão das mãos (Figura 6). Para cada voluntário, calculamos sua força máxima através do valor médio de três tentativas (contração voluntária máxima - CVM) com um intervalo de 1 minuto entre as tentativas. Em seguida foi calculado o valor que corresponde a 30% da força máxima atingida pela mediana das três tentativas.

Durante a coleta dos dados, este exercício foi realizado no braço dominante, com cotovelo apoiado na maca em um ângulo de 90° e com contração muscular isométrica sustentada durante 3 minutos.⁵¹

Figura 6. Protocolo de exercício isométrico de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima.

3.2.5 Protocolo de Estresse Mental

No protocolo de Estresse Mental (EM), usamos um teste de cor-palavra conhecido como “Stroop Color Word Test” (Figura 7). Na frente dos voluntários foi colocada uma folha de papel com uma série de nomes de cores escritas, em cores de tinta diferentes da cor especificada. Logo, os indivíduos foram orientados a dizer em bom tom de voz a cor da tinta e não ler a palavra em si, durante 4 minutos. O nível de dificuldade do teste foi avaliado ao final do protocolo, usando uma escala padrão de cinco pontos: 0, não estressante; 1, um pouco estressante; 2, estressante; 3, muito estressante; e 4, extremamente estressante.⁵²

Figura 7. Protocolo de estresse mental - Stroop Color Word Test.

3.2.6 Registro da Pressão Arterial

Durante o protocolo de exercício isométrico, para o registro da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), foi usado o método oscilométrico indireto (monitor automático de pressão arterial – *Dixtal*, modelo DX 2710), medido a cada minuto, no membro inferior esquerdo (Figura 8).⁵¹

Figura 8. Monitorização da pressão arterial aferida no membro inferior durante o protocolo de exercício isométrico.

Para o protocolo de estresse mental, o registro da PAS, PAD e PAM, foi adquirido por meio do sistema de medida não invasiva - *Finometer*[®] (*Finapres Medical System*). Foram posicionados dois manguitos, um na falange medial do dedo médio e outro no braço (ambos no membro superior dominante) e conectados ao *Finometer*[®] (Figura 9). Esse sinal foi gravado durante todo o protocolo de EM e posteriormente analisado através da onda de pulso, batimento a batimento no programa Excel.

Figura 9. Monitorização da pressão arterial aferida no membro superior durante o protocolo de estresse mental.

3.2.7 Registro da Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca durante o protocolo de estresse mental foi obtida através do registro eletrocardiográfico. Foram colocados três eletrodos no tórax do indivíduo, na posição bipolar, para registro da derivação MC5. Após este sinal ser pré-amplificado (General Purpose Amplifier/Stemtech, Inc., GPA-4, modelo 2), ele foi convertido de analógico para digital, e em seguida analisado em um programa de computador WINDAQ, numa frequência de 500 Hz.

3.2.8 Avaliação da composição corporal

Foi realizado a densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) para avaliar a composição corporal dos indivíduos (Figura 10). Trata-se de um procedimento de imagem, de alta tecnologia, que permite a quantificação da gordura e do músculo, assim como, o conteúdo mineral ósseo e estruturas ósseas mais profundas do corpo. O princípio da DEXA baseia-se no fato de que as áreas de ossos e de tecidos moles podem ser penetradas até uma profundidade de aproximadamente 30cm por dois picos distintos de energia provenientes de uma fonte de isótopos de alta afinidade – gadolínio 153 (Gd). A penetração é analisada por um detector de cintilação. O exame foi realizado com o indivíduo deitado em decúbito dorsal sobre uma mesa, onde a fonte e o detector passaram através do corpo com uma velocidade relativamente lenta de 1cm/s. O modelo utilizado neste estudo foi o DPX-IQ #5781 (Lunar Radiation, Madison, WI). Para permitir uma reconstrução da imagem dos tecidos subjacentes, permitindo a quantificação de conteúdo mineral ósseo, da massa gordurosa total e da massa corporal isenta de gordura, foi utilizado um software especializado para tal procedimento.

Figura 10. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.

3.3 Delineamento do estudo

Todos os voluntários foram orientados a:

- 24 horas que antecederam os exames, suspenderem a prática de atividade física;
- 12 horas que antecederam os exames, evitarem bebidas alcoólicas e também não poderiam ingerir nenhuma bebida e/ou comida com propriedades energéticas (ex: chá, café, chocolates e similares);
- Foram orientados a não se alimentarem por no mínimo duas horas antes dos exames.

Todos os voluntários chegaram ao laboratório 30 minutos antes do início do procedimento experimental, durante este período foram coletadas as medidas antropométricas (peso e altura).

Em seguida, o indivíduo foi posicionado em decúbito dorsal sobre a maca, com cabeceira elevada a 30 graus, foram colocados no tórax do paciente, três eletrodos para captação de sinal eletrocardiográfico e um manguito na perna esquerda para monitorar a pressão arterial durante o protocolo de exercício isométrico. O pletismógrafo foi posicionado no braço não dominante do paciente para avaliação do fluxo sanguíneo muscular, e no braço dominante foi colocado o aparelho dinamômetro para a realização do exercício isométrico.

Em sequência, um microeletrodo esterilizado foi inserido e impactado no nervo fibular da perna direita para avaliação da atividade nervosa simpática muscular

periférica. Após captação de um bom sinal eferente simpático, iniciamos a calibração do pletismógrafo.

Ao final de toda instrumentação, o voluntário permaneceu em repouso e sem interferência dos avaliadores durante 15 minutos. Neste período os voluntários foram orientados a não dormir. Em seguida, foi iniciada a avaliação do exercício isométrico e registrado todas as variáveis hemodinâmicas (FC, PAS, PAD e PAM) e neurovasculares (ANSM e FSA) em ordem temporal foram coletados os dados durante: 3 minutos de repouso, 3 minutos de exercício isométrico (30% da CVM) e 3 minutos de recuperação (Figura 11).

Para o início da avaliação do estresse mental, foi posicionado o Finometer no braço dominante para o registro da pressão arterial e frequência cardíaca. Dando seguimento, o voluntário permaneceu por mais 15 minutos em repouso sem dormir. Após esse período de repouso o protocolo de EM foi iniciado e o registro de todas as variáveis hemodinâmicas e neurovasculares foram coletadas na seguinte ordem temporal: 3 minutos de repouso, 4 minutos de estresse mental e 3 minutos de recuperação (Figura 12).

Todos os protocolos foram realizados em ambiente silencioso, com temperatura controlada (21°C) e aproximadamente na mesma hora do dia.

Protocolo de Exercício Isométrico

Figura 11. Resumo esquemático do protocolo de exercício isométrico.

Protocolo de Estresse Mental

Figura 12. Resumo esquemático do protocolo de estresse mental.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi baseado em um poder de pelo menos 80%, para detectar uma diferença média na ANSM medida em disparos por minuto em qualquer dos 2 grupos usando a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas com um nível de significância de 5%. Avaliamos um total de 37 participantes no presente estudo para identificar 30% de diferença na MSNA.

Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição normal das variáveis estudadas. O teste t de Student foi usado para comparar variáveis paramétricas. A análise de variância de dois caminhos (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para comparar respostas neurovasculares e hemodinâmicas.

Quando a diferença significativa foi encontrada, utilizou-se o teste de post hoc de Bonferroni. O valor de $P < 0,05$ indica significância estatística. O pacote estatístico para as Ciências Sociais (SPSS) versão 23 foi utilizado para realizar toda a análise estatística.

Dos 57 (100%) indivíduos pré-selecionados, finalizamos o estudo com 19 (33%) voluntários usuários de EAA e 18 (31%) voluntários não usuários de EAA.

4.1 Características físicas, composição corporal e tipos de EAA utilizados

As características físicas, variáveis da composição corporal dos voluntários e os tipos de anabolizantes usados pelos indivíduos do grupo UEAA estão apresentados na Tabela 1. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos para as variáveis, idade, altura, percentual de gordura e massa gorda (Tabela 1). No entanto, o peso corporal total, o IMC e a massa magra (MM) foram significativamente maiores no grupo UEAA quando comparado ao grupo NUEAA (Tabela 1).

Tabela 1. Características físicas, composição corporal e tipos de EAA

Variables	AASU	AASNU	P
N	19	18	
Idade (anos)	31±6	29±4	0,44
Peso (kg)	90,7±12,0	81,0±12,5	0,02
Altura (m)	1,76±0,07	1,79±0,09	0,40
IMC (kg/m²)	29,1±2,8	25,3±2,2	<0,001
Massa magra (kg)	78,1±7,6	63,0±7,3	<0,001
Gordura (%)	14,0±7,7	18,9±5,0	0,11
Massa gorda (kg)	14,0±10,4	15,9±6,0	0,62
Treinamento resistido (anos)	12±5	10±5	0,27
Uso de EAA (anos)	8±5	-	-
<i>Tipos de EAA, n% (dosagem semanal)</i>			
Testosterone*	87% (700±303mg)	-	-
Decanoato de nandrolona	25% (650±150mg)	-	-
Undecilenato de boldenona	87% (400±0 mg)	-	-
Enantato de metenolona	12% (225±75mg)	-	-
Estanozolol	75% (150±71mg)	-	-

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média. UEAA, usuário de esteroides androgênicos anabolizantes; NUEAA, não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes; n = número; IMC, índice de massa corporal; EAA, esteroides androgênicos anabolizantes; * Representa todos os derivados de testosterona.

4.2 Características hemodinâmicas e neurovasculares na condição basal

As variáveis hemodinâmicas e neurovasculares na condição basal dos protocolos de exercício isométrico (EI) e estresse mental (EM) são apresentados na Tabela 2 e Tabela 3, respectivamente. No período basal de ambos os protocolos (EI e EM) a FC e a ANSM disparos/minuto foram maiores no grupo UEAA quando comparado ao grupo NUEAA (Tabela 2 e 3). Observamos também que ANSM/100 batimentos foi maior no grupo UEAA quando comparado ao grupo NUEAA (Tabela 2). Para as demais variáveis, PAS, PAD e PAM, FSM e CVA, não foram observadas diferenças significativas em ambos os protocolos no momento basal.

Tabela 2. Variáveis hemodinâmicas e neurovasculares no período basal do protocolo de exercício isométrico dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes

Variáveis	UEAA	NUEAA	P
N	19	18	
<i>Hemodinâmica</i>			
FC (bpm)	69±6	61±6	<0,001
PAS (mmHg)	137±13	131±10	0,10
PAD (mmHg)	72±8	71±11	0,83
PAM (mmHg)	94±15	90±11	0,33
<i>Neurovascular</i>			
ANSM (disparos/min)	23±6	15±4	<0,001
ANSM (disparos/100bat)	34±9	24±6	0,001
FSM (ml/min/100ml)	2,50±0,90	2,89±0,49	0,12
CVA (unidades)	2,70±1,01	3,25±0,68	0,06

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média. UEAA, usuário de esteroides androgênicos anabolizantes; NUEAA, não usuário de usuário de esteroides androgênicos anabolizantes; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo no muscular; CVA, condutância vascular no antebraço.

Tabela 3. Variáveis hemodinâmicas e neurovasculares no período basal do protocolo de estresse mental dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes

Variáveis	UEAA	NUEAA	P
N	19	18	
<i>Hemodinâmica</i>			
FC (bpm)	74±10	62±6	<0,001
PAS (mmHg)	138±17	131±11	0,20
PAD (mmHg)	76±13	75±10	0,81
PAM (mmHg)	94±14	94±9	0,87
<i>Neurovascular</i>			
ANSM (disparos/min)	23±4	18±4	0,001
ANSM (disparos/100bat)	31±7	29±6	0,32
FSM (ml/min/100ml)	2,48±0,80	2,69±0,42	0,32
CVA (unidades)	2,69±1,08	2,88±0,42	0,50

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média. UEAA, usuário de esteroides androgênicos anabolizantes; NUEAA, não usuário de usuário de esteroides androgênicos anabolizantes; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; FSM, fluxo sanguíneo no muscular; CVA, condutância vascular no antebraço.

4.3 Comportamento da variáveis hemodinâmicas durante o protocolo de exercício isométrico.

As variáveis hemodinâmicas FC e PAM apresentaram aumento significativo no pico da resposta (3º minuto de exercício isométrico) no grupo UEAA quando comparado ao NUEAA (Tabela 4). Para as demais variáveis, PAS e PAD, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do exercício isométrico. A variação de resposta (delta do 3º min. de exercício menos o basal) apresentaram respostas semelhantes entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4. Resposta hemodinâmicas, durante o protocolo de exercício isométrico dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes

Exercício Isométrico 30% CVM						
		Basal	1 min	2 min	3 min	Δ
FC (Bpm)	UEAA	69±6 [†]	78±9* [†]	79±7* [†]	84±8* [†]	15±7
	NUEAA	61±6	68±9*	71±8*	76±11*	15±12
PAS (mmHg)	UEAA	137±13	147±12*	155±15*	170±18*	33±18
	NUEAA	131±10	142±9*	157±12*	164±13*	34±16
PAD (mmHg)	UEAA	72±8	79±9*	86±11*	96±14*	25±13
	NUEAA	71±11	77±10*	85±12*	89±12*	18±11
PAM (mmHg)	UEAA	94±15	101±9*	109±11*	122±14* [†]	28±18
	NUEAA	90±11	97±8*	107±12*	113±11*	23±14

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média. UEAA, usuário de esteroide androgênico anabolizante, n=19; NUEAA, não usuário de esteroide androgênico anabolizante, n=18; CVM, contração voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; Δ, delta absoluto (terceiro minuto de exercício menos o repouso); *P<0.05 vs. basal; †P<0.05 vs. NUEAA.

4.4 Comportamento da variáveis hemodinâmicas durante o protocolo de estresse mental.

A FC apresentou aumento significativo no pico da resposta (4º minuto de exercício isométrico) no grupo UEAA quando comparado aos NUEAA (Tabela 5). Para as demais variáveis, PAS, PAD e PAM, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no pico de resposta (4º minuto de exercício isométrico) (Tabela 5).

Tabela 5. Respostas hemodinâmicas, durante o protocolo de estresse mental dos usuários e não usuários de esteroides androgênicos anabolizantes

		Mental Stress					
		Baseline	1 min	2 min	3 min	4 min	Δ
FC (Bpm)	AASU	74±10 [†]	80±9*	76±7	76±7 [†]	76±7 [†]	2±7 [†]
	AASNU	62±6	75±14*	71±11*	69±10*	69±10*	7±6
PAS (mmHg)	AASU	138±17	145±22*	150±23*	150±24*	151±22*	13±9
	AASNU	131±11	133±14	142±17*	142±17*	142±18*	11±10
PAD (mmHg)	AASU	76±13	81±14*	83±15*	83±15*	84±14*	8±7
	AASNU	75±10	78±13*	82±14*	82±14*	83±16*	8±8
PAM (mmHg)	AASU	94±14	101±16*	104±16*	103±17*	104±15*	10±7
	AASNU	94±9	96±12	102±14*	103±14*	103±16*	9±9

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão da média. UEAA, usuário de esteroide androgênico anabolizante, n=19; NUEAA, não usuário de esteroide androgênico anabolizante, n=18; CVM, contração voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; Δ, delta absoluto (terceiro minuto de exercício menos o repouso); Δ, delta absoluto (terceiro minuto de exercício menos o repouso); *P<0.05 vs. basal; †P<0.05 vs. NUEAA.

4.5 Comportamento das variáveis neurovasculares durante o protocolo de exercício isométrico.

A resposta da ANSM foi significativamente maior no grupo UEAA (1º e 2º min) quando comparado aos NUEAA (Figura 13). Porém, a resposta pico (3ºmin de exercício) foi semelhante entre os grupos (Figura 13). Para a variação de resposta (delta absoluto) da ANSM não se observou diferença significativa entre os grupos (Figura 14).

Figura 13. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de exercício isométrico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). * $P < 0.05$ vs. basal; † $P < 0.05$ vs. UEAA.

Figura 14. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de exercício isométrico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA).

A resposta da ANSM/100 batimentos, apresentou comportamento semelhante entre os grupos UEAA e NUEAA (Figura 15). Porém, a resposta pico (3º min de exercício) do delta absoluto foi significativamente menor no grupo UEAA quando comparado aos NUEAA (Figura 16).

Figura 15. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência (100batimentos), durante o protocolo de exercício isométrico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). * $P < 0.05$ vs. basal; † $P < 0.05$ vs. NUEAA.

Figura 16. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência (100batimentos), durante o protocolo de exercício isométrico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). * $P < 0.05$ vs. NUEAA.

A resposta do FSM durante os três minutos de exercício isométrico foi semelhante entre os grupos (Figura 17). O delta de resposta (3º minuto menos o basal) não foi diferente entre os grupos (Figura 18).

Figura 17. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de exercício isométrico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). *P<0.05 vs. Basal

Figura 18. Resposta (valor absoluto) do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de exercício isométrico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA).

A resposta da CVA não apresentou diferença significativa entre os grupos (figura 19 e 20). O delta de resposta (3º minuto menos o basal) não foi diferente entre os grupos.

Figura 19. Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de exercício isométrico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA).

Figura 20. Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de exercício isométrico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA).

4.6 Comportamento das variáveis neurovasculares durante o protocolo de estresse mental.

A resposta da ANSM foi significativamente maior no grupo UEAA quando comparado aos NUEAA (Figura 21). Entretanto, o delta de resposta da ANSM (4º minuto menos o basal) não foi diferente entre os grupos. (Figura 22).

Figura 21. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). *P<0.05 vs. basal; †P<0.05 vs. UEAA.

Figura 22. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) medida em disparos por minuto, durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA).

A resposta da ANSM/100 batimentos não apresentou diferença significativa entre os grupos UEAA e NUEAA durante o protocolo de estresse mental (Figura 23 e 24).

Figura 23. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência cardíaca (100 batimentos), durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). *P<0.05 vs. basal;

Figura 24. Resposta (valor absoluto) da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) corrigida pela frequência cardíaca (100 batimentos), durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA).

A resposta do FSM foi significativamente menor no grupo UEAA quando comparado ao grupo NUEAA durante o protocolo de estresse mental (Figura 25). O delta de resposta (4º minuto menos o basal) do FSM também foi significativamente menor no grupo UEAA quando comparado NUEAA (Figura 26).

Figura 25. Resposta do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). *P<0.05 vs. basal; †P<0.05 vs. NUEAA.

Figura 26. Resposta (valor absoluto) do fluxo sanguíneo muscular (FSM), durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). *P<0.05 vs. NUEAA.

A resposta da CVA foi significativamente menor no grupo UEAA quando comparado ao grupo NUEAA durante o protocolo de estresse mental (Figura 27). Semelhantemente, o delta de resposta (4º minuto menos o basal) da CVA também foi significativamente menor no grupo UEAA quando comparado NUEAA (Figura 28).

Figura 27. Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). * $P < 0.05$ vs. basal; † $P < 0.05$ vs. NUEAA.

Figura 28. Resposta (valor absoluto) da condutância vascular do antebraço (CVA), durante o protocolo de estresse mental em usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (UEAA) e não usuário de esteroides androgênicos anabolizantes (NUEAA). * $P < 0.05$ vs. NUEAA.

4.7 SUMÁRIO DOS RESULTADOS

O sumário dos resultados das respostas máximas (3º minuto de exercício isométrico ou 4º minuto de estresse mental) comparando o grupo NUEAA com o grupo UEAA estão descritos abaixo:

	Exercício Isométrico		Estresse Mental	
	NUEAA	UEAA	NUEAA	UEAA
FC	↑	↑ ↑	↑	↑ ↑
PAS	↑	↑	↑	↑
PAD	↑	↑	↑	↑
PAM	↑	↑ ↑	↑	↑
ANSM	↑	↑	↑	↑ ↑
ANSM/100	↑	↑	↑	↑
FSA	↑	↑	↑ ↑	↑
CVA	↑	↑	↑ ↑	→

FC, Frequência Cardíaca; PAS, Pressão Arterial Sistólica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; PAM, Pressão Arterial Média; ANSM, Atividade Nervosa Simpática Muscular; ANSM/100, Atividade Nervosa Simpática Muscular corrigida por 100 batimentos; FSA, Fluxo Sanguíneo do Antebraço; CVA, Condutância Vascular do Antebraço; NUEAA, Não Usuário de Esteroides Androgênicos Anabolizantes; UEAA, Usuário de Esteroides Androgênicos Anabolizantes.

5 Discussão

Nesse estudo, foi possível demonstrar pela primeira vez os mecanismos reflexos, tanto de ativação nervosa simpática eferente, aferentes ou ambas, que estão envolvidas na disfunção vasodilatadora muscular de indivíduos jovens praticantes de musculação, com e sem o uso de EAA.

Em estudos anteriores, foi demonstrado que em indivíduos jovens, usuários de EAA, apresentavam níveis elevados de atividade nervosa simpática muscular, com forte associação ao aumento da pressão arterial média em condição de repouso.²¹ De fato, no presente estudo foi possível dar fidedignidade aos resultados anteriores, haja vista que o grupo de UEAA apresentava também um aumento expressivo da ANS na situação pré-intervenção (exercício isométrico ou estresse mental), em comparação àqueles que não administravam esteroides anabolizantes.

Por outro lado, observou-se nesse estudo citado acima que os UEAA cursavam com redução da vasodilatação muscular periférica em condições de repouso, comparado aos não usuários de EAA.²¹ Essas questões, suscitaram uma investigação mais ampla, com o objetivo de se entender quais vias de ativação nervosa simpática estariam afetadas com o uso de substâncias análogas à testosterona, em doses suprafisiológicas. Tendo como base os estudos clínico-experimentais que avaliavam a via reflexa de ativação de mecano/metaboreceptores (exercício isométrico à 30% da CVM), em patologias cardiovasculares conhecidas, como na hipertensão arterial⁵³ ou na insuficiência cardíaca,⁵⁴ que são situações de doença que também cursam com disfunção vasodilatadora. Para isso, foi interessante pensar, de que forma essas vias estão alteradas. Por via aferente, com o bloqueio inicial da resposta parassimpática no núcleo do trato solitário liberando a ação plena do simpático para o coração e vasos periféricos (ação de mecano-metaboreceptores)⁵⁵ ou por ação direta dessas substâncias

influenciando a resposta simpática no comando central, em regiões de recaptação noradrenérgica ou serotoninérgica, como sugerido em estudos experimentais em animais.^{56, 57}

Foi demonstrado em humanos que o reflexo de controle neurovascular para musculatura periférica, tem por objetivo executar a contra regulação vascular, com a finalidade de aumentar o fluxo sanguíneo e promover o desenvolvimento de uma possível atividade muscular súbita. Se denomina a esse fenômeno, reflexo de “luta e fuga” que ocorre em situações fisiológicas de estresse físico ou mental.

Este é o primeiro estudo a avaliar a resposta aguda do controle neurovascular por meio de exercício isométrico (*handgrip*) e estresse mental (stroop color-word test) em homens jovens sob o abuso de EAA. As principais conclusões do nosso estudo são que, em comparação com os não usuários de EAA, os usuários de EAA apresentam uma ANSM exacerbada (disparos/min) e uma frequência cardíaca aumentada em repouso, como observado anteriormente em repouso.²¹ Além disso, esperava-se de forma fisiológica e integrativa, durante o exercício isométrico e estresse mental, um aumento da resposta vascular imediata, em ambos os experimentos. Para surpresa dos investigadores, não foi possível observar diferenças na resposta vasodilatadora muscular (pletismografia), entre os UEAA e os NUEAA, durante o exercício isométrico à 30% da CVM, mesmo que um pouco mais reduzida nos UEAA.

O EAA tem sido usado para aumentar a hipertrofia e a força muscular em atletas e praticantes de treinamento de resistência. Na verdade, o EAA combinado com o regime de treinamento físico apropriado, pode levar a um grande potencial de aprimoramento do desempenho físico em seres humanos. Neste contexto, muitos atletas em todo o mundo, autoadministram esse recurso ilícito. Várias alterações

fisiopatológicas e distúrbios clínicos pontuais, que ocorrem com o uso indiscriminado dessas substâncias, foram amplamente descritas nesta população.⁵ Por exemplo, o abuso de EAA está relacionado à doença cardiovascular levando ao aumento da pressão arterial, dislipidemia, disfunção endotelial,^{21, 58} hipertrofia cardíaca³¹ e casos descritos de morte cardíaca súbita.³²

Além disso, doses elevadas de EAA, permeiam uma facilitação de passagem através da barreira hematoencefálica, onde se ligam à regiões específicas, como os receptores do tipo A (GABAA) do ácido γ -aminobutírico.⁵⁹ EAA modificam a transmissão GABAérgica em circuitos neurais que desempenham um papel crucial na expressão comportamental de agressão.⁶⁰

Não se sabia se essas alterações neurovasculares poderiam se perpetuar durante algum estresse, como exercício ou estresse mental. Nesse estudo, observou-se que durante os dois experimentos, os usuários de EAA exibiram MSNA exacerbado em disparos/min, mas, com uma tendência para elevação da MSNA quando corrigido por 100 batimentos/min. Curiosamente, o prejuízo de vasodilatação no grupo de usuários de EAA foi mais pronunciada durante o estresse mental do que durante o exercício isométrico. Existem hipóteses potenciais que poderiam explicar esse resultado. Provavelmente, os usuários de EAA apresentam resposta de mecanorreceptores e metaboreceptores preservados durante o exercício isométrico, momento de estimulação das fibras aferentes do grupo III e IV. Esta resposta preservada pode estar associada ao treinamento físico específico realizado pelos participantes (treinamento de exercícios resistidos).

Por outro lado, durante o estresse mental, os usuários de EAA podem ter apresentado estímulo adicional no sistema simpático-adreno-medular, o que por sua vez,

aumenta a liberação de catecolaminas. Na verdade, os usuários de EAA mostraram ANSM mais intensificada do que os não usuários de EAA, demonstrando o efeito exacerbado do estresse mental no sistema simpático-adreno-medular neste grupo. Além disso, as reações ao estresse também podem estimular parâmetros psicológicos, como o estado de ansiedade e agressão.⁵² Em estudo experimental, ratos Sprague-Dawley tratados com nandrolona (20 mg/semana durante 4 semanas) apresentaram níveis aumentados de agressão em relação aos controles.⁶¹ Além disso, o comportamento de ansiedade também está associado ao abuso de EAA em estudos experimentais, via ativação dos receptores androgênicos centrais e, mediado pelo receptor GABAA.⁶⁰ Todas essas alterações psicológicas e fisiológicas podem ter um papel no aumento da atividade nervosa simpática, adicional, nos usuários de EAA. Curiosamente, no presente estudo, o aumento progressivo da atividade nervosa simpática durante o estresse mental foi acompanhado de vasodilatação piorada nos participantes sob abuso de EAA. Dessa forma, os resultados obtidos nesse estudo, podem sugerir que doses supra fisiológicas de EAA em humanos, pode modular os mecanismos psicológicos decorrente da exacerbação da resposta nervosa simpática diretamente no sistema nervoso central e, alterar a resposta do controle neurovascular periférico. Estudos adicionais, no entanto, serão necessários para melhor esclarecimento dessa questão.

A resposta cardíaca e hemodinâmica também foi avaliada no presente estudo. observou-se que a resposta cronotrópica cardíaca, durante o exercício isométrico, estava aumentada em usuários de EAA durante os 3 minutos do protocolo, enquanto que durante o estresse mental a resposta de aumento da frequência cardíaca foi maior em UEAA, no repouso e, no 3º e 4º minutos finais de estresse mental. A resposta cardíaca cronotrópica exacerbada pode ser explicada pelo desequilíbrio autonômico observado

nos usuários de EAA, como evidenciado pelo aumento da atividade simpática²¹ e pela reativação vagal prejudicada pós esforço.³⁹ Ao contrário da resposta cardíaca, a resposta da pressão arterial (sistólica, diastólica e média) foi semelhante entre os grupos durante os dois experimentos. Este foi um resultado inesperado, haja vista que a pressão arterial se mostrou elevada em UEAA em repouso e, poderia manter-se exacerbada durante as manobras fisiológicas. Na verdade, somente durante o estresse mental, o grupo de usuários de EAA mostrou uma tendência a aumentar a pressão arterial sistólica. Uma possível explicação, seria que em UEAA ocorra uma "falha" relativa no metaborreflexo, minimizando o aumento de pressão arterial durante o pico do estresse (físico ou mental). A ativação isolada do metaborreflexo é responsável pela manutenção da pressão arterial e regulação da resistência vascular periférica durante o exercício físico, com o objetivo de manter o fluxo sanguíneo. Nesse estudo, não foi possível realizar manobras específicas de ativação isolada de metaborreceptores⁶² para responder esse questionamento fisiológico. Os mecanismos que podem estar envolvidos nesta resposta estão fora do espectro do presente estudo e este tópico precisa ser abordado no futuro.

5.1 Limitações do estudo

Nós reconhecemos limitações em nosso estudo. O presente trabalho apenas estudou homens jovens e os resultados devem ser interpretados com cautela em indivíduos mais velho e mulheres. Realizamos os testes de exercício isométrico e estresse mental, no entanto não conhecemos a resposta autonômica e hemodinâmica em outras situações de estresse, como por exemplo o teste de estresse do gelo.

Em conclusão, durante a ativação mecano/metaborreflexa muscular (exercício isométrico) os usuários de EAA apresentaram respostas normais de aumento da ANSM e de fluxo sanguíneo muscular e, essas respostas foram semelhantes comparado aos indivíduos não usuários de EAA. Por outro lado, durante o estresse mental, os usuários de EAA responderam com aumento expressivo da atividade nervosa simpática para a musculatura periférica e, mostraram um prejuízo significativo da vasodilatação muscular. Portanto, a via de ativação direta do comando central (sistema nervoso central) parece ser, pelo menos em parte, a via primordial responsável pela disfunção vasodilatadora e pelas alterações anormais do controle neurovascular, em situações cotidianas de estresse, de usuários de EAA.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
.....
BAIRRO: CIDADE:
.....
CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA.

Avaliação da Resposta Neurovascular durante o estresse mental e exercício físico isométrico em indivíduos usuários de esteroides androgênicos anabolizantes.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves

CARGO/FUNÇÃO: Médico-assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM-SP: **59132**

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício – InCor.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

responsável_____ Rubrica do sujeito de pesquisa ou

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Convite para participação voluntária e objetivos deste estudo;

O presente estudo tem por objetivo compreender as alterações fisiopatológicas sobre o coração e sobre os vasos sanguíneos que possam explicar as mudanças observadas em estudo em que a autoadministração de anabolizantes aumenta a atividade do nervo simpático (componente do sistema nervoso central), que por sua vez reflete em redução da quantidade de sangue ofertada para os músculos periféricos (fluxo sanguíneo muscular) e aumenta a pressão arterial. Dessa forma, para que possamos entender melhor o comportamento da atividade simpática em situação de estresse do sistema, utilizaremos duas metodologias experimentais não invasivas. A primeira é o teste de cor-palavra (*Stroop Color Word Test*) e a segunda metodologia é o teste de apreensão de mão isométrico (*Handgrip Test*). Estas metodologias criaram uma situação de estresse mental e estresse físico, respectivamente, onde observaremos a resposta reflexa da atividade simpática. Essa pesquisa clínica, pretende fornecer informações relevantes para saúde preventiva e social com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e para a comunidade médica e esportiva. Dessa forma, será importante verificar esses possíveis mecanismos neurovasculares para o entendimento e à intervenção clínica futura. Para iniciarmos esta pesquisa, estamos selecionando voluntários que realizam musculação, estão ou não auto-administrando esteróides anabolizantes, com idade entre 20 e 40 anos.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, seus propósitos e identificar os que forem experimentais e não rotineiros;

Coleta de urina; será coletada 01 amostra de sua urina que detectará se há níveis elevados e, confirmará que o senhor fez uso esteróides anabólicos. A amostra será identificada com um número e será enviado e identificado por esse número, esse procedimento garantirá o sigilo dos resultados encontrados; **Microneurografia;** Serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna, uma subcutânea como referência elétrica (terra) e outra que será impactada na parte mais superficial do nervo que vai para o músculo, próximo a pele, a fim de captarmos esse sinal do nervo e sabermos a quantidade de disparos (atividade) do seu nervo da perna; **Eletrocardiografia;** A frequência cardíaca (número de vezes que o coração bate por minuto) será avaliado pelo eletrocardiograma por meio de eletrodos colocados no peito; **Pressão arterial;** A pressão arterial será aferida por um aparelho que não dói, que ficará em contato com o dedo durante o exame. **Pletismografia;** serão colocados dois manguitos, um no braço e um no punho, para medição da quantidade de sangue que vai passar pelo braço durante o exame. **Teste cor-palavra;** Nesta avaliação será colocada uma folha de papel com uma série de nomes de cores escritas, em cores de tinta diferentes da cor especificada. Logo, os indivíduos serão orientados a dizer em bom tom de voz a cor da tinta e não ler a palavra em si durante 4 minutos. **Teste de preensão de mãos;** Esta manobra é realizada com um aparelho que mede a força de preensão das mãos, conhecido como dinamômetro. Para cada voluntário, calcularemos sua força máxima através do valor médio de três tentativas (contrações voluntárias máximas) com um

intervalo de 1 minuto entre as tentativas. Em seguida calcularemos o valor que corresponde a 30% da força máxima atingida pela mediana das três tentativas. Durante a coleta dos dados, este exercício deverá ser feito com a mão dominante e com o movimento isométrico da mesma durante 3 minutos.

responsável_____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos;

Coleta de urina; não lhe trará desconforto e risco e os resultados obtidos serão sigilosos e identificados com numeração de conhecimento específico do pesquisador, caso seja necessária confirmação. **Microneurografia;** Durante a colocação das agulhinhas na sua perna, você poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e dedos do pé, e leve dor no local da agulha, após a localização do nervo, o senhor não sentirá mais nenhum desconforto, será somente captado o sinal do nervo em seguida. Durante o exame a perna de realização da microneurografia ficará sobre um suporte especial, confortável, fixado na cama no sentido de evitar movimentos da perna. Após o exame você poderá sentir leve dor ou um leve choque ao tocar no local onde foi colocada a agulha ou até um pouco de fraqueza muscular na perna durante as primeiras semanas após o exame, essas sensações raramente ocorrem (1 a cada 600 casos), e há raros relatos de que podem durar por um período de até 2 a 3 meses, no entanto, o médico supervisor poderá lhe medicar com analgésicos e mielinizantes do nervo para evitar essa sensação. **Eletrocardiografia;** Não há riscos. **Pressão arterial;** não há riscos. **Pletismografia;** não há riscos, mas poderá haver formigamento passageiro na mão durante a oclusão com o manguito. **Teste cor-palavra;** não há riscos. **Teste de preensão de mãos;** não há riscos.

4 – Benefícios para o participante;

Não há benefícios imediato aos sujeitos da pesquisa, porém serão informados do seu estado de saúde e receberam orientações quanto as possíveis repercussões da utilização ou não de esteroides anabólicos, baseados em todas as informações clínicas, laboratoriais e analíticas, que os mesmos terão acesso, de acordo com o capítulo III. item 3. p da resolução 196/96 (MS).

5 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

A avaliação laboratorial (dosagem de componentes do sangue e de substâncias) poderá identificar precocemente alterações no controle do metabolismo, provenientes do uso excessivo

de hormônios masculino no sangue (esteroides androgênicos anabólicos) e preveni-lo de problemas futuros na sua saúde.

responsável_____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou

Rubrica do pesquisador_____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

6 – Garantia de acesso;

Em qualquer etapa do estudo, o senhor terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Éneas de Carvalho Aguiar, 44 – Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração, HC-FMUSP – Telefones: 2661-5043/5099 (comercial). Se o senhor tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

7 – Deverá ser explicada a garantia de liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento;

É garantida a liberdade de retirada de seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

8 – Direito de confidencialidade;

Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

9 – Direito de atualização dos resultados parciais da pesquisa;

O voluntário terá o direito de ser informado e atualizado sobre os resultados parciais desta pesquisa, quando o estudo estiver em aberto, e/ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

10 – Custos com despesas e compensações;

Não há ressarcimento financeiro para o voluntário caso haja despesas pessoais. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Porém, garantimos disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

11 – Informar o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

O pesquisador desse estudo se compromete em utilizar os dados e o material coletado, incluindo material biológico, somente para fins de pesquisa, podendo haver estudos futuros, que só serão realizados com prévia aprovação da CAPPesq.

responsável_____ Rubrica do sujeito de pesquisa ou

Rubrica do pesquisador_____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Há necessidade de consultá-lo para autorizar o uso deste material doado em outras pesquisas científicas?

(....) SIM. Eu quero ser consultado para autorizar a cada pesquisa futura na qual será utilizado com o meu material.

(....) NÃO. Eu dispenso a autorização futura para cada pesquisa e estou informado(a) que a Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq) irá examinar a nova pesquisa e decidir sobre a utilização ou não do material que eu estou doando.

Deve-se especificar ainda que o tempo de armazenamento do material será autorizado pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (CAPPesq).

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo, **"Avaliação da resposta neurovascular durante o estresse mental e exercício físico isométrico em indivíduos usuários de esteroides androgênicos anabolizantes."**

Eu discuti com o sr. Rafael Armani Porello, e com a Dra. Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o

mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

responsável_____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou

pesquisador_____

Rubrica do

7 Referência Bibliográfica

- 1.Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154:502-21.
- 2.Gerlinger-Romero F, Caperuto ÉC, Maia AF, Guimarães-Ferreira L. Bases moleculares das ações da testosterona, hormônio do crescimento e IGF-1 sobre a hipertrofia muscular esquelética e respostas ao treinamento de força. *Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte*. 2014;12.
- 3.Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol*. 2008;154:522-8.
- 4.Aires MM. Gônadas *in* Fisiologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 1051-76.
- 5.Pope HG, Jr., Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35:341-75.
- 6.Cunha TS, Cunha NS, Moura MJCS, Marcondes FK. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2004;40:165-79.
- 7.Kanayama G, Pope HG, Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol*. 2017.

- 8.Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5108-17.
- 9.Dos Santos MR, Sayegh AL, Bacurau AV, Arap MA, Brum PC, Pereira RM, et al. Effect of Exercise Training and Testosterone Replacement on Skeletal Muscle Wasting in Patients With Heart Failure With Testosterone Deficiency. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:575-86.
- 10.Piacentino D, Kotzalidis GD, Del Casale A, Aromatario MR, Pomara C, Girardi P, et al. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2015;13:101-21.
- 11.Carmo EC, Fernandes TM, Oliveira EM. Esteróides anabolizantes: do atleta ao cardiopata. *Journal of Physical Education.* 2012;23:307-18.
- 12.Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24:383-98.
- 13.Krug O, Thomas A, Walpurgis K, Piper T, Sigmund G, Schanzer W, et al. Identification of black market products and potential doping agents in Germany 2010-2013. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:1303-11.

14. Brennan BP, Kanayama G, Pope HG, Jr. Performance-enhancing drugs on the web: a growing public-health issue. *Am J Addict.* 2013;22:158-61.
15. Rahnema CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology.* 2015;3:150-5.
16. Laranjeira R, Madruga C, Pinsky I, Caetano R, Mitsuhiro S. II levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD)-2012. *São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), UNIFESP.* 2014.
17. Andrade AG, Duarte Pdo C, Barroso LP, Nishimura R, Alberghini DG, Oliveira LG. Use of alcohol and other drugs among Brazilian college students: effects of gender and age. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34:294-305.
18. Abrahin OSC, Souza NSF, Sousa ECd, Moreira JKR, Nascimento VCd. Prevalência do uso e conhecimento de esteroides anabolizantes androgênicos por estudantes e professores de educação física que atuam em academias de ginástica. *Rev bras med esporte.* 2013;19:27-30.
19. Abrahin OS, Sousa EC, Santos AM. Prevalence of the use of anabolic-androgenic steroids in Brazil: a systematic review. *Subst Use Misuse.* 2014;49:1156-62.
20. Kuhn CM. Anabolic steroids. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:411-34.

- 21.Alves MJ, Dos Santos MR, Dias RG, Akiho CA, Laterza MC, Rondon MU, et al. Abnormal neurovascular control in anabolic androgenic steroids users. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:865-71.
- 22.Rasmussen JJ, Selmer C, Ostergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F, et al. Former Abusers of Anabolic Androgenic Steroids Exhibit Decreased Testosterone Levels and Hypogonadal Symptoms Years after Cessation: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016;11:e0161208.
- 23.Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8:440-56.
- 24.Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335:1-7.
- 25.Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101:1271-9.
- 26.Nieschlag E, Vorona E. Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:R47-58.

27. Buckman JF, Farris SG, Yusko DA. A national study of substance use behaviors among NCAA male athletes who use banned performance enhancing substances. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131:50-5.
28. Kanayama G, Cohane GH, Weiss RD, Pope HG. Past anabolic-androgenic steroid use among men admitted for substance abuse treatment: an underrecognized problem? *J Clin Psychiatry.* 2003;64:156-60.
29. Maior AS, Menezes P, Pedrosa RC, Carvalho DP, Soares PP, Nascimento JH. Abnormal cardiac repolarization in anabolic androgenic steroid users carrying out submaximal exercise testing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37:1129-33.
30. Sculthorpe N, Grace F, Jones P, Davies B. Evidence of altered cardiac electrophysiology following prolonged androgenic anabolic steroid use. *Cardiovasc Toxicol.* 2010;10:239-43.
31. Far HR, Agren G, Thiblin I. Cardiac hypertrophy in deceased users of anabolic androgenic steroids: an investigation of autopsy findings. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21:312-6.
32. Montisci M, El Mazloum R, Cecchetto G, Terranova C, Ferrara SD, Thiene G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int.* 2012;217:e13-8.

33. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation*. 2017;135:1991-2002.
34. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H3575-83.
35. Angell PJ, Ismail TF, Jabbour A, Smith G, Dahl A, Wage R, et al. Ventricular structure, function, and focal fibrosis in anabolic steroid users: a CMR study. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114:921-8.
36. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8:55-62.
37. Pereira-Junior PP, Chaves EA, Costa ESRH, Masuda MO, de Carvalho AC, Nascimento JH. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96:487-94.
38. Maior AS, Carvalho AR, Marques-Neto SR, Menezes P, Soares PP, Nascimento JH. Cardiac autonomic dysfunction in anabolic steroid users. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23:548-55.

- 39.dos Santos MR, Dias RG, Laterza MC, Rondon MU, Braga AM, de Moraes Moreau RL, et al. Impaired post exercise heart rate recovery in anabolic steroid users. *Int J Sports Med.* 2013;34:931-5.
- 40.Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-7.
- 41.Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135:302-7.
- 42.dos Santos MR, Porello RA, Sayegh AL, Hong V, Toschi-Dias E, Bortolotto LA, et al. Impaired Baroreflex Sensitivity in Anabolic Steroid Users. *The FASEB Journal.* 2012;26:684.27-.27.
- 43.Lane HA, Grace F, Smith JC, Morris K, Cockcroft J, Scanlon MF, et al. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. *Eur J Clin Invest.* 2006;36:483-8.
- 44.Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, Da Silveira AD, Padilha MC, De Aquino Neto FR, et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:195-201.

45. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res.* 1985;57:461-9.
46. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol (1985).* 1990;69:407-18.
47. Dampney RA, Horiuchi J, McDowall LM. Hypothalamic mechanisms coordinating cardiorespiratory function during exercise and defensive behaviour. *Auton Neurosci.* 2008;142:3-10.
48. van de Kerkhof DH, de Boer D, Thijssen JH, Maes RA. Evaluation of testosterone/epitestosterone ratio influential factors as determined in doping analysis. *J Anal Toxicol.* 2000;24:102-15.
49. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev.* 1979;59:919-57.
50. Casey DP, Curry TB, Joyner MJ. Measuring muscle blood flow: a key link between systemic and regional metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:580-6.
51. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Frazzatto E, Alves MJ, et al. Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow

responses to mental stress and handgrip in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98:787-94.

52.Tulen JH, Moleman P, van Steenis HG, Boomsma F. Characterization of stress reactions to the Stroop Color Word Test. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;32:9-15.

53.Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1298-306.

54.Alves MJ, Rondon MU, Santos AC, Dias RG, Barretto AC, Krieger EM, et al. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. *Clin Auton Res*. 2007;17:364-9.

55.Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the baroreceptors. *Int Rev Physiol*. 1982;26:119-46.

56.Grimes JM, Melloni RH, Jr. Serotonin-1B receptor activity and expression modulate the aggression-stimulating effects of adolescent anabolic steroid exposure in hamsters. *Behav Neurosci*. 2005;119:1184-94.

57.Zotti M, Tucci P, Colaianna M, Morgese MG, Mhillaj E, Schiavone S, et al. Chronic nandrolone administration induces dysfunction of the reward pathway in rats. *Steroids*. 2014;79:7-13.

58.Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 2010;106:893-901.

59.Henderson LP, Penatti CA, Jones BL, Yang P, Clark AS. Anabolic androgenic steroids and forebrain GABAergic transmission. *Neuroscience*. 2006;138:793-9.

60.Busardo FP, Frati P, Sanzo MD, Napoletano S, Pinchi E, Zaami S, et al. The impact of nandrolone decanoate on the central nervous system. *Curr Neuroparmacol*. 2015;13:122-31.

61.Long SF, Wilson MC, Sufka KJ, Davis WM. The effects of cocaine and nandrolone co-administration on aggression in male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996;20:839-56.

62.Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19:951-7.