

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**ALTERAÇÕES DE MARCADORES ATEROTROMBÓTICOS
EM ATLETAS USUÁRIOS DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES**

CÁTIA BOEIRA SEVERO

ORIENTADOR: RICARDO STEIN

Dissertação de Mestrado apresentada no programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, junho de 2005

**Aos meus pais Enio e Mavis Marieta,
merecedores do meu carinho, admiração e
imensa gratidão.**

**Ao meu filho Pietro, maior presente
da minha vida.**

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ricardo Stein, cardiologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter acreditado como eu na finalização deste estudo, por me auxiliar nas horas de maior dificuldade e por ter abraçado comigo esta causa.

Ao Dr. Jorge Pinto Ribeiro, cardiologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por ter acreditado em mim , pela compreensão, pelo incentivo e por ter me recebido no início deste trabalho.

Ã Dra. Nadine Clausel, cardiologista e coordenadora do pós- graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por acreditar no meu trabalho, pela compreensão e por oportunizar a realização de minha pós-graduação nessa Universidade.

À Dra Eneida Rejane Rabelo da Silva, enfermeira do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por me auxiliar na execução desse estudo.

Ã Dra. Alice Beling, cardiologista do Hospital Moinhos de Vento, por ajudar na execução deste trabalho.

Ao Dr. Eduardo Henrique De Rose, membro do COI, pelas informações preciosas e contatos que auxiliaram na execução do projeto.

Ao Professor Francisco Radler de Aquino Neto, coordenador do Laboratório de Apoio ao Desenvolvimento Tecnológico (LADETEC) do Rio de Janeiro, pela realização dos amostras do estudo.

Ã Sirlei Reis, secretária do pós-graduação em Cardiologia, pela disponibilidade, pela competência, pelo incentivo, pelo carinho e pela atenção comigo ao longo do meu período no pós-graduação.

Ao acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS Anderson Donelli, incansável na finalização desta pesquisa.

À estatística Daniela Benzano, pela colaboração na análise estatística do estudo.

Ao educador físico Artur Kautzmann, pelo auxílio na seleção dos controles da pesquisa.

À equipe do laboratório de radioimunoensaio, em especial à funcionária Rosana Scalco.

A todos os atletas que participaram do trabalhoso experimento.

SUMÁRIO

1. Revisão da Literatura	06
2. Artigo em Português	41
Resumo	42
Introdução	44
Métodos	46
Resultados	50
Discussão	52
Conclusão	60
Referências	61
Tabelas	65
Termo Consentimento Informado	69
Protocolo	72
3. Artigo em Inglês	73
Summary	74
Introduction	76
Methods	78
Results	82
Discussion	84
Conclusion	92
References	93
Tables	97

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

Esteróides Anabolizantes

A testosterona e seus derivados vêm sendo usados como substâncias terapêuticas para uma série de condições clínicas como impotência, depressão, criptorquidia, grandes cirurgias e queimaduras desde 1932 ¹. Alguns anos mais tarde começaram a ser descritos estudos sobre a melhora do desempenho atlético em soldados durante a II Guerra Mundial. No Campeonato Mundial de Levantamento de Peso, realizado em Viena (1954), o uso de EA começou a ser percebido como auxílio ergogênico ².

Nas Olimpíadas de 1964, é fato que diversos atletas de diferentes nações faziam uso de EA de forma muito liberal. Para se ter uma idéia da dimensão deste fenômeno, durante o *Olympic Training* (EUA/1968), uma competição de levantadores de peso, 100% dos atletas participantes utilizavam algum tipo de substância anabolizante. Conforme o exemplo da década de sessenta evidencia, o uso de EA proliferou nas competições internacionais, tomando proporções epidêmicas. No entanto, somente nas Olimpíadas de Montreal (Canadá/1976), tais substâncias foram formalmente proibidas, sendo consideradas *Doping*. Cabe salientar que mesmo com a ação intensa do Comitê Olímpico Internacional (COI), assim como de diferentes organismos controladores de *Doping* ao redor do globo, coibir essa prática anti-desportiva não tem sido tarefa fácil. Nas três últimas décadas observou-se uma verdadeira proliferação na indústria dos EA. Desportistas de diferentes modalidades competitivas lançam mão deste recurso ilícito com o objetivo de melhora performance. Sendo assim, é descrito que o consumo de EA tem sido estimado em torno de 80% entre atletas de levantamento de peso e fisiculturistas e 50% nos atletas em geral. O uso destas

substâncias também tem crescido entre os adolescentes que participam de competições esportivas ou que freqüentam centros físicos/academias.

Muitos dos efeitos tóxicos dos EA podem ser atribuídos à dosagem e técnicas de administração ³. Em 1984, Burkett e Falduto ⁴ descreveram que a dose usada por levantadores de peso excede entre 10 e 100 vezes a dose terapêutica normal destas substâncias. Os autores citam que em um grupo de 24 levantadores de peso a dose mais baixa utilizada foi 350% maior do que a dose terapêutica usual. Outros autores descrevem doses de até 1000 vezes a dose terapêutica ^{2,5}.

O uso não medicamentoso dos EA tem sido associado à morte súbita, infarto do miocárdio, alterações dos lipídios séricos e hipertrofia miocárdica em humanos. Estudos experimentais em animais, que foram correlacionados com achados em humanos, sugerem evidências de que existam pelo menos quatro modelos hipotéticos de efeitos adversos cardiovasculares induzidos por EA: 1) modelo aterogênico envolvendo o efeito dos EA sobre o perfil lipídico; 2) modelo envolvendo o efeito dos EA sobre os fatores de coagulação e plaquetários; 3) modelo de associação dos EA com vasoespasmo por ação sobre o sistema vascular e interação com o óxido nítrico e 4) modelo de ação direta por dano individual na célula miocárdica ³.

Ensaio clínicos e relatos de caso têm evidenciado a relação entre o uso de EA e infarto do miocárdio. Os atletas de força consumindo EA têm um risco aumentado de aterosclerose em função das alterações no perfil lipídico, por aumento nas concentrações de LDL colesterol e diminuição do HDL colesterol. O aumento do risco ocorre por depósito de placas de colesterol na parede dos vasos, associado ao aumento da agregação plaquetária e provável disfunção endotelial. Tanto a alteração do perfil lipídico e da coagulação quanto a disfunção endotelial podem levar a um

risco aumentado de espasmo coronariano ¹.

Os efeitos fisiopatológicos dos androgênios na estrutura e função arterial são pouco estudados na literatura internacional. Alguns trabalhos buscam evidências sobre seu efeito pró-aterogênico ⁶. Alguns casos de infarto do miocárdio foram descritos em atletas em uso de EA, sem evidência de aterosclerose ou trombose. Uma possível explicação para estes achados relaciona-se ao processo de infarto do miocárdio que ocorre por possível alteração endotelial coronariana. O óxido nítrico (ON) age como um fator de relaxamento das artérias coronárias por ação na guanilil ciclase, fato esse que aumenta a produção de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc). A produção de GMPc leva ao relaxamento da musculatura vascular lisa. A administração de nandrolona em coelhos resultou em redução do relaxamento da aorta torácica, possivelmente por inibição da guanilil ciclase. A auto administração de nandrolona em homens resultou em efeitos semelhantes, onde há inibição da resposta vasodilatadora à metacolina e ao nitroprussiato de sódio na artéria braquial. Os efeitos adversos dos EA sobre as concentrações de lipoproteínas também podem levar ao vasoespasmo, provavelmente por oxidação do LDL colesterol pelas células endoteliais arteriais. A oxidação do LDL tem sido vista como um inibidor do relaxamento vascular endotélio-dependente. Tal quadro se manifesta através de uma resposta vasoconstritora coronariana para acetilcolina endotélio-dependente, na ausência de achados morfológicos clássicos de aterosclerose. Esta anormalidade pode decorrer da redução do ON. Alternativamente, a resposta vasoconstritora pode ser mediada pelo aumento na liberação de endotelina, reconhecendo que estes peptídeos produzidos potencializam a vasoconstrição coronariana, os quais podem, por sua vez, causar isquemia miocárdica em modelos animais ⁷.

FUNÇÃO ENDOTELIAL

Há pelo menos duas décadas a literatura tem enriquecido no que diz respeito ao papel do endotélio na patogênese da aterosclerose e suas complicações. O endotélio vascular é um órgão com atividade parácrina, endócrina e autócrina indispensável na regulação e manutenção do tônus e homeostasia vascular ⁸. Longe de ser somente uma barreira para prevenir o extravasamento de sangue da circulação para dentro da parede do vaso, o endotélio é um sistema orgânico metabolicamente ativo que mantém a homeostasia vascular por a) modular o tônus vascular, b) regular o transporte de solutos do interior das células para a parede do vaso, local de crescimento celular e depósito matricial extracelular, c) proteger o vaso de potenciais lesões conseqüentes de substâncias e células circulantes no sangue, e d) servir como regulador hemostático e inflamatório, além de promover uma resposta reparativa no local da lesão ^{9,10}.

As alterações na fisiologia do endotélio, conhecida como disfunção endotelial e o envolvimento da progressão plaquetária representam a chave para o entendimento dos mecanismos básicos da aterosclerose e suas complicações ^{7,11}.

A disfunção endotelial é caracterizada pela redução da biodisponibilidade de vasodilatadores, em particular do óxido nítrico (NO). No entanto, fatores contráteis derivados do endotélio encontram-se aumentados ¹². Há evidências de que a endotelina se faz presente ao longo de todo o desenvolvimento do processo aterosclerótico, desde suas fases iniciais até a ocorrência de suas manifestações clínicas mais graves.

A endotelina foi identificada e descrita por Yanagisawa e colaboradores em 1988, tratando-se de um peptídeo constituído por 21 aminoácidos e apresentando três

isoformas : endotelina 1 (ET-1), endotelina 2 (ET-2) e endotelina 3 (ET-3) ¹³. A endotelina é produzida a partir de uma molécula maior chamada pré-proendotelina, que sofre a ação de uma endopeptidase, dando origem a um precursor chamado “grande endotelina”. Este precursor será então convertido na forma final pela enzima conversora da endotelina, a qual, através de um processo proteolítico, produz potente vasoconstrição sistêmica, renal e coronariana. Tudo ocorrendo pelo acúmulo na concentração de receptores específicos na musculatura lisa dos vasos. Além de promover a vasoconstrição, a ET-1 faz proliferar as células musculares lisas e recruta e ativa os monócitos e macrófagos ¹⁴. A vasoconstrição, a proliferação celular e o aumento da atividade inflamatória contribuem para o desenvolvimento do processo aterosclerótico ao longo de todas as suas fases. A endotelina está presente no plasma normal e sua circulação e concentração tecidual é elevada na doença cardiovascular associada à disfunção endotelial e ao espasmo coronariano. Em conjunto com as propriedades vasoconstritoras, a endotelina tem propriedades “in vitro”, sugerindo que ela talvez seja um fator de crescimento. Estudos demonstram concentrações plasmáticas elevadas em humanos com aterosclerose ¹⁵.

Além de produzir endotelina, o endotélio é responsável pela síntese de fatores vasodilatadores, sendo o ON um dos fatores relaxantes derivados do endotélio de maior importância ¹⁶. O ON é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela enzima óxido nítrico sintetase (ONS). A ONS requer um co-fator, o tetra-hidro-biopterino, o qual parece facilitar a produção de ON ¹⁷. O ON inibe a ativação plaquetária e leucocitária e mantém a vasculatura lisa em estado não proliferativo.

O óxido nítrico é um gás solúvel continuamente sintetizado pelo endotélio. É uma substância com propriedades biológicas capazes de manter a homeostasia

vascular, incluindo a modulação do tônus dilatador vascular, a regulação do crescimento celular focal e a proteção dos vasos de lesões promovidas pelas células e plaquetas circulantes no sangue. Uma lista de condições, incluindo àquelas comumente associadas com fatores de risco para aterosclerose, como hipertensão e hipercolesterolemia são associadas com a diminuição da liberação de óxido nítrico dentro da parede arterial, seja pelo prejuízo na síntese ou pela excessiva degradação oxidativa. Como resultado, a parede do vaso nestas condições pode inflamar, sofrendo oxidação de lipoproteínas e proliferação da musculatura lisa, ocorrendo depósito e lise da matriz extracelular. Além disso, pode acumular material rico em lipídios, ativar plaquetas e formar trombos.

A diminuição do óxido nítrico bioativo pode causar constrição das artérias coronárias durante exercício ou estresse mental e contribuir para desencadear isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Adicionalmente, óxido nítrico bioativo pode facilitar a inflamação vascular que pode levar a oxidação de lipoproteínas e formação das células espumosas (*foam cell*), um precursor da aterosclerose plaquetária. Sabe-se que uma variedade de agonistas (acetilcolina, histamina, trombina, serotonina, ADP (adenosina difosfato), bradicinina, norepinefrina, substância P e isoproterenol) podem aumentar a síntese e a liberação de ON do endotélio. Substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio, como a bradicinina, podem estimular a liberação de ON por efeito autócrino e parácrino nos receptores B₂ de cinina endotelial¹⁸. O ON também regula a periferia celular dentro da parede do vaso. Isto se dá através da inibição da atividade dos fatores de crescimento liberados pelas células dentro da mesma e das plaquetas na superfície endotelial. O ON tem propriedades anti-inflamatórias por inibição da síntese e expressão de

citocinas e moléculas de adesão celular que atraem células inflamatórias para a superfície endotelial e facilitam sua entrada na parede dos vasos.

O fluxo pulsátil na circulação sistêmica é um fator produtor de ON. Esse fato é mais evidente nas artérias, onde a quantidade de ON produzido é maior do que nas veias. Assim sendo, quando há um aumento do fluxo pulsátil, a liberação de ON é mais acelerada. Na circulação coronária, o ON também desempenha um papel importante na adaptação do fluxo coronário que pode aumentar diversas vezes durante o exercício ¹⁹.

EXERCÍCIO E O ENDOTÉLIO

Inúmeras evidências sugerem que o ON seja importante para o controle hemodinâmico nas coronárias e na vasculatura periférica, bem como para a regulação metabólica durante o exercício. A variante da enzima óxido nítrico sintetase neuronal (nONS_μ) é expressa em humanos na musculatura esquelética. Somando-se a um potencial efeito modulador de fluxo sanguíneo, o ON do músculo esquelético regula também a sua contração e o seu metabolismo. Além disto, o ON desempenha um papel de captação de glicose durante o exercício, independentemente do fluxo sanguíneo. O treinamento aeróbico em indivíduos hábitos aumenta a biodisponibilidade de ON através de uma variedade de mecanismos, incluindo aumento da expressão e da atividade da ONS. As adaptações contribuem para o aumento da capacidade funcional e proteção cardiovascular, uma vez que o ON é um importante sinalizador mecânico durante o exercício.

Os mecanismos que controlam o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético durante o exercício são complexos e envolvem um controle neural, metabólico,

endotelial, miogênico, além de aspectos relacionados ao processo da relação fluxo-bomba muscular. A modulação do fluxo sanguíneo ocorre via efeitos na pressão de perfusão e no calibre de vasos de resistência. Este, por sua vez, representa um balanço entre a vasodilatação mediada diretamente pela produção de metabólitos do músculo em exercício e a ativação simpática via estimulação muscular por metabo e mecanorreceptores. O ON derivado do endotélio (NOS endotelial do tipo III) e o ON do músculo esquelético (NOS neuronal do tipo I) podem, entretanto, exercer um papel na combinação demanda/perfusão tecidual. Com base nesse binômio, Roberts e colaboradores ²⁰, demonstraram em ratos, que 45 minutos de exercício exaustivo aumentou tanto o ONS neuronal quanto o NOS endotelial. O estresse de cisalhamento, que é determinado pelo fluxo e pela viscosidade sanguínea, é um estimulador bem estabelecido para a elevação dos níveis de cálcio intra-endotelial e para a liberação de ON do endotélio vascular. O ON formado da reação da difusão das células internas do músculo liso vascular, onde o guanilato ciclase ativado produz o GMP cíclico (GMPc) a partir do GTP, leva à vasodilatação. Na verdade, a dilatação microvascular em resposta ao acúmulo de metabólitos vasodilatadores cria um gradiente de pressão, o qual estimula a dilatação fluxo-mediada da “artéria alimentadora” (*feed artery*). Esse processo ocorre por cisalhamento estresse-induzido liberado do ON endotelial. A dilatação ON-mediada pela “artéria alimentadora” permite aumentar o fluxo microvascular sem gerar redução na pressão de perfusão muscular.

O treinamento físico em indivíduos com risco cardiovascular elevado ou com doença estabelecida pode aumentar a biodisponibilidade do ON, representando um importante mecanismo de prevenção ²¹. Inúmeros estudos evidenciam que o exercício regular pode melhorar o perfil lipídico, a tolerância à glicose, reduzir o peso corporal,

diminuir os níveis pressóricos e, inclusive, impactar sobre fatores trombogênicos. No entanto, os benefícios do exercício sobre a mortalidade de pacientes com DAC não são somente dependentes de efeitos sobre os fatores de risco ^{22,23}. Ao longo dos anos afirma-se que o treinamento aeróbico é capaz de melhorar a perfusão miocárdica, mas que apresenta efeito limitado sobre o tamanho e a extensão das lesões ateroscleróticas ^{24,25}.

Mais recentemente tem se discutido os mecanismos pelos quais o exercício pode reduzir a progressão da aterosclerose e, conseqüentemente, diminuir o risco de eventos recorrentes. Nesse tópico, a melhora no tônus vascular e na função endotelial parecem ser a base do processo ^{23,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35}.

Haskell e colaboradores utilizaram a angiografia quantitativa para comparar a reatividade coronária vascular em corredores de grandes distâncias e em sedentários. Inicialmente, os autores não encontraram diferenças entre os grupos no diâmetro basal das coronárias epicárdicas. Entretanto, quando em uso de nitroglicerina sublingual, as artérias coronárias dos corredores mostraram-se 200% mais reativas a vasodilatação em comparação àquelas dos sedentários ²⁵.

No ensaio clínico conduzido por Hambrecht e colaboradores, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e fração de ejeção inferior a 40% (classe funcional NYHA II e III), a resposta endotelial também foi avaliada. Em um período de 6 meses, 20 pacientes foram randomizados em grupo treinado com exercício aeróbico (n=10) e grupo controle (n=10). Depois do programa de treinamento, o fluxo sangüíneo periférico foi verificado por ultrassonografia vascular da artéria femoral e angiografia quantitativa. Os autores avaliaram a função endotelial e a capacidade funcional. Como resultado encontraram um aumento do fluxo

sangüíneo periférico em resposta a ação da acetilcolina (60 μ g/min: 187% e 90 μ g/min: 203%) somente no grupo que realizou o programa de treinamento. Esta melhora ocorreu paralela ao aumento da capacidade funcional (\uparrow de 26% no VO₂ de pico), demonstrando a existência de uma associação entre capacidade aeróbica melhorada com aumento no fluxo sangüíneo periférico ($r = 0,64$; $p < 0,0005$)²⁹.

Higashi e colaboradores estudaram o fluxo sangüíneo do antebraço em pacientes com hipertensão grau I. Dez indivíduos participaram de programa de exercício físico regular e sete outros formaram o grupo controle. Depois de 12 semanas de treinamento a resposta do fluxo sangüíneo do antebraço estava aumentada significativamente no grupo treinamento. Houve também um aumento na liberação de ON Ach-estimulada. Esse estudo demonstrou melhora na vasodilatação endotélio-dependente mediada através do aumento do ON endotelial²⁶.

Com o objetivo de avaliar o efeito do exercício sobre a resposta vasodilatadora endotélio-dependente, foram arrolados 25 homens jovens, saudáveis e ativos, os quais foram comparados com homens sedentários da mesma faixa etária e sem doenças estabelecidas. Além do aumento clássico na aptidão aeróbica, foram observadas modificações sucessivas no diâmetro da artéria braquial, seja durante a hiperemia reativa, ou após o uso de nitroglicerina. Esses achados estiveram presentes independentemente de fatores de risco como tabagismo, fibrinogênio elevado, história familiar de coronariopatia, entre outros³⁶.

Tanaka e colaboradores, em um estudo longitudinal com 20 homens sedentários de meia-idade, demonstraram que o exercício aeróbico de 40-45 minutos por sessão, 4-6 vezes na semana, com intensidade entre 70-75% da frequência

cardíaca máxima, pode melhorar significativamente a complacência arterial. Esses efeitos foram independentes de mudanças na massa corporal, adiposidade, pressão arterial ou consumo máximo de O_2 ³². De Souza e colaboradores, em um estudo com 68 homens sedentários e corredores de fundo, com idades variadas (de 22 a 67), não encontraram declínio relativo à idade no fluxo sangüíneo do antebraço em resposta a Ach nos corredores ³³. Em um sub-estudo deste mesmo grupo, 13 homens de meia idade sedentários foram submetidos a 12 semanas de programa de corrida e caminhada (5-6 dias na semana; 40-45 minutos por sessão; 70-75% da FC máxima). O incremento do fluxo sangüíneo do antebraço mediado pela acetilcolina foi de 30% ($p < 0,01$), migrando para níveis similares ao de corredores de diferentes extratos etários.

Outro estudo demonstrou que o treinamento pode prevenir a disfunção endotelial relacionada à idade através da melhora na disponibilidade de ON e conseqüente prevenção do estresse oxidativo ³⁴. Essas evidências clínicas e epidemiológicas sugerem que o exercício possa prevenir ou atenuar o declínio na vasodilatação endotélio-dependente relacionado à idade.

Um experimento conduzido por um grupo de pesquisadores da Universidade de Leipzig (Alemanha), mostrou a eficácia do exercício em relação à disfunção endotelial em pacientes com DAC. Esse grupo de pesquisadores investigou o efeito de quatro semanas de exercício aeróbico na atenuação da vasoconstrição paradoxal em resposta a infusão de acetilcolina e a melhora na função endotelial de artérias coronárias ateroscleróticas. Esse ensaio clínico controlado arrolou 19 homens com idade inferior a 70 anos, todos com DAC estabelecida. Os pacientes somente eram incluídos no estudo se houvesse a indicação de revascularização por angioplastia

coronária transluminal percutânea devido à estenose crítica de artéria coronária, ou na presença de estenose não-crítica de outra artéria coronária com menor importância clínica, onde poderia ser realizada a avaliação da disfunção endotelial. Nove pacientes foram randomizados para treinamento e o programa foi realizado durante a hospitalização, sempre em bicicleta ergométrica, 6x/dia, durante 10 minutos cada sessão (total de 60 minutos por dia), com intensidade de 80% da frequência cardíaca de pico alcançada na cicloergoespirometria. De todos os vasos analisados, 74% eram da artéria coronária descendente anterior esquerda, 21% da circunflexa e apenas 5% da coronária direita não-dominante. Apenas no grupo treinamento a resposta vasoconstritora da artéria coronária, após a infusão de 0,72 µg/minuto e 7,2 µg/minuto de acetilcolina foi marcadamente atenuada (em 48% e 54%, respectivamente), fato este que não foi observado no grupo controle. Da mesma forma, após quatro semanas de treinamento, houve melhora no fluxo sanguíneo coronário, tendo sido observada uma resposta dose-dependente (aumento médio de 110%). Estes dados fornecem subsídios importantes para que se deduza que o exercício possa promover uma melhora perfusional em pacientes com aterosclerose coronária. Além disto, cabe salientar que os resultados supracitados foram alcançados após um período relativamente curto de treinamento e que além da melhora significativa na vasomotricidade coronária, houve um aumento significativo na capacidade funcional de 12%. No entanto, mesmo que as quatro semanas de treinamento intenso tenham atenuado significativamente a resposta vasoconstritora das artérias coronárias, a função normal não foi restabelecida, sugerindo que para se

pensar em reversão completa da disfunção endotelial destas artérias, possa ser necessário um período mais longo de treinamento.

Recentemente, o seguimento de seis meses do estudo supracitado foi apresentado por Gielen e colaboradores³⁷. Nesse experimento, os autores comparam os efeitos das quatro semanas de treinamento intra-hospitalar²⁸ com os seis meses de um programa de exercício domiciliar. Após a alta hospitalar, os pacientes do grupo treinamento foram instruídos a se engajar em um programa de exercício por seis meses. O mesmo constava de uma sessão de treinamento ao dia, 7 vezes/semana e com duração de 20 minutos cada sessão. Os pacientes também foram instruídos a se exercitar em 80% da frequência cardíaca alcançada no pico do esforço na cicloergoespirometria. Além disso, todos foram estimulados a participar de uma sessão por semana em grupo, dentro do ambiente do hospital.

Os resultados encontrados no grupo que treinou em seu domicílio por seis meses seguiu a mesma tendência daquele encontrado no treinamento realizado no hospital. No entanto, a magnitude do resultado obtido foi menor quando comparado ao alcançado durante as quatro semanas de treinamento hospitalar. A resposta vasoconstritora da artéria coronária após a infusão de 0,72 µg/minuto e 7,2 µg/minuto de acetilcolina foi marcadamente atenuada em 39% e 38%, se comparada com a melhora de 48% e 54%, respectivamente, encontrados durante o treinamento hospitalar. Além disso, após seis meses de treinamento domiciliar, a melhora do fluxo sanguíneo coronário representou um aumento médio de 33%, aumento este inferior aos 110% alcançados durante as quatro semanas de treinamento intra-hospitalar. O incremento na capacidade funcional segue o mesmo padrão, porém, restringe-se a

8% (a capacidade funcional aumentou em 12% após treinamento no período hospitalar). É digno de nota que embora tenha havido discreta melhora do fluxo sanguíneo coronário após seis meses de treinamento no domicílio, a resposta vasoconstritora à infusão de acetilcolina foi de menor magnitude do que a observada após o treinamento realizado ao longo das quatro semanas no hospital^{37,38}.

Frente a esses resultados, é importante salientar que: (1) o treinamento hospitalar foi totalmente supervisionado, enquanto o domiciliar não; (2) a duração semanal do treinamento hospitalar foi maior do que a do treinamento domiciliar (60 minutos/dia *versus* 20 minutos/dia - o montante total de tempo exercitado durante o treinamento hospitalar difere do tempo exercitado durante o treinamento no domicílio - 360 minutos/semana *versus* 125 ± 20,6 minutos/semana, respectivamente); (3) o treinamento domiciliar é efetivo em manter os resultados adquiridos durante a fase hospitalar; (4) a efetividade do exercício com relação à função endotelial, entretanto, pode depender da duração do exercício por dia; (5) os resultados do treinamento sobre a função endotelial que foram observados podem ser atenuados quando a duração diária de exercício venha a ser reduzida em relação a uma quantidade prévia que se mostre eficaz; (6) por fim, mesmo na ausência de fatores de risco que poderiam ter influência, uma melhora na vasodilatação endotélio-dependente após seis meses de exercício foi observada. Esse fato sugere que o efeito direto do aumento intermitente do estresse de cisalhamento venha a ser um dos possíveis mecanismos que explicam o benefício do exercício sobre a função endotelial em pacientes com DAC.

Linke e colaboradores avaliaram se o treinamento físico específico dos membros inferiores (em cicloergômetro) poderia melhorar a disfunção endotelial local de pacientes com insuficiência cardíaca, verificando se os efeitos sistêmicos poderiam refletir os efeitos locais do treinamento. Para isso, os pacientes foram randomizados, sendo um grupo submetido a um programa de treinamento aeróbico e outro recebendo cuidado padrão para pacientes com ICC e disfunção ventricular. Ambos os grupos começaram a ser avaliados ainda no período de hospitalização e o estudo teve seguimento por quatro semanas após a alta. Os pacientes randomizados para o grupo exercício realizavam seis sessões por dia, com duração de 10 minutos cada, em uma intensidade de 70% do consumo de oxigênio de pico mensurado através de cicloergoespirometria. A avaliação da resposta endotelial à acetilcolina também foi feita com a utilização do ultra-som intravascular, mas nesse estudo a mesma foi realizada na artéria braquial ³⁵. A melhora na vasodilatação endotélio-dependente observada em resposta a infusão de 30 µg/min de acetilcolina foi de aproximadamente 145% na variação do diâmetro interno do vaso. Aqui também ocorreu uma associação entre a melhora na função endotelial com o incremento na capacidade funcional (↑ de 21% no VO₂ de pico), representada por um coeficiente de correlação moderado entre ambas ($r = 0,63$; $p < 0,05$). Além disso, os dados desse estudo corroboram com a informação de que os efeitos do treinamento aeróbico não são restritos ao local onde esse se realiza (membros inferiores), mas indicam a existência de um efeito sistêmico na função endotelial mesmo quando realizado localmente.

Um estudo prospectivo realizado em portadores de insuficiência cardíaca grave (fração ejeção média de 20%) buscou avaliar a associação do exercício com a suplementação de L-arginina. Este trabalho arrolou 40 pacientes que foram randomizados para quatro diferentes grupos: treinamento, L-arginina, grupo combinado e grupo controle. O treinamento foi realizado através *handgrip* (exercício localizado) durante quatro semanas, ao passo que a suplementação de L-arginina ocorreu através da adição de 8 g/dia na dieta durante o mesmo período de tempo ³⁹. Os autores observaram que ambas intervenções, treinamento e L-arginina, melhoraram a vasodilatação endotélio-dependente. E mais, o grupo que combinou o treinamento com a suplementação de L-arginina, apresentou um efeito cumulativo na vasodilatação endotélio-dependente quando comparado com cada uma das intervenções isoladamente.

A função endotelial não somente tem um papel fundamental na regulação do tônus vascular, como exerce importante função anti-aterosclerótica, impedindo a agregabilidade plaquetária, assim como a deposição de células inflamatórias na superfície vascular. Nos pacientes com DAC, a disfunção endotelial caracteriza o início do processo aterosclerótico. Diferentes estudos têm evidenciado que o exercício físico melhora a função endotelial periférica desses pacientes e esta melhora está relacionada com o efeito ateroprotetor que o exercício regular exerce ^{40,41,42}.

O conhecimento que envolve a relação entre exercício físico e prevenção primária/secundária da DAC já vem sendo amplamente discutido e os resultados de inúmeros estudos mostram o impacto do exercício no tratamento desta doença. Dentre muitos estudos poderíamos destacar duas meta-análises que confirmaram uma importante redução de 20 a 25% na mortalidade por doenças cardiovasculares

em pacientes submetidos a reabilitação cardíaca^{43,44}. Wannamathe e colaboradores, em um estudo prospectivo de 5 anos de seguimento documentou uma importante redução na ordem de 50% na morbidade e mortalidade de doenças cardiovasculares em pacientes com DAC que se tornaram ou se mantiveram ativos comparados com aqueles que permaneceram sedentários⁴⁵. Outro dado recente no qual pacientes com DAC clinicamente manifesta foram seguidos por 7 anos e resultados similares foram encontrados⁴⁶.

Exercício e Marcadores Inflamatórios

Ao longo dos anos é crescente o número de estudos evidenciando o papel da inflamação no processo aterosclerótico⁷. A PCR ultrasensível tem sido analisada e há uma correlação de dose-resposta associada a DAC independente de fatores de risco maiores⁴⁷. Vários papéis têm sido postulados à PCR, incluindo ligante de fosfolípido de dano celular para ativação do complemento e aumento da captação de células pelos macrófagos, bem como ativação de células endoteliais expressas através da ativação molecular e pela redução da expressão e biodisponibilidade da ONS endotelial.

A atividade física está bem documentada como tendo papel preventivo na DAC, processo esse, mediado em parte, pela possível modificação no processo inflamatório²¹. Artigo publicado em 2001, no qual foram avaliados maratonistas de ambos os sexos, mostrou aumento transitório em células sangüíneas (+160%, $p < 0,01$) e nos níveis de PCR (+2,000%, $p < 0,01$), imediatamente e após 24h de uma prova de 42,195 Km. Houve também aumento significativo nos níveis de interleucina 1

(+48%, $p < 0,01$) e na creatinafosfoquinase (CPK/+80%, $p < 0,01$) após exercício, sugerindo que as citocinas e/ou a lesão muscular contribuam para a resposta inflamatória. Estes valores retornaram ao normal dois a seis dias pós-exercício ⁴⁸.

Estudos transversais demonstram uma relação inversa entre atividade física regular e o nível sérico de marcadores inflamatórios. Um destes estudos⁴⁵, com seguimento de 20 anos, mostrou valores de PCR semelhantes em homens inativos que se tornaram ativos, com homens que permaneciam com pelo menos atividades leves. Por outro lado, aqueles que se tornaram inativos tinham níveis de PCR similar aos que permaneceram inativos, sugerindo que a atividade física tenha um contínuo e permanente efeito sobre a PCR.

A atividade física reduz os marcadores inflamatórios periféricos associados com disfunção endotelial, como as moléculas de adesão intracelular e vascular, fatores estimuladores granulocíticos dos macrófagos e macrófagos quimioatrativos de proteína-1 em pacientes com insuficiência cardíaca ⁴⁸. A atividade física também aumenta agudamente o metabolismo oxidativo, assim como induz estresse oxidativo, evidenciado por atividade física regular de longo tempo, aumentando as defesas antioxidantes através da autorregulação das enzimas antioxidantes ⁴⁹. Além disso, este efeito antioxidante do exercício reduz a susceptibilidade à oxidação do LDL, a qual previne a lesão endotelial e a inflamação ⁴⁹. Em suma, é sabido que o treinamento aeróbico pode impactar sobre a PCR, reduzindo a produção de citocinas nos depósitos de gordura, no músculo e nas células mononucleares. Além disso, através de ações indiretas, o exercício pode aumentar a sensibilidade à insulina, melhorar a função endotelial e pode auxiliar na redução do peso corporal.

Coagulação, Fibrinogênio Plasmático e Aterosclerose

A hemostasia é regulada para a manutenção da fluidez do sangue em circunstâncias normais. Também deve estar preparada para a coagulação sangüínea quando a integridade da circulação é rompida e comprometida. Por último, essa também deve ter a capacidade de restaurar o fluxo e a perfusão sangüínea e, por conseqüência, a cura do vaso danificado. Os três maiores componentes do sistema hemostático são: a parede do vaso propriamente dita, as proteínas plasmáticas (fatores de coagulação e fibrinolíticos) e as plaquetas ⁵⁰.

A ativação plaquetária e a trombose vêm a tempo sendo reconhecidas como importantes componentes do processo da aterosclerose ⁵¹. Quando a natureza trombo-resistente do sistema vascular é alterada, tanto por lesão mecânica, inflamatória ou outros estímulos sistêmicos, quanto por uma ruptura de placa, o sistema de coagulação é ativado. Imediatamente após a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica são expostos ao sangue circulante o colágeno subendotelial, fatores pró-coagulantes, como o fator tecidual e o de von Willebrand, e o núcleo lipídico. Em conseqüência, ocorre a adesão plaquetária as glicoproteínas da parede do vaso, o complexo da glicoproteína IIb/IIIa muda sua conformação usual, expondo um sítio de ligação de alta afinidade pelo fibrinogênio. Finalmente, a ligação de plaquetas circulantes ativadas com o fibrinogênio acaba promovendo a adesão plaquetária ⁵².

O valor do fibrinogênio plasmático como preditor de risco para o desenvolvimento de aterosclerose na DAC e na doença arterial periférica vem sendo intensamente estudado. A relação entre o fibrinogênio plasmático e a morbi-

mortalidade cardiovascular foi bem estabelecida através de inúmeros estudos ^{53,54,55,56}

Em um estudo de coorte com 2671 indivíduos, Palmieri e colaboradores ⁵⁷ associaram os níveis de fibrinogênio plasmático a eventos cardiovasculares e com a mortalidade em pacientes sem DAC diagnosticada. O valor preditivo do fibrinogênio foi estudado independentemente de fatores de risco e de alterações ecocardiográficas. Encontrou-se que os sujeitos com níveis de fibrinogênio superiores a 400 mg/dL possuíam um risco relativo duas vezes maior para eventos cardiovasculares não fatais ou morte, mesmo sem alterações estruturais e dinâmicas ecocardiográficas.

Em um estudo de caso-controle, Ridker e colaboradores ⁵⁸ demonstraram que valores elevados de fibrinogênio constituíram-se como um importante preditor de risco para o desenvolvimento de doença arterial periférica (DAP). Quartis elevados de fibrinogênio conferiram um risco relativo mais elevado para DAP mesmo quando ajustados para outros fatores (quartil maior vs quartil menor: RR, 2,2; IC 95%, 1,1-4,7).

Baseados nesses achados parece ser possível que o nível de fibrinogênio no plasma, além de ser um marcador para eventos cardiovasculares maiores, constituiu-se em um marcador de risco também em indivíduos sem doença aterosclerótica diagnosticada.

Fibrinogênio e Exercício

A relação entre o fibrinogênio plasmático e o exercício vem sendo intensamente estudada, apesar disso, as evidências disponíveis são conflitantes. Alguns estudos demonstraram que o exercício não possui efeito significativo sobre o fibrinogênio plasmático ^{59,60}.

El-Sayed e colaboradores ⁶¹, em estudo que arrolou 25 jovens saudáveis, demonstraram que um programa de condicionamento físico não alterou os valores de fibrinogênio à longo prazo. Outros estudos, entretanto, mostraram dados conflitantes ^{62,63,64}. Foi proposto que uma mudança na concentração plasmática de fibrinogênio pode ocorrer com uma conseqüência de um fluxo de fluido para dentro (hemodiluição) ou para fora (hemoconcentração) do espaço intravascular. Hemoconcentração ocorre em resposta ao exercício intenso, com uma relação linear entre a quantidade de plasma transferido da vasculatura e a intensidade do exercício. Foi proposto que uma incapacidade dos pesquisadores de considerar a natureza dinâmica do plasma durante o exercício e sua relação com os níveis do fibrinogênio plasmático, constitui-se de uma das principais causas para a discrepância encontrada na literatura.

El-Sayed e colaboradores ⁶⁵, em outra investigação, submeteram os sujeitos a intensidades diferentes de exercício, mostrando que os níveis de fibrinogênio caíram no pós-exercício, após a correção para a diminuição do volume plasmático. Contudo, trinta minutos após o exercício os níveis já se encontravam próximos ao basal.

Mesmo com diversos estudos existentes na literatura versando sobre esse assunto, ainda permanece difícil estabelecer com precisão o efeito do exercício à longo prazo nos níveis de fibrinogênio. A ausência de estudos longitudinais bem

delineados mensurando o impacto do exercício crônico nos níveis de fibrinogênio em indivíduos saudáveis contribui sobremaneira para que ainda permaneçam lacunas nessa área do conhecimento.

Ansell e colaboradores ⁶⁶, no ano de 1993, através de experimento metodologicamente questionável, avaliaram os efeitos do uso de EA na coagulação e nos níveis de fibrinogênio de 16 fisiculturistas do sexo masculino, com idades entre 20 e 42 anos. O estudo foi conduzido para detectar se as alterações ocorridas poderiam predispor esses indivíduos a um estado de hipercoagulabilidade. Somente em 6 indivíduos pode-se observar um pareamento amostral adequado, seja durante o período de uso dos EA ou nos períodos pré ou pós o uso do mesmo. Nos outros 10 sujeitos, apenas 5 providenciaram amostras durante o uso de EA e 5 em período livre do seu uso. Os valores de fibrinogênio não diferiram nos 6 indivíduos com ou sem o uso de EA. Quando o grupo inteiro foi analisado (11 sujeitos durante o uso de EA e 11 sujeitos em período livre de esteróides), uma contagem elevada de plaquetas foi encontrada em vigência de EA. O colesterol total apresentou uma pequena, mas significativa redução durante o uso de EA nos 6 indivíduos com amostras pareadas.

Esteróides Anabolizantes no Brasil e no Exterior

Segundo o COI, os EA pertencem à classe dos agentes anabólicos que, somados a estimulantes, narcóticos, diuréticos e hormônios peptídicos, glicoprotéicos e análogos, compõem as substâncias proibidas no esporte ⁶⁷. O *National Institute Drug Abuse* (NIDA) ⁶⁸, em 2001, listou os EA mais consumidos, apresentados no quadro 1.

QUADRO 1 – EA mais consumidos segundo o NIDA (2001)

Esteróides orais

Anadrol (oximetolona)
Oxandrin (oxandrolona)
Dianabol (metandrostenolona)
Winstrol (estanozolol)

Esteróides injetáveis

Deca-Durabolin (decanoato de nandrolona)
Durabolin (fenilpropionato de nandrolona)
Depo-testosterone (cipionato de testosterona)
Equipoise (undecilenato de boldenona)

No Brasil também já existe um perfil das substâncias mais usadas pelos atletas. Em 2001, Ribeiro ⁶⁹ citou algumas características dos EA nacionais, como o decanoato de nandrolona, que é um esteróide injetável com grande efeito no ganho de massa muscular, mas por outro lado pode ser responsabilizado por alguns efeitos colaterais; os derivados da testosterona: propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato de testosterona (4 tipos de testosterona sintética), muito utilizados para ganho de força e massa muscular, porém podem produzir muitos efeitos colaterais; Por sua vez, a oximetolona é o esteróide oral que tem o maior poder no ganho de massa e força muscular entre todos os EA que existem no Brasil e no exterior, mas também é o mais tóxico, podendo causar hepatite instantânea, independentemente da dose. Por fim, o autor cita a mesterolona, a qual apresenta toxicidade mediana, além de pouco efeito sobre o ganho de massa muscular ⁶⁹. Entre os EA importados, Ribeiro ⁶⁹ relaciona o estazanol, que existe nas formas oral e injetável, sendo extremamente hepatotóxico; o emantato de metolona tem pouco efeito no aumento da massa muscular e é menos tóxico; a oxandrolona não provoca muitos efeitos colaterais, sendo o preferido entre as mulheres. Seu efeito terapêutico é indicado para crianças com problemas de peso e para pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), a fim de minimizar as perdas musculares causadas pela doença; a trembolona é um esteróide injetável, muito tóxico, porém mesmo assim, é muito

utilizado por fisiculturistas e por atletas profissionais de outras modalidades, sendo usado também por freqüentadores de academias. Por fim, o éster de testosterona é descrito como a droga que promove aumento da massa muscular, mas com potencial para desencadear efeitos colaterais graves ⁶⁹.

Green e colaboradores ⁷⁰ enviaram uma carta para o periódico *Lancet* descrevendo resumidamente um estudo realizado com seis homens (média de idade = 22 anos), que informaram usar decanato de nandrolona e testosterona (auto-administração). Os sujeitos foram avaliados por mensuração de fluxo sanguíneo em antebraço em resposta à infusão de metacolina e nitroprussiato de sódio. A avaliação transcorreu em 3 etapas. Em um primeiro momento, com os sujeitos sem utilizar o EA há 21 dias, a análise foi realizada. Previamente, o decanato de nandrolona intramuscular havia sido usado na dose média de 250 mg por mês por 4 semanas. Após este período, os indivíduos fizeram uso de testosterona (300 mg por semana) e foram novamente avaliados. Em um terceiro momento, após 8 semanas sem drogas, novas mensurações foram realizadas. Os autores descreveram que apenas um sujeito apresentava diferença nos três momentos ao longo de todo o processo de avaliação. Este sujeito apresentou resposta vasodilatadora após infusão de nitroprussiato de sódio e metacolina (71% e 51%, respectivamente), com 2 desvios padrões, quando comparado com os outros seis indivíduos. Cabe salientar que tal resposta foi de menor magnitude na segunda e na terceira medida, quando comparadas com a primeira. Diante do exposto, os autores sugerem que os EA podem induzir alterações no comportamento do sistema dilatador do óxido nítrico *in vivo*. É importante salientar que estes resultados não foram publicados sob a forma de artigo completo em nenhuma revista indexada até a presente data.

Sader e colaboradores ⁶ realizaram um estudo com 20 halterofilistas do sexo masculino (média de idade de 35 anos). Nesta amostra, dez indivíduos referiam uso do EA (idade variando entre 18 e 55 anos) e dez negavam o uso de tais substâncias (idade variando entre 27 e 48 anos). Foram mensurados os lipídios séricos, os níveis hormonais, a espessura intimal-média (EIM) da carótida, a reatividade arterial e a dimensão ventricular esquerda. O diâmetro dos vasos foi medido por ultra-som em repouso, durante a hiperemia reativa (resposta endotélio-dependente, principalmente para dilatação fluxo-mediada – DFM), e após nitroglicerina sublingual (NTG - dilatação endotélio-independente). A reatividade arterial também foi medida em dez indivíduos não atletas sedentários utilizados como grupo controle. O uso de EA foi associado com uma redução significativa do HDL colesterol, quando comparado com o grupo controle (1,4 vs. 0,6 mmol/litro, $p < 0,001$). Observou-se também redução na globulina ligada ao hormônio sexual ($p = 0,002$), na testosterona ($p = 0,02$), no LH ($p = 0,007$) e no FSH ($p = 0,001$). Por outro lado, a EIM da carótida (0,60 vs. 0,63 mm), a DFM arterial (4,7 vs 4,1) e a resposta a NTG (11,4 vs 14,4) foram similares em ambos os grupos de halterofilistas. A resposta à NTG foi significativamente menor e a EIM da carótida significativamente maior nos halterofilistas quando estes foram comparados com o grupo controle ($p = 0,01$). Os autores acabaram por concluir que, apesar de haver uma associação entre o uso de EA com prejuízo da reatividade vascular e com o aumento da espessura da parede arterial, o uso destas substâncias *per se* parecia não estar associado com anormalidades significativas da estrutura e função arterial, não provocando, assim, disfunção endotelial.

Ebenbichler e colaboradores ³ estudaram vinte halterofilistas do sexo masculino, todos não fumantes, que referiram uso atual ou passado de EA. Os

autores utilizaram seis outros halterofilistas masculinos também não tabagistas, os quais negavam uso de EA ao longo da vida, como controle. A idade e o índice de massa corporal foram semelhantes em ambos os grupos (média de idade 31anos). Os vinte indivíduos que referiram uso de EA foram divididos em três grupos: a) grupo sem uso de esteróide no momento do experimento (uso prévio por 4,7 anos). Todos estes sujeitos foram submetidos a um ciclo de treinamento muscular; b) grupo em uso de esteróide e em treinamento muscular (tempo de uso de esteróide de 3,7 anos, usando alguma droga há pelo menos 8 a 12 semanas) e c) grupo em fase competitiva pós uso de esteróide e em treinamento muscular (*wash out* de 8 semanas, mas que vinham em uso de esteróide para competir há 4,6 anos). Estes atletas foram recrutados de centros de treinamento na Áustria, sendo que nos diferentes centros as substâncias variavam em sua composição química (auto-administração). As drogas utilizadas foram ésteres de nandrolona e/ou ésteres de testosterona por via intramuscular e/ou winobanin, mesterolona e/ou undecanoato de testosterona por via oral. Os níveis de colesterol foram mensurados e foi realizada a análise hormonal (testosterona, LH e FSH). Os autores utilizaram o protocolo desenvolvido por Celermajer e colaboradores para a realização do estudo ultrassonográfico da artéria braquial ⁷¹.

Os resultados demonstraram uma diminuição na dilatação fluxo-mediada, sendo estes mais pronunciados nos halterofilistas usuários de EA durante a fase de competição. Este é um estudo importante, pois foi a primeira investigação em atletas usuários de EA que se preocupou mais ativamente com a função endotelial *in vivo*, sugerindo que tal alteração possa aumentar o risco de aterosclerose.

Referências Bibliográficas:

1. Sullivan ML, Martinez MC, Gennis P, JE Gallagher. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 41:1-15.
2. Melchert RB, Welder A. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27:1252 – 62.
3. Ebenbichler CF, Sturm W, Ganzar H, Bodner, Mangweth B, Sandhofer R, Lechleiterner M, Föger B, Patsch JR. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis.* 2001; 158:483-90.
4. Burkett LN, Falduto MT. Steroid use by athletes in a metropolitan area. *Phys Sports Med.* 1984; 12:69-74.
5. Drexler H, Zeiher AM, Wollschläger H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary dilatation in humans. *Circulation.* 1989; 80:466-74.
6. Sader MA, Griffiths KA, McCredle RJ, David J, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male body builders. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:224-30.
7. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl Med.* 1999; 340:115-123.
8. Bonetti, P O, Lerman, L O, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:168-175.
9. Cannon, RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical Chemistry.* 1998; 44:1809-19.

10. Joannides R, Walter EH, Linder L, Vincent R, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995; 91:1314-19
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993; 362:801-9.
12. Lerman A., Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992; 86 (suppl III): III-12-II-19.
13. Levin, ER. Endothelins. *N Engl Med* . 1995; 333:356-363.
14. Haak T, Marz W, Jungmann E, et al. Elevated endothelin levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Clin Invest*. 1994; 72:580-584.
15. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelium immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991; 325:997-1001.
16. Johnstone MH, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager BK. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1999; 88:2510-2516.
17. Tiefenbacher CP. Tetrahydrobiopterin: a critical cofactor for eNOS and a strategy in the treatment of endothelial dysfunction? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280:H2484-H2488.
18. Groves P, Kurz S, Just H, Drexler H. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation*. 1995; 92:3424-3430.
19. Anderson TWJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction. *J Am Col Cardiol*. 1999; 34:631-638.

20. Roberts C, Barnard R, Scheck S, Balon T. Exercise-estimated glucose transport in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am J Physiol.* 1997; 273; E220-E225.
21. Kingwell B A. Nitric oxide-mediated metabolic regulations during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000;14:1685-1696.
22. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, et al. Influence of cardio respiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality. *JAMA.*1996; 276:205-210.
23. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation.* 1999; 99:963-972.
24. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation.* 1997; 96:2534-2541.
25. Haskell WL, Sims C, Myll J, et al. Coronary artery size and dilating capacity in ultra-distance runners. *Circulation.* 1993; 87:1076-1082.
26. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G., Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects – role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1999; 100:1194-1202.
27. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA.* 1998; 280:2001-2007.
28. Hambrecht R, Fiehn E, Weigt C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998; 98:2709-2715.

29. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest.* 1997; 100:2153-2157.
30. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, et al. The effect of combined aerobic and resistance training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:860-866.
31. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physical active women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:127-132.
32. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000; 102:1270-1275.
33. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000; 102:1351-1357.
34. Taddei S, Galetta F, Viridis A, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation.* 2000; 101:2896-2901.
35. Linke A, Schoence N, Gielen S, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:392-397.
36. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubb M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33:1379-1385.

37. Gielen S, Erbs S, Linke A, et al. Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion. *Am Heart J* 2003; 145:e3.
38. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:454-460.
39. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: Additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:706-13.
40. Schachinger V, Britten MR, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 101:1899-1906.
41. Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: Get active to “AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003; 107:3118-20.
42. Walsh JH, Billsborough W, Maiorama A, et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol* 2003; 95:20-25.
43. Oldridge NB, Guyatt G, Fischer M, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA.* 1988; 260:945-50.
44. O'Connor G, Burng Y, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation.* 1989;80:234-44.
45. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation.* 2000; 102:1358-63.
46. Steffen-Batey L, Nichaman MZ, Goff DC, et al. Change in level of physical activity and risk of all-cause mortality or reinfarction. The Corpus Christi Heart Project. 2000; 102:2204-09.

47. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.
48. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C. et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:791-7.
49. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31: 987-97.
50. Schafer et al. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6^a edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 2099-2132.
51. Faxon DP, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference, Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*. 2004;109:2617-2625.
52. Rauch U, et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaque: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med*. 2001; 134:224-238.
53. Kannel WB et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 1987; 258:1183-6.
54. Ernst E, et al. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993; 118:956-63.
55. Wilhelmsen L, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984; 311:501-5.

56. Folsom AL, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997; 96:1102-8.
57. Palmieri V, et al. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: The Strong Heart Study. *Am Heart J*. 2003; 145:467-74.
58. Ridker PM, et al. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2481-5.
59. Herren T, et al. Increase in thrombin-antithrombin III complexes after 1 h of physical exercise. *J Appl Physiol*. 1992; 73:499-504.
60. Van Loon B-JP, et al. Fibrinolytic system during long distance running in IDDM patients and healthy subjects. *Diabetes Care*. 1992; 15:991-6.
61. El-Sayed MS, et al. Physical conditioning program does not alter fibrinogen concentration in young healthy subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27:485-9.
62. Van den Burg PJM et al. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemostasis*. 1995; 74:1457-64.
63. Martin DG, et al. Blood viscosity responses to maximal exercise in endurance trained and sedentary female subjects. *J Appl Physiol*. 1985, 79:348-53.
64. Prisco D, et al. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb Res*. 1998, 89:73-8.

65. El-Sayed MS, et al. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction? *Thromb Res*. 1999, 96:467-72.
66. Ansell JE, Tiarks C, Fairchild VK. Coagulation abnormalities associated with the use of anabolic steroids. *Am Heart J*. 1993, 125(2): 367-71.
67. Da Silva PRP, Danielski R, Czepielewski MA. Esteróides anabolizantes no esporte. *Rev Bras Med Esporte* 2002; 8(6):235-43.
68. National Institute on Drug Abuse. <http://www.nida.nih.gov/>
69. Ribeiro PCP. O uso indevido de substâncias: esteróides anabolizantes e energéticos. *Adolesc Latinoam*. 2001; 2 (2):97-101.
70. Green D. J, Cable N. T, Rankin J.M., Fox C. and Taylor R. R. Anabolic steroid and vascular responses. (letter) *Lancet* .1993;342:863.
71. Celermajer DS, Sorensen KE, Good VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

ALTERAÇÕES DE MARCADORES ATEROTROMBÓTICOS EM ATLETAS USUÁRIOS DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES.

RESUMO

Introdução: Os esteróides anabolizantes (EA) vêm sendo usados de forma indiscriminada por atletas para aumento da massa muscular. Efeitos adversos sobre o perfil lipídico e sobre a coagulação, além de potencial ação pró-aterogênica têm sido demonstrados. Dúvidas existem quanto ao impacto dos EA sobre a função endotelial (FEnd) nestes indivíduos.

Objetivo: Avaliar as alterações sobre marcadores aterotrombóticos e a FEnd em atletas usuários de EA (casos) quando comparados a atletas não usuários (controle).

Métodos: Avaliamos 22 atletas de força, do sexo masculino, sendo 10 casos. Pressão arterial (PAS e PAD), peso e horas de exercício/semana foram aferidos, assim como hemograma, plaquetas, fibrinogênio, perfil lipídico, proteína C reativa (PCR), além de hormônios esteróides. A FEnd foi avaliada por ecografia braquial em 4 momentos (basal, pós-oclusão, pré e pós nitrato sublingual). Amostras de urina foram coletadas para confirmar a presença de EA.

Resultados: O peso nos casos foi maior (93 vs 77kg, $p < 0,05$), assim como os valores médios da PAS e da PAD (155 vs 119 e 93 vs 77mmHg, $p < 0,05$). A concentração plaquetária foi mais elevada (317 vs 215×10^3 , $p < 0,05$) e o HDL menor nos casos (21 vs 42mg/dl, $p < 0,05$). Valores detectáveis de PCR ($> 3,16$ mg/L) foram encontrados em

70 % dos casos e em nenhum controle. ($p < 0,05$). A testosterona livre estava alterada (>55 pg/ ml) em 60 % nos casos e foi normal nos controles ($p < 0,05$). O FSH estava suprimido ($<0,10$ mUI/mL) em 100% dos casos e em nenhum controle. A resposta endotélio-dependente e independente à ecografia da artéria braquial não diferiu entre os grupos.

Conclusão: As alterações observadas nas plaquetas, no HDL e na PCR nos casos demonstram os potenciais efeitos deletérios do uso de EA sobre o sistema cardiovascular. Já a ausência de diferença na variação do diâmetro da artéria braquial entre os grupos sugere que o exercício regular possa exercer um possível efeito protetor sobre FEnd, mesmo em usuários de EA.

INTRODUÇÃO

Os esteróides anabolizantes (EA) são derivados sintéticos da testosterona que foram desenvolvidos como terapia adjunta para uma série de condições clínicas. No entanto, são mais comumente usados com o objetivo de conferir uma melhora no desempenho atlético e auxiliar no desenvolvimento da massa muscular. Seu uso induz alterações celulares e fisiopatológicas como as que ocorrem na hipertensão, nos processos de remodelamento ventricular e de isquemia miocárdica. Morte súbita cardíaca também tem sido associada ao uso de EA em humanos ¹. Alguns estudos experimentais em animais que foram correlacionados com achados em humanos sugerem evidências de que existam pelo menos quatro modelos hipotéticos de efeitos adversos cardiovasculares induzidos por EA: 1) modelo aterogênico envolvendo o efeito dos EA sobre o perfil lipídico; 2) modelo envolvendo o efeito dos EA sobre os fatores de coagulação e plaquetários; 3) modelo de associação dos EA com vasoespasmos com ação sobre o sistema vascular e o óxido nítrico e 4) modelo de ação direta com dano individual na célula miocárdica ².

Muitos dos efeitos tóxicos dos EA podem ser atribuídos à dosagem e técnicas de administração ². Em 1984, Burkett e Falduto ³ descreveram que a dose usada por levantadores de peso excedia entre 10 e 100 vezes a dose terapêutica normal destas substâncias. Os autores citam que em uma população de 24 levantadores de peso a dose mais baixa utilizada foi 350% maior do que a dose terapêutica usual. Outros autores descrevem doses de até 1000 vezes a dose terapêutica ^{4,5}.

Os efeitos fisiológicos e farmacológicos dos androgênios na estrutura e função arterial são pouco caracterizados na literatura internacional. Várias linhas de evidências implicam no efeito pró-aterogênico ⁶. A disfunção endotelial é um achado precoce em estudos experimentais de aterogênese, precedendo inclusive à agregação plaquetária e à ocorrência de manifestações clínicas ^{7,8}. A aterosclerose coronária precoce descrita a partir de modelos animais e humanos também tem sido caracterizada por uma disfunção endotelial.

Alguns experimentos foram desenvolvidos em modelos animais e muito poucos estudos foram realizados em humanos que fazem uso de esteróides androgênicos anabólicos, existindo lacunas muito significativas a serem preenchidas, já que as evidências observacionais disponíveis são pobres, muito provavelmente pela dificuldade em se arrolar sujeitos para experimentos onde esteja envolvido o quadrinômio saúde-performance-drogas ilícitas-doença.

Portanto, o objetivo do presente estudo é o de avaliar as alterações sobre alguns marcadores aterotrombóticos, além de avaliar a função endotelial em atletas usuários de EA.

MÉTODOS

Indivíduos e Protocolo

Avaliamos dez homens atletas de força, todos usuários de EA, que se exercitavam em média 5,6 horas/semana, com idade entre 18 e 35 anos. Comparamos esses sujeitos com doze homens não usuários de EA e tempo de exercício semanal semelhante. Os atletas foram arrolados a partir de visitas dos pesquisadores a academias de musculação no estado do Rio Grande do Sul, tendo sido entrevistados e convidados a participarem desta pesquisa. Por mais paradoxal que possa parecer, o uso de EA nestes locais é indiscriminado e muito freqüente. Baseados nesta realidade e procurando seguir os mais estritos padrões de ética em pesquisa, viabilizamos a realização deste estudo. Os critérios clínicos de exclusão foram condições médicas (doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, distúrbios hepáticos, renais ou psiquiátricos), além de uso regular de medicações cardioativas, de tabaco, de álcool ou de drogas psicoativas. Foi realizado exame clínico, foram aferidos pressão arterial (PAS e PAD), peso e altura, bem como realizada análise sangüínea do hemograma, plaquetas, fibrinogênio, perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos em jejum de 12h), proteína C reativa ultra-sensível (PCR), testosterona, estradiol e FSH. A função endotelial foi avaliada por ultrassonografia doppler braquial em 4 momentos (basal, pós-oclusão, pré e pós nitrato sublingual). Amostras de urina foram coletadas para confirmar a presença de EA. Todos os indivíduos assinaram um termo de consentimento informado, tendo assegurado o sigilo das identidades. O comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou o protocolo.

Exames Laboratoriais

Foi realizada coleta de sangue da veia cubital para determinação de hemograma, fibrinogênio, colesterol total, HDL colesterol, triglicerídeos, PCR ultrasensível, estradiol, FSH e testosterona, este último por radioimunoensaio.

As amostras de urina foram utilizadas para identificar a presença de esteróides anabolizantes através de cromatografia gasosa de massa, método padronizado pelo Comitê Olímpico Internacional ⁹. As análises foram realizadas pelo Laboratório de Apoio ao Desenvolvimento Tecnológico (LADETEC/LAB DOP), no Rio de Janeiro.

Avaliação da Função Endotelial

A avaliação da função endotelial foi feita de acordo com o método descrito por Celermajer e colaboradores ¹⁰. O mesmo pesquisador realizou a coleta de dados usando ultrassonografia de alta resolução (ATL HDI 5000) com 7.0 MHz, tendo sido utilizado transdutor linear Array L12-5. Os indivíduos foram orientados para não usarem álcool e nem se exercitarem no dia do exame. A artéria braquial foi usada neste estudo para a análise da função endotelial sete cm acima do cotovelo, depois de no mínimo 10 minutos de repouso na posição supina. A hiperemia foi induzida por insuflação de um manguito pneumático e colocado no antebraço, sendo inflado até 50 mmHg acima da pressão sistólica basal, por 5 minutos. Desta forma foi desencadeado processo isquêmico distal no membro. Após o esvaziamento do manguito ocorreu a hiperemia reativa. A artéria braquial foi avaliada antes da insuflação do manguito (basal), 30 segundos antes e até 60 segundos após o esvaziamento do manguito para medição da dilatação endotélio-dependente. Após novos 15 minutos de repouso, uma única dose de nitrato foi administrada (5 mg) por

via sublingual e a artéria foi avaliada novamente após 3-4 minutos, para medição da dilatação endotélio-independente. A gravação foi feita usando um sinal doppler em um ângulo de 60° da parede do vaso e no seu centro. As análises de diâmetros gravadas em super-VHS foram efetuadas por 2 avaliadores independentes. O diâmetro da artéria foi medido na interface anterior para posterior e entre a média e a adventícia. O diâmetro médio foi calculado a partir de 3 ciclos cardíacos coincidentes com a onda R no eletrocardiograma. Alterações no diâmetro foram consideradas por mudanças percentuais relativas a primeira avaliação (basal) através da seguinte equação: $[(\text{diâmetro pós-esvaziamento do manguito} - \text{diâmetro do repouso}) / \text{diâmetro do repouso}] \times 100\%$. O fluxo sanguíneo inicial (basal) foi estimado multiplicando o ângulo corrigido, *pulsed Doppler recording* da velocidade integral do fluxo por π e o quadrado do raio da artéria. Alterações de fluxo (reação a hiperemia) foram assim calculados: $[(\text{fluxo pós esvaziamento do manguito} - \text{fluxo repouso}) / \text{fluxo repouso}] \times 100\%$.

Análise Estatística

As avaliações e análises estatísticas foram realizadas de forma cega. O software *SPSS (versão 12.0 for Windows)* foi utilizado para tabulação e análise dos dados. O teste t de Student para amostras independentes foi usado para análise de variáveis contínuas. Seu equivalente não paramétrico, o teste de Mann-Whitney, foi usado para comparar variáveis contínuas com distribuição anormal entre as amostras. O teste do qui-quadrado foi empregado para análise das variáveis categóricas. A comparação dos resultados da ultrassonografia braquial entre-grupos

e intra-grupos foi feita pela análise de variância para medidas repetidas. As diferenças foram consideradas significativas para os valores de $p \leq 0,05$. Os dados foram expressos em média \pm DP.

Devido as enormes dificuldades em se arrolar sujeitos para um experimento dessa natureza, utilizamos os estudos disponíveis na literatura como base para o cálculo do tamanho da amostra. Sendo assim, esse foi calculado em 10 indivíduos para cada grupo, com poder estatístico de 80% e $\alpha = 0,05$ (intervalo de confiança de 95%).

RESULTADOS

A tabela 1 descreve dados demográficos, dados relativos ao tempo de exercício semanal de casos e de controles, bem como a pressão arterial de ambos grupos. Os grupos apresentaram idade, altura e quantidade de exercício semanal semelhante. O peso foi significativamente maior nos usuários de EA (93 ± 14 vs 77 ± 8 kg, $p < 0,05$). Da mesma forma, a PAS (155 ± 27 vs 119 ± 12 mmHg, $p < 0,05$) e a PAD (93 ± 16 vs 77 ± 10 mmHg, $p < 0,05$) foram mais elevadas nos usuários de EA. O colesterol total, o LDL calculado e os triglicérides não diferiram entre os grupos. No entanto, houve uma redução muito significativa no HDL colesterol observada nos atletas usuários de EA ($21,5 \pm 5,5$ vs 42 ± 37 mg/dl, $p < 0,05$). Na análise da coagulação, observou-se uma contagem plaquetária mais elevada nos usuários de EA (317 ± 71 vs $215 \pm 21 \times 10^3$, $p < 0,05$)(Tabela 2).

A presença de esteróide anabolizante de fato foi confirmada através de medidas relacionadas ao perfil hormonal e análise de amostras de urina destes indivíduos. Ocorreu supressão de FSH em 100% dos casos e em nenhum controle. Os níveis de testosterona livre (valor detectável no Laboratório de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é $> 54,69$ pg/mL) e estradiol (valor detectável $> 42,6$ pg/mL) foram significativamente maiores nos usuários de EA - 60% dos casos e zero controles (Tabela 3).

As substâncias encontradas nas amostras de urina foram: norandrosterona, noreticolanona, metiltestosterona-M1 e M2, estanozolol-M1, M2 e M3, nortestosterona (pró-hormônio), androsterona/etiocolanona < 1 , norandrosterona $\geq 2,0$ ng/ml, clenbuterol, epimetendiol, epioxandrolona, dianabol-M2, androstenodiona (pró-

hormônio), bolasterona-M1, oximetolona (metabólito da metiltestosterona-M1 e oximetolona-M2), THC (metabólito da *cannabis sativa* - maconha).

Foram encontrados valores detectáveis de PCR ultrasensível (>3,16 mg/L – ponto de corte usado pelo Laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre) em 70 % dos usuários de esteróides anabolizantes e em nenhum controle ($p < 0,05$).

Com relação a análise da função endotelial, observamos que houve resposta endotélio-dependente ($46,44 \pm 7,1$ vs $43,2 \pm 5$) em usuários e não usuários de EA, respectivamente, quando comparados com a avaliação basal ($44,51 \pm 6,7$ vs $40,78 \pm 5$), sem diferença significativa. Da mesma forma, obtivemos resposta vasodilatadora após o uso de nitrato sublingual ($48,36 \pm 6,3$ vs $45,65 \pm 4,3$) em ambos os grupos usuários de EA e controles, respectivamente, quando comparados com as medidas pré-nitrato ($44,93 \pm 6,5$ vs $41,14 \pm 4,7$), também sem diferença significativa entre os grupos. (Figura 1)

DISCUSSÃO

Através de estudo transversal, no qual foram selecionados atletas que faziam uso concomitante de diferentes substâncias anabolizantes, foi possível avaliar a ação dessa prática sobre importantes marcadores de aterotrombose. Também realizamos a coleta de dados a respeito do efeito destas drogas sobre a função endotelial de fisiculturistas que treinavam em torno de 6 horas por semana e que usavam EA como prática rotineira.

Nossos achados evidenciaram marcadas alterações na PCR ultrasensível, nas plaquetas e no HDL colesterol destes indivíduos, indicando que exista uma relação direta entre uso de EA e as modificações consistentes no panorama aterotrombótico de quem utiliza tais substâncias. Nesse particular, o presente trabalho sedimenta um pouco mais o conhecimento em uma área, que não é especialmente rica, mas que tem fornecido dados para uma só direção.

Por outro lado, não observamos alteração na função endotelial dos atletas usuários de EA quando comparada àquela de atletas não usuários destas drogas. Cabe salientar que, assim como acontece com os marcadores aterotrombóticos, não dispomos de muita informação relacionada aos usuários de EA. No entanto, diferente dos resultados relativamente uniformes em relação à aterotrombose, os poucos estudos disponíveis na literatura que versam sobre EA e função endotelial apresentam resultados divergentes.

O uso de esteróides anabolizantes, especialmente entre jovens fisiculturistas e atletas em geral, tem sido registrado com frequência crescente nos EUA¹¹. Estudo populacional realizado em 1993 estimou em mais de um milhão o número de usuários

regulares de EA naquele país ¹². Em relatório publicado em 2001, o *National Institute Drug Abuse* (NIDA) informou que a porcentagem de estudantes do curso secundário americano (*high school*) que utilizou estas substâncias havia crescido 50% nos últimos quatro anos da década de 80, passando de 1,8% para 2,8 ¹³.

A literatura tem explorado essa vertente ilícita ao longo das últimas décadas. Durant e colaboradores ¹⁴, em 1991, randomizaram estudantes adolescentes em treinamento de força, em 50 estados norte-americanos, e demonstraram que o uso de outras drogas ilícitas, como a cocaína, associava-se ao uso de EA. A maior prevalência ocorria no sexo masculino, existindo relação com o nível de competição.

No Rio Grande do Sul e no Brasil o quadro não é diferente. No ano de 1999, estudo aleatório foi realizado em 12 academias de Porto Alegre, Nesse experimento, Conceição e colaboradores ¹⁵ avaliaram indivíduos com média de idade de 23 anos, sendo todos maiores de 19 anos. Vinte e quatro por cento da amostra fazia uso regular de EA. Dentre os anabolizantes mais utilizados, encontrou-se o deca-durabolin (nandrolona - 37%,) winstrol-depot (estanozolol - 21%) e durateston (testosterona cristalizada – 18%).

No Brasil, dados observacionais recentes também estão disponíveis. Araújo e colaboradores ¹⁶, em 2002, em estudo realizado com 183 indivíduos do sexo masculino, com idade entre 14 e 51 anos, todos praticantes de musculação em 14 academias inscritas na Federação Goiana de Fisiculturismo, demonstraram que o consumo de EA era de 9%, sendo o deca-durabolim o mais consumido (21%).

Diante do exposto, pelo menos em tese, nos pareceu pertinente imaginar que indivíduos usuários de EA viessem apresentar algum grau de disfunção no endotélio vascular quando submetidos à análise de sua função através de ultrassonografia da

artéria braquial. Nessa mesma linha de raciocínio, modificações deletérias também ocorreriam em diferentes marcadores de aterotrombose, fossem eles relacionados à inflamação, coagulação ou perfil lipídico.

Desta forma, ao avaliarmos o impacto do uso crônico de EA sobre a função endotelial, assim como o efeito destas substâncias sobre alguns marcadores aterotrombóticos em atletas usuários de EA, encontramos achados muito instigantes.

Proteína C, Coagulação e Perfil Lipídico

Os mediadores inflamatórios mais estudados como prováveis fatores prognósticos de risco cardiovascular são a PCR, ICAMs, IL6, TNF alfa e a P-selectina. Desses, o que tem recebido maior atenção dos pesquisadores quando se trata da relação inflamação-exercício é a PCR, a qual quando elevada estaria associada a um risco aumentado para infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular ¹⁷

Em nosso estudo, observamos uma diferença muito significativa na PCR ultrasensível mensurada nos atletas usuários de EA quando comparados aos não usuários. Além disso, após extensa busca na literatura internacional, percebemos ser esse o primeiro estudo que avaliou a PCR nessa população, evidenciando uma marcada alteração em seus níveis. Esse dado original vai ao encontro da informação de que existe relação de fato entre o uso de EA e um aumento no risco para eventos cardiovasculares. Isto parece ocorrer pelo depósito de placas de colesterol na parede dos vasos, o qual estaria associado ao aumento da agregação plaquetária, desencadeando um processo inflamatório vascular deletério.

Por sinal, no que diz respeito a coagulação, não são muitas as informações consistentes disponíveis. Tem sido descrito que o uso de EA predispõe a formação de trombos por estímulo à agregação plaquetária ¹⁸. Tal tendência parece ocorrer pela alteração na reatividade vascular ¹⁹ e/ou pelo aumento na atividade de enzimas específicas da coagulação ²⁰. Desta forma, eventos trombóticos e/ou ateroscleróticos poderiam, de maneira independente, aumentar o risco para vasoespasmos coronarianos ²¹, fato esse que poderia servir de explicação para as mortes por infarto ocorridas em alguns atletas usuários de EA que na necropsia, apresentavam coronárias sem lesões ateroscleróticas ¹.

Além disso, já é parte do conhecimento científico que o 17- α esteróide alquilado aumenta os níveis de ativador de plasminogênio, aumentando as concentrações de antitrombina III e proteína C, além de estimular vários fatores pró-coagulantes ²². Em estudos de agregação plaquetária, realizados em fisiculturistas que foram internados por infarto do miocárdio, os pacientes se apresentavam em um verdadeiro “estado de hiperagregabilidade” (unidade de medida: >16 U/min, quando o valor de referência era de até 5 U/min) ²³.

Ansell e colaboradores ²⁴, no ano de 1993, publicaram artigo metodologicamente questionável, no qual avaliaram os efeitos do uso de EA na coagulação e nos níveis de fibrinogênio de 16 fisiculturistas do sexo masculino, com idades entre 20 e 42 anos. O estudo foi conduzido para detectar se as alterações ocorridas poderiam predispor esses indivíduos a um estado de hipercoagulabilidade. Os valores de fibrinogênio não diferiram nos indivíduos com ou sem o uso de EA, mas

uma contagem elevada de plaquetas foi encontrada nos usuários, dados esses que são reproduzidos por outros ²⁵ e pelo nosso estudo.

Outro achado importante se relacionou aos níveis extremamente baixos de HDL colesterol nos usuários de EA da nossa amostra. Os mecanismos responsáveis pelas alterações nas concentrações de HDL colesterol envolvem as enzimas HDL metabolizadas e a triglicerídeo-lipase hepática, sugerindo que os EA induzem o aumento destas enzimas, as quais acabam por catabolizar o HDL ²⁶. A redução da concentração de HDL pode também estar relacionada a determinadas classes de drogas. A metiltestosterona, por exemplo, é um agente farmacológico que tem como para-efeito a diminuição nos níveis de HDL colesterol ²⁷.

Finalmente, o impacto negativo dos EA sobre a PCR ultrasensível em nossos atletas, quando associado à redução muito importante no HDL colesterol e a um aumento considerável nas plaquetas, parece definitivamente configurar um cenário potencialmente maligno, uma vez que esses marcadores aterotrombóticos, cada qual dentro da sua hierarquia e relevância clínico-laboratorial, são cada vez mais considerados marcadores de risco para eventos vasculares futuros.

Função Endotelial

No presente estudo os resultados vão de encontro à hipótese que associa o uso crônico de EA por fisiculturistas com disfunção endotelial avaliada pela ultrassonografia vascular. Nesse particular, nossos achados se assemelham aos do estudo de Sader e colaboradores ²⁸, os quais estudaram dez atletas usuários de EA, dez atletas não usuários e um terceiro grupo controle de dez sedentários não usuários de EA. Assim como no nosso estudo, o diâmetro dos vasos foi medido por ultra-som

em repouso, durante a hiperemia reativa e após nitroglicerina sublingual. A dilatação fluxo-mediada arterial (4,7 vs 4,1) e a resposta a NTG (11,4 vs 14,4) foram similares em ambos os grupos de halterofilistas. Os autores concluíram que o uso destas substâncias *per se* parecia não estar associado com anormalidades significativas na função arterial, não ocorrendo, assim, disfunção endotelial.

No entanto, não se pode esquecer dos achados clássicos de Ebenbichler e colaboradores²⁹. Eles estudaram vinte halterofilistas do sexo masculino que referiram uso atual ou passado de EA. Os autores utilizaram como controle seis outros halterofilistas masculinos, os quais negavam uso de EA ao longo da vida. Os vinte indivíduos que referiram uso de EA foram divididos em três grupos: a) grupo sem uso de esteróide no momento do experimento (uso prévio por 4,7 anos); b) grupo em uso de esteróide (tempo de uso de esteróide de 3,7 anos, usando alguma droga há pelo menos 8 a 12 semanas) e c) grupo em fase competitiva pós-uso de esteróide (*wash out* de 8 semanas, mas que vinham em uso de esteróide para competir há 4,6 anos). Foi realizado estudo ultrassonográfico da artéria braquial. O resultado relacionado à função endotelial encontrado por esse grupo de pesquisadores foi diferente do nosso. Eles observaram uma diminuição na dilatação fluxo-mediada, sendo esta mais pronunciada nos halterofilistas usuários de EA durante a fase de competição.

Uma explicação plausível para a não observância de disfunção endotelial em nosso estudo pode ser relacionada ao fato de os atletas apresentarem uma espécie de “proteção exercício-mediada”^{30,31}.

Talvez, o impacto protetor associado à prática de exercício regular possa sobrepujar o potencial efeito deletério do EA sobre a função endotelial. Uma hipótese plausível relaciona-se ao fluxo pulsátil, o qual é um fenômeno predominantemente

arterial, tanto na periferia quanto nas coronárias³². Desta forma, como o fluxo pulsátil na circulação sistêmica é um conhecido fator produtor de óxido nítrico, quando há um aumento em sua magnitude, a liberação deste se torna mais acelerada. É possível que o exercício regular intenso feito pelos atletas de nossa amostra estimule de tal maneira o fluxo pulsátil arterial, que serviria como uma “barreira de ON” contra a disfunção endotelial, mesmo em usuários de EA. No entanto, para que o exercício se consolide como intervenção no manejo de indivíduos com alterações inflamatórias que possam levar à disfunção endotelial, o entendimento mais detalhado dos possíveis mecanismos envolvidos se faz necessário.

Por fim, nossos dados não encerram a questão. Pelo contrário, eles passam a fazer parte do rol de achados conflitantes relacionados ao binômio disfunção endotelial-esteróides anabolizantes, sendo necessário que no futuro novas informações sejam disponibilizadas e, nesse particular, o conhecimento fique definitivamente sedimentado .

LIMITAÇÕES E/OU DIFICULDADES

Em nosso estudo, assim como tem sido descrito na literatura internacional, existe uma imensa dificuldade em se trabalhar com grupos de pessoas que utilizam substâncias ilícitas. Os usuários de EA representam um difícil grupo a ser estudado, tanto em termos de recrutamento de usuários, como no que diz respeito às informações quanto às dosagens e tipos de substâncias por eles utilizadas. O uso destas drogas parece inibir seus usuários, dificultando a participação destes em pesquisa. Não apenas pela ilicitude, mas também, como relatado por alguns

indivíduos, o medo de descobrir alguma anormalidade orgânica, os afasta dos estudos. Desta forma, nossa amostra constou de um “n” menor do que o desejado inicialmente, muito embora tenhamos conseguido um número de participantes suficiente para a exeqüibilidade do estudo.

Trabalhar com usuários de EA dentro do cenário dessa pesquisa clínica nos expôs a diferentes situações que geraram algumas dificuldades técnicas, especialmente em relação à execução dos exames ultrassonográficos, uma vez que necessitávamos adequar horários de disponibilidade do aparelho, buscando compatibilizar o horário específico para a realização do exame com a disponibilidade do examinador com o dos examinados. Cabe salientar que esses atletas demonstraram uma certa dificuldade em abrir mão de seus horários de treinamento para virem ao hospital realizar os exames.

Um fato muito importante que deve ser ressaltado se relaciona à ampla gama de EA encontrados na urina dos atletas usuários. Como esses indivíduos utilizavam substâncias diferentes é pouco provável que a explicação para os achados negativos associados a função endotelial possam ser atribuídos a alguma seletividade em relação às drogas em uso. No entanto, como não realizamos nenhuma análise sobre esse fato, não podemos ser categóricos quanto ao impacto de uma ou de outra categoria de EA em especial sobre a função endotelial.

CONCLUSÃO

As alterações observadas nas plaquetas, no HDL e na PCR nos atletas fisiculturistas que utilizavam esteróides anabolizantes demonstram os potenciais efeitos deletérios do uso destas substâncias sobre o sistema cardiovascular. Já a ausência de diferença na variação do diâmetro da artéria braquial entre os grupos sugere que o exercício regular possa exercer um possível efeito protetor sobre FEnd, mesmo em usuários de EA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sullivan ML, Martinez MC, Gennis P, JE Gallagher. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 41:1-15.
2. Melchert RB, Welder A. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27:1252 – 62.
3. Burkett LN, Falduto MT. Steroid use by athletes in a metropolitan area. *Phys Sports Med.* 1984; 12:69-74.
4. Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids: A review of literature. *Am J. Sports Med* 1984; 12: 469-84.
5. Council on Scientific Affairs. Drug abuse in athletes: Anabolic steroids and human growth hormone. *JAMA* 1988; 259: 1703-5.
6. Sader MA, Kaye A, Griffiths, Robyn J, McCredle, DJ and Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male body builders. *J Am Am Coll Cardiol* 2001;37: 224-30.
7. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl Med.* 1999; 340:115-23.
8. Bonetti, P O, Lerman, L O, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:168-175.
9. Schanzer W. Abuse of androgens and detection of illegal use, In: Nieschiag E. and Behre H.M. (Eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution* (pp. 545-566) Heidelberg: Springer

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Good VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-5.
11. Lise MLZ, Da Gama e Silva TS, Ferigolo M, Barros HMT. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45(4):364-70.
12. Yesalis CE, Kennedy JC, Kopstein NA, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. *JAMA*. 1993; 270:1217-21.
13. National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2001. Research Report Series. Anabolic Steroids Abuse. Washington, DC: NIDA.
14. Durant RH, Escobedo LG, Heath GW. Anabolic-steroid use, strength training, and multiple drugs use among adolescents in the United States. *Pediatrics*. 1995; 96:23-8.
15. Conceição CAN, Wander FS, Massili LP, Vianna LAF, Gonçalves DM, Fossati G. Uso de anabolizantes entre praticantes de musculação em academias. *Pesq Méd*. 1999; 33(1)-33(2):103-16.
16. Araújo LR, Andreolo J, Silva MS. Utilização de suplemento alimentar e anabolizante por praticantes de musculação nas academias de Goiânia – GO. *Rev Bras Ciên e Mov*. 2002; 10(3):13-8.
17. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
18. Ferenchick GS, Swartz D, Ball M, Swartz K. Androgenic- anabolic steroid abuse and platelet aggregation: a pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci* 1992;303: 78-82.
19. Green DJ, Cable NT, Rankin JM, Fox C, Taylor RR. Anabolic steroids and vascular responses. (letter) *Lancet* .1993;342:863.

20. Ferenchick GS. Are anabolic steroids thrombogenic? *N Engl J Med* 1990; 322:476 (letter).
21. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992; 86 (suppl III): III-12-II-19.
22. Ferenchick GS. Anabolic-androgenic steroids and thrombosis: Is there a connection? *Med Hypotheses* 1991; 35:27-31.
23. Mc Nutt RA, Ferenchick GS, Kirilin PC, Hamlin NJ: Acute myocardial infarction in a 22-years-old world class weight lifter using anabolic steroids. *Am J Cardiol*. 1988; 62:164.
24. Ansell JE, Tiarks C, Fairchild VK. Coagulation abnormalities associated with the use of anabolic steroids. *Am Heart J*. 1993; 125(2):367-71
25. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW: Androgen-mediated sensitivity in platelet Aggregation. *Am J Physiol*. 1977 232:H381-H385.
26. Glazer G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels: a Literature Review. *Arch Intern Med*. 1991; 151:1925-1933.
27. Friedl KE, Hannan CJ, Jones RE, Plymate SR. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism*. 1990; 39:69-74.
28. Sader MA, Griffiths KA, McCredle RJ, David J, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:224-30.
29. Ebenbichler CF, Sturm W, Ganzar H, Bodner, Mangweth B, Sandhofer R, Lechleitner M, Föger B, Patsch JR. Flow-mediated, endothelium-dependent

vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids.

Atherosclerosis. 2001; 158:483-90.

30. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004;180:113-123.

31. Fogarty JA, Muller-Delp JM, Delp MD, et al. Exercise training enhanced vasodilation responses to vascular endothelial growth factor in porcine coronary arterioles exposed to chronic coronary occlusion. *Circulation* 2004;109:664-670.

32. Anderson TWJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction. *J Am Col Cardiol*. 1999; 34:631-638.

Tabela 1. Características físicas, quantidade de exercício semanal e medida de pressão arterial em usuários de EA e atletas controles.

	Casos (n = 10)	Controles (n = 12)	<i>p</i>
Idade (anos)	30 ± 12	26 ± 5	NS
Peso (kg)	93 ± 14	77 ± 8	<0,05
Altura (cm)	175 ± 7	178 ± 6	NS
Exercício (h/semana)	5,6 ± 0,7	6,8 ± 3,2	NS
PA Sistólica (mmHg)	155 ± 27	119 ± 12	<0,05
PA Diastólica (mmHg)	93 ± 16	77 ± 10	<0,05

Valores expressos em médias ± desvio padrão; NS = não significativo;
PA = pressão arterial.

Tabela 2. Exames Laboratoriais

	Casos (n=10)	Controles (n=12)	<i>p</i>
Hematócrito (%)	46 ± 2,5	44 ± 2,2	0,10
Hemoglobina (g/dl)	14,7 ± 0,7	14,6 ± 0,6	0,83
Leucócitos (x 10 ³)	8,1 ± 2,2	6,6 ± 1,1	0,08
Plaquetas (x 10 ³)	317 ± 71	215 ± 21	<0,05
Fibrinogênio (mg/dl)	299 ± 108	246 ± 46	0,17
Colesterol total (mg/dl)	151 ± 35	154 ± 25	0,78
Triglicédeos (mg/dl)	100 ± 62	96 ± 37	0,83
HDL (mg/dl)	21 ± 5,5	42 ± 37	<0,05
LDL (mg/dl)	109 ± 27	93 ± 24	0,17

Valores expressos em médias ± desvio padrão

HDL = *high-density lipoprotein*

LDL = *Low-density lipoprotein*

Tabela 3. Hormônios e Proteína C Reativa ultrasensível

	Casos (n=10)	Controles (n=12)	<i>p</i>
PCR Reativa (> 5,00mg/L)	7 (70%)	0 (0%)	<0,05
Testosterona (>54,69 pg/mL)	6 (60%)	0 (0%)	<0,05
Estradiol (>42,6 pg/mL)	5 (50%)	1 (8,3%)	<0,05
FSH (<0,7 mUI/mL)	10 (100%)	0 (0%)	<0,05

Valores expressos em médias \pm desvio padrão;

Erro! Vínculo não válido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Os esteróides anabolizantes comprovadamente trazem malefícios à saúde. Entre os efeitos inerentes a sua toxicidade destacam-se aqueles sobre o sistema cardiovascular. Alguns atletas usuários de esteróides anabolizantes apresentam eventos cardíacos. Esta pesquisa tem por objetivo avaliar o efeito direto dos esteróides anabolizantes sobre os vasos, coagulação do sangue e coração. Os atletas serão submetidos a dosagem sanguínea do perfil lipídico (colesterol e triglicerídeos), além de dosagens hormonais. Também serão realizados exames de urina para detecção ou não de esteróides anabolizantes, para que seja confirmada a presença destas substâncias. Os indivíduos também serão submetidos à ecografia braquial para análise da função endotelial (camada que reveste a artéria braquial por dentro). Os exames são de caráter não invasivo, não apresentando riscos maiores para os atletas.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, justificativa e procedimentos aos quais serei submetido. Estou ciente dos riscos, desconforto e benefícios que podem ocorrer, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados.

Fui, igualmente, informado :

- da garantia de receber resposta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;

- da garantia de que não serei identificado ou informado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que possa afetar a minha vontade em continuar participando;

- da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;

- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O Pesquisador responsável por este Projeto de

Pesquisa _____

(Fone _____), tendo este documento sido revisado e aprovado pelo

Comitê de Ética em Pesquisa dessa Instituição em ____ / ____ / ____ .

Data ____ / ____ / ____

Nome e assinatura do voluntário responsável pela
obtenção do presente consentimento

Observação: O presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em

poderdo Paciente ou de seu Representante Legal e outra com o Pesquisador Responsável.



Protocolo Ecovascular – artéria braquial

Nome / número :		Idade:
Telefone:		
Data experimento:	Peso: Altura:	Exercícios semanais (horas):

() MSD () MSE

Horário de início: ----- Horário de término: -----

Pressão arterial: -----

MEDIDAS

	BASAL			PÓS-OCLUSÃO			PRÉ- NTG			PÓS-NTG		
Primeira												
Segunda												
Terceira												

SUBSTÂNCIAS

ARTIGO EM INGLÊS

ATHEROTHROMBIC MARKERS ALTERATIONS IN STEROID-USING ATHLETES.

SUMMARY

Introduction: Steroids are being used indiscriminately by athletes with the aim of increasing their muscular mass. Adverses effects over the lipid profile and coagulation apart from the pro-atherogenic effect have been found. There are still doubts about the impact of steroids on the endothelial function (EndF) of the users.

Aim: To evaluate the athero thrombic markers alterations and the EndF in athletes who are steroids users (cases) when compared to non user athletes (controls).

Methods: Twenty two male athletes were studied, 10 of them being cases. The systolic and diastolic blood pressures, weight and the amount of weekly exercise hours were measured and also hemogram, platelets, fibrinogen, lipid profile, high-sensitivity C Reactive Protein (CRP) and steroid hormones. The EndF was evaluated by means of brachial artery ultrasound at 4 different moments (initial, post occlusion, pre and post sublingual nitrate administration). Urine samples were collected in order to confirm the presence of steroids.

Findings: The cases weight was higher (93 vs. 77 kg, $p < 0,05$) as well as the average values of systolic and diastolic blood pressures (155 vs. 119 and 93 vs. 77mmHg, $p < 0,05$). The platelet concentration was higher (317 vs. 215×10^3 , $p < 0,05$) and cholesterol was lower for the cases (21 vs. 42mg/dl, $p < 0,05$). Measurable values of CRP ($> 3,16$ mg/L) were found in 70% of the case subjects and in none of the control subjects. ($p < 0,05$). Free testosterone levels were altered (> 55 pg/ml) in 60% of the case subjects and showed normal levels for the control subjects ($p < 0,05$). The FSH

was suppressed ($<0,10\text{mUI/mL}$) for the totality of the case subjects and none for the control subjects. The endothelium-dependent and the endothelium-independent dilatation response to the artery brachial diameter ultrasound was the same for both groups of subjects.

Conclusion: The alterations observed in the platelets, cholesterol and CRP in the case subjects demonstrate the potential adverse effects to the cardiovascular system originated by the use of steroids. The absence of difference in the diameter of the brachial artery suggests that regular exercise might have a protective effect over the EndF even for steroids users.

INTRODUCTION

Steroids are synthetic derivatives of testosterone and were created as a joint therapy to certain medical conditions. Nevertheless, they are more commonly used with the aim of improving athletic performance and helping in the development of muscular mass. The use of steroids brings cell and physio-pathologic alterations as the ones related to hypertension, ventricular remodeling processes and myocardial ischemia. Sudden death has also been related to the use of steroids by humans. Some experimental studies performed on animals showed similar findings to studies performed in humans and point to the existence of four hypothetical models of adverse cardiovascular effects originated by steroids: 1) an atherogenic model involving the effect of steroids on the lipid profile; 2) a model related to the effect of steroids over platelet and coagulation factors; 3) a model which associates steroids and the occurrence of vasospasm and its effects over the vascular system and the nitric oxide system; 4) a model of direct action and the individual injury to the myocardial cells².

Many of the toxic effects of steroids can be related to dose and administration practices/techniques². In 1984 Burkett and Falduto³ related that the doses used by weight lifters were in excess of 10 to 100 times the normal therapeutic dose of the substance. The authors note that among 24 weight lifters the lowest dose was 350% higher than the usual therapeutic dose. Other authors describe doses up to 1000 times the therapeutic dose^{4,5}.

The physiological and pharmacological effects of the androgens in the structure and function of the arteries are not sufficiently described in the international literature. Several pieces of evidence point to the pro atherogenic effect⁶. The endothelial

dysfunction is an early finding of the experimental studies on atherogenesis, even preceding platelet aggregation and the occurrence of clinical conditions ^{7,8}. The early coronary atherosclerosis described for animal and human models has been characterized by an endothelial dysfunction.

Some experiments were carried out on animal models and very few studies have been performed with androgenic steroids using human beings thus creating big unknown areas to be studied since the available observational evidence is poor probably because of the difficulty to find subjects willing to take part in experiments which involve the health/performance/illicit drugs/illness combination.

In view of the above the aim of this work is to evaluate the alterations of the athero thrombic markers and also the endothelial function in steroid using athletes.

METHODS

Individuals and Protocol

Ten male athletes were studied, age 18 to 35 years, all of them steroids users who exercised an average of 5,6 hs per week. Those individuals were compared to 12 men who were not steroid users and who exercised on a similar way. The athletes were selected by the researchers from training centers in the state of Rio Grande do Sul. All of them were interviewed and invited to take part in this observational research. As paradoxical as it might seem the use of steroids in this kind of establishments is widespread and indiscriminate. This experiment was conducted considering the highest ethics parameters applied to research. Clinical exclusion criteria applied was existing any medical conditions (coronary disease, systemic hypertension, mellitus diabetes, leaver, kidney or psychic alterations) and also the use of regular cardioactive medications, tobacco, alcohol or psychoactive drugs. A clinical test was performed, systolic and diastolic blood pressures were measured, height and weight were recorded and a blood test was also performed for platelet, fibrinogen, lipid profile (total cholesterol, HDL and triglycerides on a 12 hour fasting period), CRP, testosterone, estradiol and FSH. The endothelial function was assessed by brachial Doppler ultrasound at four different moments (basal, post-occlusion, pre and post sublingual administration of nitrate). Urine samples were collected to show the presence of steroids. All the individuals signed a written consent being assured of the non-disclosure of their identities. The protocol was approved by the Ethics and Research Committee of the Clinicas Hospital from Porto Alegre.

Lab Tests

Blood was collected from the ulna vein for the determination of hemogram, fibrinogen, total cholesterol, HDL Cholesterol, triglycerides, CRP, estradiol, FSH and testosterone, this one done by radioimmunoassay (RIA) .

The urine samples were used to identify the presence of steroids through mass gas chromatography/mass spectrometry, a method standardized by the Olympic International Committee. (?) The tests were carried out by the Laboratorio de Apoio ao Desenvolvimento Tecnológico (LADETEC/LABDOP) from Rio de Janeiro.

Assessment of the Endothelial Function

The assessment of the endothelial function was done according to the method described by Celermajer & al (?). The researcher collected the data by using 7.0 MHz high resolution ultrasound (ATL HDI 5000) with an Array L12-5 linear transducer. The subjects of this study were asked not to take alcohol nor take exercise on the day of the test. In this study the brachial artery was used to analyze the endothelial function 7 cm. above the elbow after a minimum 10 min resting period in the supine position. Hyperemia was induced by using a pneumatic device placed on the forearm which was pumped up to 50 mmHg above systolic blood pressure in rest for a period of 5 min. In this way the distal ischemic process was induced in the arm. After the deflation of the device the reactive hyperemia took place. The brachial artery was evaluated before pumping the device, 30 seconds before deflation and up to 60 seconds after it with the purpose of measuring the endothelial– dependent dilation.

After other 15 min. resting period a unique dose of nitrate (5 mg) was offered by sublingual administration and the artery was once again studied after 3-4 minutes with

the purpose of measuring the endothelium-independent dilation. The data was collected by using a Doppler signal placed at a 60° angle to the vessel wall and at its center. The diameters analysis recorded in super VHS were made by two independent assessors. The diameter of the artery was measured at the front to rear interphase and between the middle and the adventitia ones. The average diameter was calculated based on 3 heart cycles coincident with the R wave of the electrocardiogram. The diameter variances were studied by means of percentage variances related to the first evaluation (basal) by employing the following equation: $[(\text{post deflation diameter}-\text{resting period diameter})/\text{resting period diameter}] \times 100\%$.

The initial blood flux (basal) was calculated by multiplying the corrected angle of the integral flux speed Pulsed Doppler Recording by π and the artery radius to the power of two. Flux alterations (reaction to hyperemia) were calculated this way: $[(\text{after deflation flux}-\text{rest flux})/\text{rest flux}] \times 100\%$

Statistical analysis

Blind evaluations and analysis were made. The SPSS software (v. 12.0 for Windows) was used for the compilation and analysis of data. The t test of Student for independent samples was used for the analysis of continuous variables. Its non-parametric equivalent, the Mann-Whitney test, was used to compare the continuous variables against the abnormal distribution among samples. The qui-quadrante test was used to analyze the cathegoric variables. The comparison of the results of the brachial ultrasound among groups and within groups was made by analyzing the variances for repeated measures. The differences were considered significant for values of $p \leq 0,05$. Data was expressed on average \pm DP

Due to the difficulty to find individuals willing to participate of such a test the studies available in medical literature were used as a base to calculate the size of the sampling. The value was calculated at 10 individuals per group with an statistic power of 80% and $\alpha = 0,05$ (reliability interval of 95%)

RESULTS

Table one shows demographic data, data related to the weekly exercise period of case and control subjects and also blood pressure measures for both groups. They presented similar age, height and weekly exercise period readings. Weight was significantly higher for steroids users (93 ± 14 vs 77 ± 8 kg, $p < 0,05$) Along the same lines, systolic blood pressure values (155 ± 27 vs 119 ± 12 mmHg, $p < 0,05$) and diastolic blood pressure values (93 ± 16 vs 77 ± 10 mm Hg, $p < 0,05$) were higher on steroids users. Total cholesterol, calculated LDL and triglycerides values were the same for both groups. Nevertheless, a profound decrease on the HDL cholesterol was observed among athletes who used steroids ($21,5 \pm 5,5$ vs 42 ± 37 mg/dl, $p < 0,05$). A higher platelet count was observed among steroids users (317 ± 71 vs $215 \pm 21 \times 10^3$, $p < 0,05$) (Table 2)

The presence of steroids was confirmed through hormonal markers and analysis of urine samples taken from these individuals. Suppression of FSH was observed in 100% of the case subjects and 0% of the control subjects). The levels of free testosterone (value detectable at the Radioimmuassay Laboratory of Clinicas Hospital from Porto Alegre is $>54,69$ pg/mL) and estradiol (detectable value $>42,6$ pg/mL) were significantly higher for steroids users less 60% of the case subjects and zero for the control subjects (Table 3).

The following substances were found in the urine samples: norandrosterone, noretocolanalone, metilttestosterone-M1 and M2, estanozolol-M1, M2 and M3, nortestosterone (pro-hormone), androserone/etiocolanalone < 1 , norandrosterone $\geq 2,0$ ng/ml, clenbuterol, epimentediol, epioxandrolone, dianabol-

M2, androstenodione (pro-hormone), bolasterone-M1, oximetolone (metabolite of metyltestosterone-M1 and oximetolone-M2), thc (metabolite of cannabis sativa – marihuana).

Detectable values of CRP were found ($>3,16$ mg/L – cutting edge used by the Laboratory of Clinica Hospital) in 70% of the steroid users and in none of the control subjects ($p<0,05$).

Regarding the endothelial function analysis (Fig. 1) a similar endothelium-dependent response ($46,4 \pm 7,1$ vs $43,2 \pm 5$) was found for users and non users of steroids respectively when compared to the basal readings for the same individuals ($44,5 \pm 6,7$ vs $40,8 \pm 5$). A similar vessel dilating response was found after the use of sublingual nitrate ($48,3 \pm 6,3$ vs $45,6 \pm 4,3$) for both groups when compared to pre-nitrate readings ($44,9 \pm 6,5$ vs $41,1 \pm 4,7$), did not differ between groups (Figura 1).

DISCUSSION

Thanks to a cross-study for which athletes who used different and concomitant steroid substances were chosen, it was possible to evaluate the effect of this practice on important athero trombotic markers. Data was also collected relative to the effect of these drugs over the endothelial function of weight lifters who trained about 6 hours a week and made regular use of steroids.

Our findings pointed to important alterations to the high-sensitivity CRP, platelets and HDL cholesterol of these individuals showing that a direct relation exists between the use of steroids and the alterations of the athero trombotic characteristics of users of such substances. Particularly, this study brings more knowledge to an area which is not particularly rich but which has provided single oriented data.

Alterations of the endothelial function were not observed on steroid user and steroid non user athletes. It is worth pointing out that as it happens regarding athero trombotic markers there is not much information available related to steroids users. Nevertheless, differently from the apparently uniform results related to athero thrombosis, the few available studies related to steroids and the endothelial function show opposite results.

The use of steroids, especially among young weight lifters and athletes in general has been increasingly registered in the USA ¹¹. A demographic study carried out in 1993 estimated in more than a million the number of regular steroids users in that country ¹². In a 2001 publication, the National Institute of Drug Abuse (NIDA) informed that the percentage of high school students which used these substances had raised 50% over the last four years of the 80's, going from 1,8% to 2,8 % ¹³.

Literature has dealt with this illicit aspect through the last decades. In 1991 Durant & al ¹⁴. randomly studied teenage students taking weight lifting training in 50 states of the USA and demonstrated that the use of illicit drugs such as cocaine was associated to the use of steroids. Most of the cases were among the male portion of the students and were related to the level of demand for the competitions. In the USA the most occurrences of use of illicit drugs of this kind takes place among football players.

In Rio Grande do Sul and Brazil the situation is similar. In 1999 a random research was performed in 12 gyms in Porto Alegre. During that study Conceição & al ¹⁵. studied individuals who were 23 years old on average being all of them older than 19. 24 % of the individuals made regular use of steroids. The most commonly used steroids were deca-durabolin (nandrolone – 37 %), winstrol-depot (estanozolol – 21 %) and durateston (crystallized testosterone – 18 %). The authors also demonstrated 80% of the users employed more than one type of steroid and that 40% of them suffered some kind of side effect related to their use. (12).

In Brazil recent observational data is also available. In 2002 Araujo & al ¹⁶. performed a study with 183 male subjects between the ages of 14 and 51, all of them weight lifters from 14 Goiania gyms (members of the Goiania Weight Lifting Federation) and demonstrated that the use of steroids amounted to 9 %, being the deca-durabolim the most used substance (21%).

In view of the above, at least in theory, we found it useful to imagine that users of steroids might show some kind of vascular endothelial dysfunction when submitted to analysis through ultrasound of the brachial artery. Along the same lines,

injury modifications might occur to athero thrombosis markers were they related to inflammation, coagulation or lipid profile.

When assessing the impact of the chronic use of steroids on the endothelial function as well as the effect of these substances over some athero thrombic markeres in steroid using athletes curious findings were made.

C- Reactive Protein, Coagulation and Lipid Profile

The inflammatory agents most studied as probable factors of cardiovascular accidents are CRP, ICAMs, IL6, TNF α and P-selectine. The CRP is the one which has attracted more attention from the researchers when it comes to the relationship inflammation-exercise which when at a high level would be associated to a higher risk of suffering acute heart stroke, brain stroke and cardiovascular death ¹⁷.

Our study evidenced a significant difference between high-sensitivity CRP readings for users and non users of steroids. Besides this and after looking for other studies in the field we found out that this is the first study that assessed the CRP for this population sector and showed a marked alteration level. This information coincides with existing information relating the use of steroids to the risk of cardiovascular accidents. Their cause seems to be the cholesterol platelet deposit on the vessel walls, fact that could be associated to the increase of platelet aggregation causing a injury inflammatory vascular process.

Consistent data related to coagulation is not abundant. It has been described that the use of steroids facilitates the formation of thrombos due to platelet aggregation stimulation ¹⁸. This apparently takes place due to the alteration of the

vascular reactivity¹⁹ and/or due to the increased activity of coagulation specific enzymes²⁰. In this way, thrombotic and/or atherosclerotic events could, independently, increase the risk of coronary vasospasm²¹, fact which could explain the deaths caused by heart attack occurred to steroid user athletes who, at the time of the necropsy, did not present atherosclerotic lesions to their coronaries.

Besides this, the scientific community already knows that the alkylate 17 α steroid increases the levels of the plasminogen activator increasing antitrombine III and C protein concentrations apart from stimulating several pro-coagulant factors²². In platelet aggregation studies performed on weight lifters hospitalized due to myocardial infarction the patients showed a "state of hypercoagulable" (unit measure :>16 U/min, reference value was up to 5 Ui/min)²³.

In 1993 Ansell & al.²⁴ published a methodologically questionable article in which they assessed the effects of the use of steroids on coagulation and in the level fibrinogen of 16 male weight lifters whose age range went from 20 to 42 years. The aim of the study was to find out if the alterations that had taken place could lead these individuals to a hypercoagulable state. The fibrinogen values were not different for steroid users and non users but a high plaque count was found in the steroid users, this fact is also present in others²⁵ and our study.

Another important finding relates to the extremely low levels of HDL cholesterol in the steroids users of our test. The mechanisms responsible for the alterations of the HDL cholesterol concentrations involve the metabolized HDL enzymes and the hepatic triglyceride lipase, suggesting that the steroids trigger the increase of these enzymes which in turn catabolize the HDL²⁶. The reduction of HDL concentrations can be related to certain kinds of drugs. Metiltestosterone, for instance,

is a pharmacological agent whose side effect is the reduction of the HDL cholesterol levels²⁷.

Finally, the negative effect of the steroids over the high-sensitivity CRP in the athletes of our study when associated to a dramatic reduction of HDL cholesterol levels and a considerable plaque increase seems to provide a harmful frame since these athero thrombic indexes, each within its hierarchy and clinic-laboratorial importance, are being increasingly considered as risk indexes pointing to future cardiovascular events.

Endothelial Function

The results of this study point in the same direction of the hypothesis which associates the chronic use of steroids with endothelial malfunction when evaluated with vascular ultrasound. Our findings are similar to those of Sader & al.²⁸ who studied a group of 10 steroid using athletes, another group of non-users and a third control group formed by sedentary non-user persons. As in our study, the diameter of the vessels was measured during the resting period by means of ultrasound, during active hyperemia and after sublingual nitroglycerine. The arterial flux-related dilation (4,7 vs 4,1) and the NTG response (11,4 vs 14,4) were similar in both weight lifters groups. The authors concluded that despite there being a relation between the use of steroids and the diminished vascular reactivity and the increase of the artery wall thickness, the sole use of these substances seems not to be associated with significant abnormalities of the arterial function thus not causing endothelial dysfunction.

Nevertheless, Ebenbichler & al's²⁹ classical findings cannot be discarded. They studied twenty male weight lifters who reported current or past use of steroids. The

authors used as a control group other six male weight lifters who denied having ever used steroids. The twenty steroid users were divided into three groups: a) those who were not using steroids at the moment of the study (previous use for 4,7 years); b) those who were using steroids (time of use 3,7 years, taking some kind of drug for at least a 8 to 12 week period) and c) those who were still participating in competitions after the use steroids (8 week wash out, but who had been using the drug for a period of 4,6 years for competitions). An ultrasound study of the brachial artery was performed. 7,12. Their findings related to the flux-mediated dilation differ from ours. They observed a diminished dilation being it more noticeable in the weight lifters who used steroids during the competition period.

A reasonable explanation for not finding this result in our study might be related to the fact that the athletes showed a certain kind of “exercise-related protection”^{30,31}.

This protective characteristic associated to regular exercise might lessen the harmful effect over the endothelial function. A feasible theory relates to the pulsing flux, a mainly arterial effect, in the periphery as well as in the coronaries³². As the pulsing flux in the systemic circulation is a recognized nitric oxide producer, when an increase occurs its release becomes faster. It is possible that the regular intense exercise done by the athletes of our sampling stimulates the pulsing arterial flux in such a way that it might work as a barrier against endothelial dysfunction, even for steroid users. Anyway, it is necessary to know in more detail the mechanisms that might consolidate exercise as an element to be used with subjects suffering from inflammatory alterations which might lead to endothelial dysfunction.

Finally, our data is not conclusive. On the contrary, it becomes part of the conflicting findings related to the pair endothelial dysfunction-steroids. It is necessary that new information becomes available and that knowledge is definitely established.

LIMITATIONS AND/OR DIFFICULTIES

In this study, as in all the others, there is an extreme difficulty in working with groups of people who use illicit substances. The steroid users are a difficult group to be studied not only in relation to recruiting volunteers but also in relation to the information regarding dosage and types of substances they use. The use of these drugs apparently makes them unwilling to participate in this kind of experiments. It is not only the illicit side what hinders their participation. It is also, as mentioned by some participants, the fear of discovering some kind of organic abnormality. Due to this, the number (n) of participants was less than we had expected although it was sufficient to carry out the experiment.

To work with steroids users exposed us to a series of technical difficulties specially related to the application of ultrasound tests since the periods at which the equipment was available had to be adjusted in order to contemplate all the participants' time schedules. It is worth pointing out that these athletes were not willing to alter their training schedules in order to come to the hospital and submit to the tests.

A very important fact is the wide range of steroids found in the urine of the athletes who used drugs. Since these individuals used different substances it is not likely that the explanation for our negative findings associated to the endothelial function might be attributed to any kind of selectivity related to the drugs used.

Nevertheless, as no analysis was made about that fact we cannot be definitive in pointing out impact of one or another steroid category over the endothelial function.

CONCLUSION

Platelet, HDL and CRP alterations observed in the steroid using weight lifters demonstrate the potential injury effects of the use of these substances to the cardiovascular system. The absence of difference in the variation of the brachial artery diameter among the groups suggests that regular exercise might have a protective effect over FEnd, even for steroid users.

REFERENCES

2. Sullivan ML, Martinez MC, Gennis P, JE Gallagher. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998; 41:1-15.
2. Melchert RB, Welder A. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27:1252 – 62.
3. Burkett LN, Falduto MT. Steroid use by athletes in a metropolitan area. *Phys Sports Med.* 1984; 12:69-74.
4. Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids: A review of literature. *Am J. Sports Med* 1984;12: 469-84.
5. Council on Scientific Affairs .Drug abuse in athletes: Anabolic steroids and human growth hormone. *JAMA* 1988;259: 1703-5.
6. Sader MA, Kaye A, Griffiths, Robyn J, McCredle, David J. and Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 224-30.
7. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl Med.* 1999; 340:115-123.
8. Bonetti, P O, Lerman, L O, Lerman A. Endothelial dysfunction a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:168-175.
9. Schanzer W. Abuse of androgens and detection of illegal use, In: Nieschiag E. and Behre H.M. (Eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*(pp. 545-566) Heidelberg: Springer

10. Celermajer DS, Sorensen KE, Good VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-5
11. Lise MLZ, Da Gama e Silva TS, Ferigolo M, Barros HMT. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45(4):364-70.
12. Yesalis CE, Kennedy JC, Kopstein NA, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. *JAMA*. 1993; 270:1217-21.
13. National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2001. Research Report Series. Anabolic Steroids Abuse. Washington, DC: NIDA.
14. Durant RH, Escobedo LG, Heath GW. Anabolic-steroid use, strength training, and multiple drugs use among adolescents in the United States. *Pediatrics*. 1995; 96:23-8.
15. Conceição CAN, Wander FS, Massili LP, Vianna LAF, Gonçalves DM, Fossati G. Uso de anabolizantes entre praticantes de musculação em academias. *Pesqu Méd*. 1999; 33(1)-33(2):103-16.
16. Araújo LR, Andreolo J, Silva MS. Utilização de suplemento alimentar e anabolizante por praticantes de musculação nas academias de Goiânia – GO. *Rev Bras Ciên e Mov*. 2002; 10(3):13-8.
17. Blake GJ, and Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89:763-71.
18. Ferenchick G, Swartz D, Ball M, Swarz K. Androgenic- anabolic steroid abuse and platelet aggregation. A pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci* 1992;303: 78-82.
19. Green D. J. , Cable N. T. , Rankin J.M., Fox C. and Taylor R. R. Anabolic steroids and vascular responses. (letter) *Lancet* .1993;342:863.

20. Ferenchick GS. Are anabolic steroids thrombogenic? *N Engl J Med* 1990; 322:476(letter).
21. Lerman A., Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992; 86 (suppl III): III-12-II-19.
- 28.Ferenchick GS: Anabolic-androgenic steroids and thrombosis: Is there a connection? *Med Hypotheses* 1991; 35:27-31.
29. Mc Nutt RA, Ferenchick GS,Kirilin PC,Hamlin NJ: Acute myocardial infarction in a 22-years-old world class weight lifter using anabolic steroids. *Am J Cardiol* . 1988; 62: 164.
30. Ansell JE, Tiarks C, Fairchild VK. Coagulation abnormalities associated with the use of anabolic steroids. *Am Heart J*. 1993; 125(2): 367-71
31. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW: Androgen-mediated sensitivity in platelet Aggregation . *Am J Physiol*. 1977 232: H381-H385.
32. Glazer G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels: A literature review. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 1925-1933.
33. Friedl KE, Hannan CJ, Jones RE, Plymate SR. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if na aromatizable androgen is administered. *Metabolism*. 1990; 39:69-74.
28. Sader MA, Griffiths KA, McCredle RJ, David J, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:224-30.
- 29Ebenbichler CF, Sturm W, Ganzar H, Bodner, Mangweth B, Sandhofer R, Lechleitner M, Föger B, Patsch JR. Flow-mediated, endothelium-dependent

vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids.

Atherosclerosis. 2001; 158:483-90.

30. Moyna NM and Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004;180:113-123.

31. Fogarty JA, Muller-Delp JM, Delp MD et al. Exercise training enhanced vasodilation responses to vascular endothelial growth factor in porcine coronary arterioles exposed to chronic coronary occlusion. *Circulation* 2004;109:664-670.

32. Anderson TWJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction. *J Am Col Cardiol*. 1999; 34:631-638.

Table 1. Baseline Characteristics

	Cases (n=10)	Controls (n=12)	<i>p</i>
Age – years	30 ± 12	26 ± 5	0,24
Weight – kg	93 ± 14	77 ± 8	<0,05
Height – cm	175 ± 7	178 ± 6	0,26
Exercise – hours/week	5,6 ± 0,7	6,8 ± 3,2	0,24
Systolic BP – mmHg	155 ± 27	119 ± 12	<0,05
Diastolic BP – mmHg	93 ± 16	77 ± 10	<0,05

BP – blood pressure

Table 2 . Laboratory studies

	Cases (n=10)	Controls (n=12)	<i>P</i>
Hematocrit (%)	46 ± 2,5	44 ± 2,2	0,10
Hemoglobin (g/dl)	14,7 ± 0,7	14,6 ± 0,6	0,83
Leucocytes (x 10 ³)	8,1 ± 2,2	6,6 ± 1,1	0,08
Platelets (x 10 ³)	317 ± 71	215 ± 21	<0,05
Fibrinogen (mg/dl)	299 ± 108	246 ± 46	0,17
Total cholesterol (mg/dl)	151 ± 35	154 ± 25	0,78
Tryglicerides (mg/dl)	100 ± 62	96 ± 37	0,83
HDL (mg/dl)	21 ± 5,5	42 ± 37	<0,05
LDL (mg/dl)	109 ± 27	93 ± 24	0,17

Table 3 . Changes in hormones and CRP

	Cases (n=10)	Controls (n=12)	<i>p</i>
CRP (> 5,00mg/L)	7 (70%)	0 (0%)	<0,05
Testosterone (>54,69 pg/mL)	6 (60%)	0 (0%)	<0,05
Estradiol (>42,6 pg/mL)	5 (50%)	1 (8,3%)	<0,05
FSH (<0,7 mUI/mL)	10 (100%)	0 (0%)	<0,05

Erro! Vínculo não válido.