UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

VICTOR DA SILVEIRA DONADON

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE ENZIMAS DETOXIFICANTES EM RATAS WISTAR TRATADAS COM OXANDROLONA

Porto Alegre
2024

Victor da Silveira Donadon

Avaliação da atividade de enzimas detoxificantes em ratas wistar tratadas com oxandrolona

Trabalho de Conclusão apresentado à Comissão de Graduação do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito obrigatório à obtenção de grau de farmacêutico.

Orientador(a): Prof. Dr. Marcelo Dutra Arbo

Coorientador(a): Farm. Nícolas Guimarães dos Santos

Porto Alegre

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, em especial a minha mãe Karine e meus avós Jaime e Vera, que nunca mediram esforços para me apoiar e dar todo suporte necessário ao longo deste longo percurso, além de também terem sido fonte inesgotável de inspiração e me deram diariamente motivos para buscar ser um orgulho para eles.

Agradeço enormemente também ao meu orientador Marcelo que durante minha jornada acadêmica genuinamente sempre me incentivou, apoiou e acreditou no meu potencial, além de dar todo o suporte necessário para que esse trabalho pudesse ser realizado. Obrigado também ao meu coorientador Nicolas que esteve comigo me auxiliando durante a realização desse trabalho e tornou esse desafio mais tranquilo.

Obrigado a todos os meus amigos e colegas que ao longo desses anos tornaram a faculdade um lugar mais leve e divertido e que me trarão boas lembranças desse período.

RESUMO

Os esteróides anabolizantes (EAs) são compostos semelhantes à testosterona, principal hormônio sexual masculino, e são capazes de aumentar o processo anabólico de síntese proteica e construção de tecido muscular. Muitos deles possuem também efeito androgênico, aquele capaz de gerar características masculinizantes. O desenvolvimento de EAs sintéticos foi útil na medicina para o tratamento de pessoas acometidas por enfermidades e na recuperação daquelas com problemas de síntese proteica. Apesar disso, o uso de EAs também foi difundido por atletas e praticantes de esportes que desejam melhorar sua performance física e/ou condição estética. A oxandrolona (OXA) é um dos principais EAs utilizados por mulheres que pode ser explicada pela sua baixa atividade androgênica, indesejada pela maioria das usuárias. Entretanto o uso de EAs é perigoso pois traz consigo uma série de efeitos adversos e potenciais tóxicos ao organismo, sendo proibida para fins não médicos. Tendo em vista esse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a atividade de algumas enzimas detoxificantes em ratas submetidas ao exercício físico e tratadas com OXA. Para isso, dois grupos de ratas fêmeas wistar (n= 8-10/grupo) foram tratadas ao longo de 12 semanas com 1,77 mg/kg/dia de suspensão oleosa de OXA via gavagem, enquanto que o controle recebeu somente veículo oleoso. Além disso, ambos os grupos foram submetidos a testes de força e resistência em protocolo de escalada. Após eutanásia, o sangue foi coletado e foram analisadas as atividades das enzimas catalase (CAT), glutationa S-transferase (GST) e glutationa peroxidase (GPx). Nenhuma diferença significativa foi encontrada na atividade das enzimas do grupo controle e do grupo tratado. Dessa forma, nas condições experimentais testadas, a OXA não foi capaz de alterar a atividade das enzimas detoxificantes avaliadas.

Palavras-chave: esteróides anabolizantes, oxandrolona, estresse oxidativo, treinamento anaeróbico, catalase, glutationa S-transferase, glutationa peroxidase.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da oxandrolona (OXA)..... 10

Figura 2: Aparato da escalada em aclive..... 12

Figura 3: Atividade da CAT após 12 semanas de tratamento com oxandrolona (OXA)..... 14

Figura 4: Atividade de GST após 12 semanas de tratamento com oxandrolona (OXA)..... 15

Figura 5: Atividade de GPx após 12 semanas de tratamento com oxandrolona (OXA)..... 16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CAT - Catalase

DHT - Dihidrotestosterona

EROs - Espécies reativas de oxigênio

ERNs - Espécies reativas de nitrogênio

EAs - Esteróides anabolizantes

FDA - Federal Drugs Administration

GST - Glutationa S-transferase

GPx - Glutationa Peroxidase

GSH - Glutationa oxidada

GSS - Glutationa reduzida

OECD - Organization for Economic Cooperation & Development

OXA - Oxandrolona

TBARS - Ácido tiobarbitúrico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO....8

1.1 Oxandrolona e Esteroides Anabolizantes....8

1.2 Estresse oxidativo....10

2 MATERIAIS E MÉTODOS....11

2.1 Animais....11

2.2 Produtos....11

2.3 Tratamento....11

2.4 Teste de força e Resistência Resistida....12

2.5 Eutanásia....12

2.6 Dosagem de proteínas totais....13

2.7 Atividade enzimática da catalase (CAT)....13

2.8 Atividade enzimática da glutationa S-transferase (GST)....13

2.9 Atividade enzimática da glutationa peroxidase (GPx)....13

2.10 Análise estatística....14

3 RESULTADOS....14

3.1 Catalase (CAT)....14

3.2 Glutationa S-transferase (GST)....14

3.3 Glutationa peroxidase (GPx)....15

4 DISCUSSÃO....16

5 CONCLUSÃO....17

REFERÊNCIAS....18

1 INTRODUÇÃO

1.1 Oxandrolona e Esteroides Anabolizantes

Os Esteróides Anabolizantes (EAs) são hormônios derivados do colesterol que atuam promovendo as características sexuais associadas à masculinidade e o anabolismo do tecido muscular. Seus efeitos são provenientes da ligação aos receptores androgênicos, parte da família de receptores esteróides nucleares (DAVEY e GROSSMAN, 2016). O potencial de gerar as características sexuais masculinas é dita também como "efeito androgênico" ou "efeito virilizante" do hormônio. O principal EA endógeno é a testosterona, produzida nos homens pelas células de Leydig nos testículos e pelo córtex da supra-renal em ambos os sexos, mas em quantidades muito menores. A testosterona sofre conversão à um andrógeno mais potente, a dihidrotestosterona (DHT), nos tecidos que expressam a enzima 5α-redutase. Apesar de mais potente, a DHT não têm influência no efeito anabólico de construção do tecido muscular, mas sim nos efeitos androgênicos (BOND et al., 2022). Os primeiros relatos referentes ao uso de EAs eram do consumo de extratos de testículos de animais com a finalidade de curar a impotência sexual ou atuar como afrodisíaco. Com o avanço da medicina e o melhor entendimento a respeito dos EAs eles passaram a ser usados para o tratamento de várias enfermidades que podem aproveitar os seus efeitos anabólicos nos tecidos (HOBERMAN e YESALIS, 1995). Por outro lado, os EAs passaram também a ser usados por atletas e pessoas que desejam obter um padrão estético do seu corpo (BAHRKE et al., 2004; FRAGKAKI et al., 2009), sendo feito muitas vezes de forma abusiva e desacompanhada de profissionais de saúde tornando-as suscetíveis aos efeitos tóxicos provenientes desse uso (BAHRKE et al., 2004).

A Oxandrolona (OXA) (17β-hidroxi-17α-metil-2-oxa-5α-androstan-3-ona) é um hormônio esteróide sintético derivado da testosterona descrito inicialmente em 1962 e desenvolvido pela Searle Laboratories, atualmente Pfizer (RAY, 1963). As modificações estruturais feitas na molécula resultaram em um maior efeito anabólico e menor efeito androgênico quando comparado a testosterona, ou seja, é capaz de facilitar as vias de síntese protéica muscular sem causar muitos efeitos virilizantes. Além disso, a OXA faz parte do grupo de EAs 17α-alquilados, que significa que ela possui a presença de um grupo alquila ligado ao C17-α do anel esteroidal tornando a molécula biodisponível pela via oral (AKYUREK e DUNN, 2006).

A OXA foi aprovada pela primeira vez para uso terapêutico pela Food and Drug Administration (FDA) em 1964 com o nome de Oxandrin©. A aprovação foi concedida a Gemini Laboratories LLC e indicada para recuperação de peso de pessoas que sofreram perda de peso posterior a cirurgias extensas, infecções crônicas ou traumas severos, em pacientes que por condições fisiopatológicas não definidas têm dificuldade no ganho ou manutenção do peso, para contrariar o efeitos catabólico decorrente de tratamentos com corticosteróides a longo prazo e no alívio da dor óssea que é acompanhada na osteoporose (FDA, 2023). Muitos estudos também demonstraram sua

utilização efetiva também na recuperação de pacientes que sofreram queimaduras de graus elevados (LI et al., 2016).

Além de seu uso clínico, muitos atletas fazem o uso da OXA em busca de melhorar seu desempenho esportivo e para fins estéticos. O fato de possuir menor atividade androgênica quando comparado a outros hormônios esteroides tornam a OXA um anabolizante popular entre atletas e praticantes de atividade física do sexo feminino, já que como consequência irão apresentar menos efeitos adversos virilizantes, geralmente indesejado pelas mesmas (IP et al., 2010; BÖRJESSON et al., 2020). Além disso, também é usada para emagrecimento e finalização de atletas de fisiculturismo já que seus efeitos anabólicos são acompanhados de diminuição do acúmulo de líquidos nos tecidos subcutâneos (SCHROEDER et al., 2004). Entretanto, o uso de OXA e EAs para fins estéticos e de desempenho esportivo é desaconselhado por várias instituições médicas e sanitárias por causa do risco de toxicidade e perigo à saúde associado ao seu uso. Em 2023, o Conselho Federal de Medicina emitiu como norma a Resolução 2.333 que proíbe os médicos de prescrever EAs para fins estéticos, hipertrofia ou desempenho esportivo, da divulgação de informações em cursos, eventos ou em qualquer tipo de publicidade que estimule o uso dos mesmos.

O uso de EAs possuem efeitos adverso clássicos e que são comuns também a OXA como: inibição do eixo hipotálamo-hipófise e diminuição da produção de testosterona, calvície, ginecomastia, acne, virilização e hirsutismo em mulheres. Além desses, a OXA é associada a outros problemas mais graves como peliose hepática que pode resultar em falência hepática, hemorragia intra-abdominal e hepatocarcinomas e alteração no perfil lipídico (aumento do LDL e diminuição do HDL) que é sabidamente fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (FDA, 2023).

Em 2023, após uma revisão, a FDA retirou a aprovação dos produtos comercializados à base de OXA nos EUA afirmando que a substância não possui perfil de segurança-efetividade necessário para se manter no mercado (FDA, 2023). No Brasil a OXA faz parte da lista C5 da Port. 344 e só pode ser dispensada mediante presença de receituário de controle especial, além de atender todos os outros requisitos normativos da mesma portaria. Curiosamente, atualmente a OXA é obtida somente através de farmácias magistrais já que o único medicamento comercial à base de OXA registrado pela ANVISA, o Oxandrin©, teve seu registro expirado desde 2005. Além disso, atletas e pessoas que desejam se beneficiar dos efeitos de hipertrofia obtém a OXA de forma ilícita através de mercado paralelo, o que torna a prática ainda mais perigosa já que não possui regulação e frequentemente apresenta composição adulterada (RITSCH e MUSSHOFF, 2000).

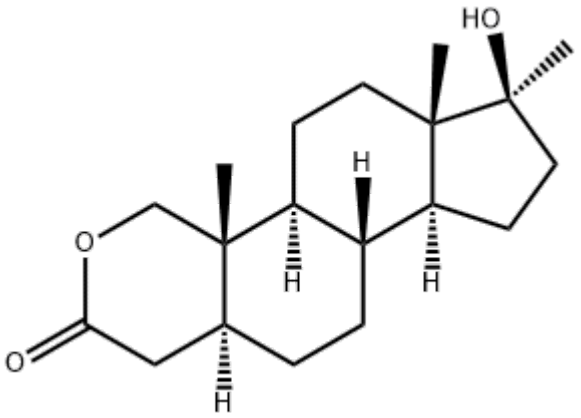

Figura 1: Estrutura química da oxandrolona (OXA)

1.2 Estresse oxidativo

O sistema redox é o nome dado ao conjunto de reações químicas que atuam para a manutenção do equilíbrio entre as formas oxidadas e reduzidas de moléculas de um organismo. Esse equilíbrio é fundamental para a homeostase e para processos celulares como respiração, produção de energia, regulação metabólica, proteção contra espécies reativas, metabolismo e eliminação de xenobióticos. Quando a produção de radicais livres, como espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), entra em desequilíbrio com a capacidade das defesas antioxidantes de eliminar essas, o organismo entra numa condição denominada "estresse oxidativo" (NEHA et al., 2019; SIES, 2021). Esse estresse é prejudicial para a saúde e está associado ao envelhecimento e como fator de risco no desenvolvimento de várias doenças como diabetes (DARENSKAYA et al., 2021), câncer (JELIC et al., 2021), Alzheimer (TELEANU et al., 2022) e aterosclerose (BATTY et al., 2022). Nesse contexto, para combater os efeitos do estresse oxidativo e manter a homeostase, o organismo faz uso de substâncias exógenas e endógenas que eliminam as espécies reativas, impedindo-as de causar danos às suas estruturas internas. As moléculas exógenas são os antioxidantes obtidos da dieta como as vitaminas C e E, flavonoides e carotenoides (NEHA et al., 2019), enquanto que moléculas endógenas, aquelas produzidas pelo próprio organismo, podem ser peptídeos como a glutationa ou, em sua maioria, enzimas. Essas enzimas catalisam reações de oxirredução transferindo os elétrons das espécies reativas para moléculas mais estáveis. Algumas enzimas que atuam nesse processo são a superóxido-dismutase (SOD), a catalase (CAT), a NADPH-oxidase e a glutationa peroxidase (GPx). Além dessas, as enzimas detoxificantes que atuam no metabolismo e eliminação de xenobióticos são importantes para o equilíbrio redox, como as enzimas da família P450 e a glutationa S-transferase (GST) (MONFERRAN et al., 2008). A expressão dessas enzimas é regulada pelo metabolismo energético e pelo aumento nas concentrações de EROs e ERNs e xenobióticos, portanto podem servir como marcadores de estresse oxidativo (RODRIGUEZ et al., 2004; KORBECKI et al., 2019).

Ao longo dos anos, estudos vêm investigando o efeito do uso de EAs e sua influência na geração de estresse oxidativo ao organismo, já que os mesmos aumentam a velocidade de várias vias anabólicas podendo gerar desequilíbrios na produção de espécies reativas ou formar metabólitos tóxicos. Modelos animais e modelos humanos submetidos a tratamentos com EAs foram avaliados quanto ao aumento de biomarcadores de estresse oxidativo e o desenvolvimento de problemas relacionados como hipertrofia cardíaca, injúria hepática e até mesmo neurotoxicidade (BUENO et al., 2017; ALBANO et al., 2021). Nesse contexto de crescimento do uso indiscriminado e abusivo de EAs e OXA, principalmente por mulheres, que o presente estudo visa avaliar os efeitos da administração de OXA no sistema antioxidante enzimático de ratas fêmeas a fim de elucidar os possíveis efeitos adversos associados ao desequilíbrio do sistema redox e consequências prejudiciais a saúde.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Animais

O tamanho amostral foi baseado no protocolo 407 (Toxicidade Oral de Doses Repetidas por 28 dias) da Organization for Economic Cooperation & Development (OECD, 2008), que preconiza um tamanho amostral de 12 animais por grupo. Dessa forma, foram utilizadas 24 ratas Wistar fêmeas com idade de 60 dias, provenientes do Centro de Reprodução e Experimentação de Animais de Laboratório da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CREAL – UFRGS). Estas foram alojadas no CREAL em ambiente de temperatura controlada (22 ± 2°C) e umidade monitorada, com livre acesso a água e alimento e com ciclo claro/escuro de 12h (7h – 19h). Os animais foram mantidos em caixas de polipropileno com as dimensões de 40 cm x 33 cm x 17,8 cm de altura, recobertas por tampas elevadas de arame de ferro carbono perfilado, com tratamento de zincagem e eletropolimento. Cada gaiola alojou até três ratos, de acordo com as especificações da Resolução Normativa (RN) N° 15 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). A carta de aprovação assinada pelo CEUA/UFRGS possui o número 41635. Para garantir que as ratas estivessem em condições fisiológicas semelhantes, o ciclo estral foi monitorado e o tratamento teve início após todas estarem na mesma fase do ciclo.

2.2 Produtos

Foi obtido OXA de grau técnico através de fornecedor certificado e qualificado no mercado magistral.

2.3 Tratamento

Foi preparado uma suspensão oral de oxandrolona em veículo oleoso (óleo de girassol) em concentração de 0,09 mg/ml, sendo a dose administrada de 1,77 mg/kg/dia, via gavagem, em ratas adultas jovens, com peso entre 250-280 g, uma vez ao dia, 30 minutos antes de realizarem o treinamento de força, durante um período de 28 dias. A dose de 1,77 mg/kg/dia administrada é similar ao padrão de dose de 15 mg/dia, administrada em mulheres e utilizada para fins anabolizantes (DEMLING, 2000). Utilizou-se um fator de correção de 6,2 que leva em consideração o metabolismo mais acelerado da espécie (NAIR e JACOB, 2016). Os grupos controle receberam apenas o veículo oleoso. Os protocolos experimentais foram baseados no teste de toxicidade oral após doses repetidas da Organization for Economic Cooperation & Development (OECD, 1995).

2.4 Teste de força e resistência muscular

Os animais foram submetidos a um protocolo de escalada em aclive durante o tempo de tratamento. O teste consiste na subida de uma escada (1,1 x 0,18 m) com 80° de inclinação, e 2 cm de espaçamento entre cada degrau (figura 2; HORNBERGER e FARRAR, 2004), com aparato fixado em suas caudas, iniciando com 50% do seu peso corpóreo total, e seguindo o modelo de progressão de carga, número de séries, período de descanso e frequência de treinamento, semelhante a um programa de treinamento de força para adultos saudáveis (KRAEMER et al., 2002). As cargas carregadas pelos animais foram equivalentes a 50%, 75% e 100% de sua carga máxima de trabalho em cada sessão de treino. Ao final de cada série, os animais descansavam no topo do aparelho por um período de 60 segundos.

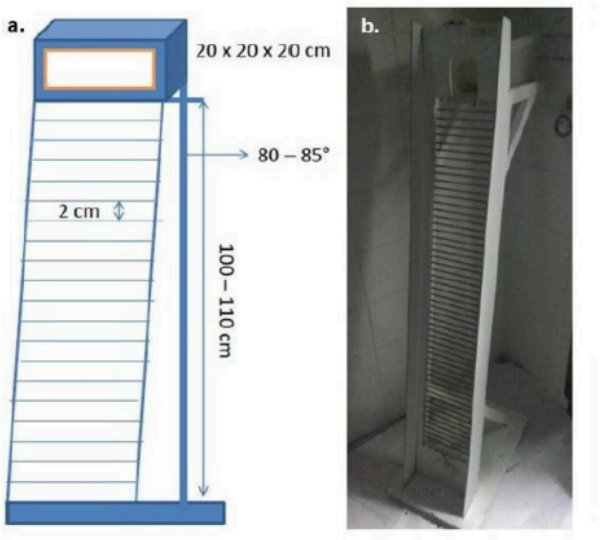

Figura 2: Aparato da escalada em aclive a. escada vertical e suas dimensões; b. aparato confeccionado em madeira com degraus de ferro.

2.5 Eutanásia

A eutanásia foi realizada 24h após o 28° e último dia do tratamento (em dois passos: primeiramente os animais foram submetidos a anestesia profunda via administração intraperitoneal da associação de cetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) e, quando atestado ausência de consciência pela falta de reflexo podal após estímulo por pinçamento, a eutanásia foi finalizada por exsanguinação. A coleta do sangue se deu pela veia cava caudal.

2.6 Dosagem de proteínas totais

A dosagem de proteínas foi feita em sangue total através do método de Lowry (1951), que baseia-se na complexação de íons cobre com as proteínas no meio e com outros reagentes gerando um produto colorimétrico de cor azul, capaz de ser quantificado por espectrofotometria no comprimento de onda de 660 nm. A curva padrão foi construída com 7 pontos entre as faixas de 0 a 40 ug/mL utilizando albumina bovina como padrão.

2.7 Atividade enzimática da catalase (CAT)

A atividade enzimática da catalase foi determinada em sangue total pelo método descrito por Aebi (1984), baseado na degradação do peróxido de hidrogênio (H202) e a quantificação do oxigênio liberado ao longo do tempo. As leituras foram feitas em 240 nm, 37°C, e com intervalo de 20 segundos ao longo de 5 min, sendo expressa em U/mg de proteína.

2.8 Atividade enzimática da glutationa S-transferase (GST)

A atividade enzimática da GST foi determinada em sangue total pelo método descrito por Habig et al. (1974). Esse tem como princípio a capacidade da enzima GST de catalisar a reação entre a glutationa do meio e do reagente CDNB (1-cloro-2,4-dinitrobenzeno), formando um conjugado colorimétrico capaz de ser quantificado. A medida é expressa em U/mg de proteína e as leituras foram feitas a cada 20 segundos, em 340 nm, 37°C em um período de 5 minutos.

2.9 Atividade enzimática da glutationa peroxidase (GPx)

A atividade enzimática da GPx foi determinada em sangue total pelo método descrito por Paglia e Valentine (1967) que baseia-se na degradação do peróxido de hidrogênio feita pela GPx e oxidando o cofator glutationa (GSH). Em seguida a glutationa é novamente reduzida pela presença de NADPH no meio. A atividade da enzima foi determinada indiretamente pelo aumento da quantidade NADP+ na faixa de 360 nm. As leituras foram feitas a cada 20 segundos durante 6 min e a 37°C sendo expressa em µmol de NADPH/min/mg de proteína.

2.10 Análise estatística

As análises foram feitas através do software Graphpad Prism®, versão 5.0, sendo as variáveis expressas como média ± erro padrão da média e analisadas com teste T de Student considerando um nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

3.1 Catalase (CAT)

A atividade catalítica da CAT nas ratas tratadas com OXA não apresentou diferença significativa quando comparada ao grupo controle, conforme a figura 3.

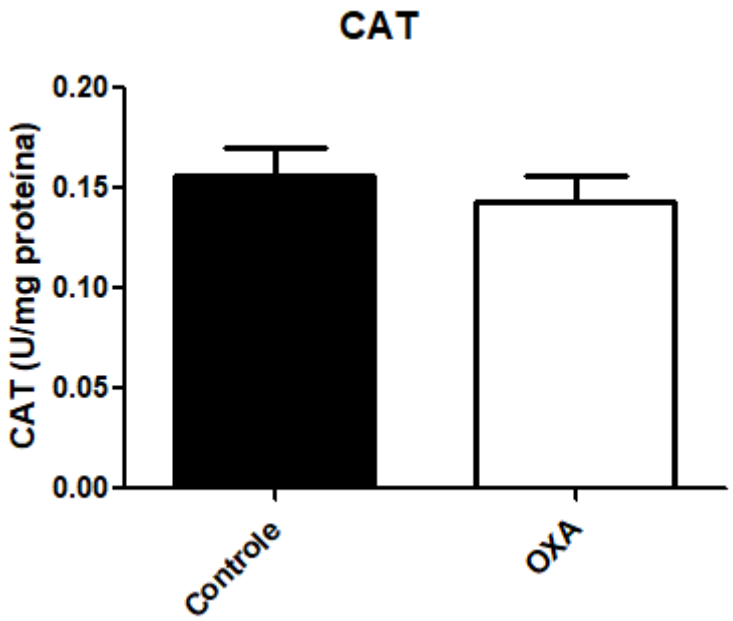

Figura 3: Atividade da CAT após 12 semanas de tratamento com oxandrolona (OXA). Os valores são expressos em média ± erro padrão. Dados analisados por Teste T.

3.2 Glutationa S-transferase (GST)

O grupo tratado com OXA e o grupo controle não apresentaram diferença significativa quanto à atividade da enzima GST, conforme a figura 4.

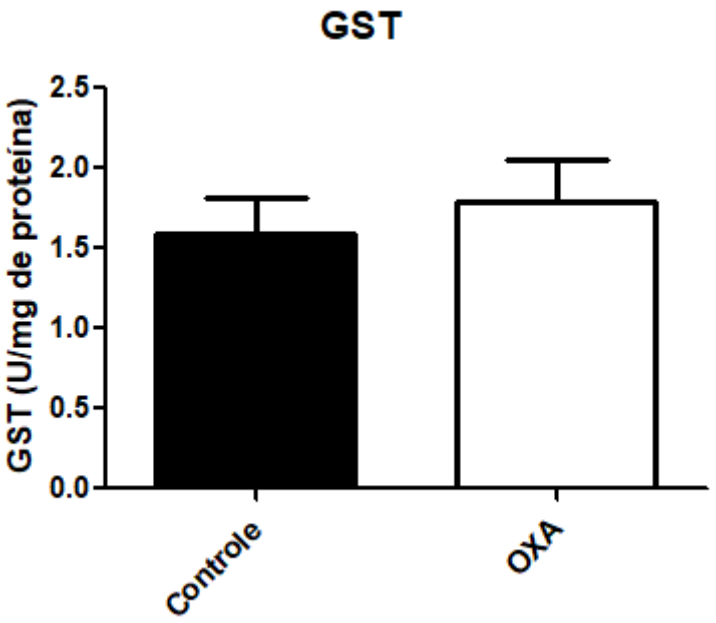

Figura 4: Atividade de GST após 12 semanas de tratamento com oxandrolona (OXA). Os valores são expressos em média ± erro padrão. Dados analisados por Teste T.

3.3 Glutationa peroxidase (GPx)

A atividade da GPx dos ratos tratados com OXA não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo controle, conforme a figura 5.

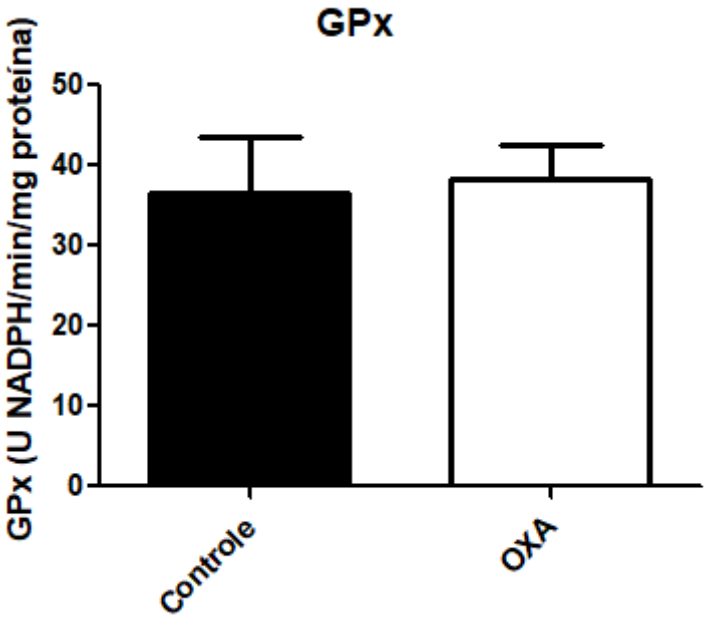

Figura 5: Atividade de GPx após 12 semanas de tratamento com oxandrolona (OXA). Os valores são expressos em média ± erro padrão. Dados analisados por Teste T.

4 DISCUSSÃO

O tratamento realizado com OXA no presente estudo demonstrou não causar alteração significativa na atividade das enzimas analisadas, o que sugere que as ratas tratadas não tiveram aumento na produção de espécies reativas ou algum desequilíbrio indireto no sistema redox. Apesar disso, não podemos descartar a possibilidade de que a OXA possa influenciar direta ou indiretamente na homeostase do sistema redox.

Na literatura, existem estudos que utilizaram tratamentos com diferentes EAs e que demonstraram haver aumento na produção de EROs, na atividade de enzimas antioxidantes e de outros marcadores de estresse oxidativo. O estudo de Ronchi et al. (2021) que avaliou o efeito de baixas e altas doses de OXA (2,5 e 37,5 mg/kg, respectivamente) no tecido cardíaco de ratos wistar, observou um aumento na expressão de marcadores de estresse oxidativo como AOPP (advanced oxidative protein products) e de SOD, além de uma tendência no aumento de TBARS, entretanto a expressão de CAT permaneceu inalterada. Já no estudo realizado por Memudu e Dongo (2023) foi feito a análise em tecido renal de ratos wistar submetidos a um tratamento com decanoato de testosterona a uma dose de 120 mg/kg por 21 dias e foi observado também um aumento nos níveis de MDA e diminuição no nível de SOD em relação aos animais não tratados. Esse mesmo estudo demonstrou que os níveis de MDA diminuem e os de SOD aumentam à medida que o tratamento com a testosterona é descontinuada, sendo um indício do potencial pró oxidante do hormônio. Em outro estudo, também com ratos wistar

(SABORIDO et al., 2003) que foram tratados por 8 semanas com uma dose de 2 mg/kg de estanozolol, não foi demonstrada nenhuma diferença nos níveis de TBARS e GSH no soro do grupo tratado em relação ao grupo controle, enquanto que no tecido hepático, o nível de TBARS foi maior no grupo tratado. Além disso, em relação às atividades enzimáticas, houve um aumento significativo na atividade de SOD, CAT e GPx do tecido hepático dos ratos tratados com estanozol.

Em sangue de homens praticantes de treino de força, foi demonstrado que os usuários de EAs tiveram alguns marcadores de estresse oxidativo como 8-OHdG e MDA aumentados em relação aos não usuários, tanto antes quanto após o teste de força (ARAZI et al., 2017). De modo geral, as diferenças de resultados em relação à matriz biológica utilizada (sangue periférico ou tecidos) pode ser explicada, em parte, pelo fato de que, os EAs e a OXA sofrem sua metabolização majoritariamente hepática. Portanto, é o fígado quem sofre maior influência na produção de espécies reativas e xenobióticos produzidos pelos processos metabólicos, corroborando como possível explicação de por que, no presente estudo, não foi demonstrada diferença significativa entre os grupos tratados com OXA e controle.

Dessa forma, seria interessante avaliar as atividades enzimáticas em órgãos como fígado, rins e coração, após tratamento com OXA, para uma melhor compreensão da sua influência sobre o organismo. O presente estudo faz parte de um projeto maior que irá avaliar outros biomarcadores de dano oxidativo, hepato, cardio e nefrotoxicidades que podem trazer outros resultados para uma avaliação mais completa dos efeitos causados pelo tratamento com OXA.

5 CONCLUSÃO

Apesar de os resultados obtidos indicarem que o tratamento com OXA não trouxe diferenças significativas na atividade das enzimas detoxificantes avaliadas, outros estudos devem ser realizados para determinar se o uso de OXA pode causar estresse oxidativo ou desequilíbrio na produção de radicais livres e, consequentemente, gerar problemas ao organismo. Apesar da influência da OXA e de outros EAs no sistema redox ter sido avaliada em vários estudos, até o presente momento, a sua toxicidade ainda não está completamente elucidada. Dessa forma, é preciso que os estudos continuem avançando de forma a elucidar possíveis mecanismos e variáveis do uso de EAs.

REFERÊNCIAS

AEBI H. (1984). Catalase in vitro. Methods in Enzymology. 105: 121-126.

AKYUREK M., DUNN, R.M. (2006). Oxandrolone. Plastic and Reconstructive Surgery. 118(3): 791–794

ALBANO GD, AMICO F, COCIMANO G, ET AL. (2021) Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. Healthcare (Basel). 2021;9(1):97.

ARAZI, H., MOHAMMADJAFARI, H., & ASADI, A. (2017). Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men. Toxicology reports, 4, 282–286

BAHRKE M.S., YESALIS C.E. (2004). Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. Current Opinion in Pharmacology. 4: 614–620.

BATTY M, BENNETT MR, YU E. (2022). The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. Cells. 2022;11(23):3843.

BIANCHI V., MARBINI A. (2015). Neuroregenerative effect of oxandrolone: a case report. Am. J. Case Rep. 16: 763-7.

BOND P, SMIT DL, DE RONDE W. (2022). Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks?. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1059473.

BÖRJESSON A.., LEHTIHET M., ANDERSSON A., DAHL M., VICENTE V., ERICSSON M., EKSTRÖM, L. (2020). Studies of Athlete Biological Passport biomarkers and clinical parameters in male and female users of anabolic androgenic steroids and other doping agents. Drug Testing and Analysis. 12(4): 514-523.

BUENO A, CARVALHO FB, GUTIERRES JM, LHAMAS C, ANDRADE CM. (2017) A comparative study of the effect of the dose and exposure duration of anabolic androgenic steroids on behavior, cholinergic regulation, and oxidative stress in rats. PLoS One. 2017;12(6):e0177623.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Resolução nº 2.333, de 31 de janeiro de 2023. Adota as normas éticas para a prescrição de terapias hormonais com esteroides androgênicos e anabolizantes de acordo com as evidências científicas disponíveis sobre os riscos e malefícios à saúde, contraindicando o uso com a finalidade estética, ganho de massa muscular e melhora do desempenho esportivo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 de abril de 2023. Disponível em: https://www.crmpr.org.br/uploadAddress/2023[5733]. Acesso em: 22 jul. 2024.

COX D.W, HEINRICHS W.L, PAULSEN C.A, CONRAD S.H., SCHILLER H.S., HEZL M.R., HERRMANN W.L. (1975). Perturbations of the human menstrual cycle by oxymetholone. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 121: 121-126.

CRUZ-TOPETE, D., DOMINIC, P., & STOKES, K. Y. (2020). Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. Redox biology, 31, 101490.

DARENSKAYA, M. A., KOLESNIKOVA, L. I., & KOLESNIKOV, S. I. (2021). Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. Bulletin of experimental biology and medicine, 171(2), 179–189.

DAVEY, R. A., & GROSSMANN, M. (2016). Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. The Clinical biochemist. Reviews, 37(1), 3–15.

DEMLING RH. (2000). Oxandrolone, an anabolic steroid, enhances the healing of a cutaneous wound in the rat. Wound Repair and Regeneration. 8: 97–102.

DORNELLES, G. L., BUENO, A., DE OLIVEIRA, J. S., DA SILVA, A. S., FRANÇA, R. T., DA SILVA, C. B., MACHADO, M. S., PETRY, L. D., ABDALLA, F. H., LHAMAS, C. L., & DE ANDRADE, C. M. (2017). Biochemical and oxidative stress markers in the liver and kidneys of rats submitted to different protocols of anabolic steroids. Molecular and cellular biochemistry, 425(1-2), 181–189.

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

HABIG W.H., PABST M.J., JAKOBY W.B. (1974). Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. Journal of Biological Chemistry. 249: 71307139, 1974

HE, L., HE, T., FARRAR, S., JI, L., LIU, T., & MA, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 44(2), 532–553.

HOBERMAN, J. M., & YESALIS, C. E. (1995). The history of synthetic testosterone. Scientific American, 272(2), 76–81.

HORNBERGER T.A., FARRAR R.P. (2004). Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. Canadian Journal of Applied Physiology. 29: 16–31

IP, E. J., BARNETT, M. J., TENEROWICZ, M. J., KIM, J. A., WEI, H., & PERRY, P. J. (2010). Women and Anabolic Steroids: An Analysis of a Dozen Users. Clinical Journal of Sport Medicine, 20(6), 475–481.

JELIC, M. D., MANDIC, A. D., MARICIC, S. M., & SRDJENOVIC, B. U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. Journal of cancer research and therapeutics, 17(1), 22–28.

KORBECKI, J., BOBIŃSKI, R., & DUTKA, M. (2019). Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.], 68(6), 443–458.

KRAEMER W.J., ADAMS K., CAFARELLI E., DUDLEY G.A., DOOLY C., FEIGENBAUM 23 M.S., FLECK S.J., FRANKLIN B., FRY A.C., HOFFMAN J.R., NEWTON R.U., POTTEIGER J., STONE M.H., RATAMESS N.A., TRIPLETT-MCBRIDE T. (2002). American College of Sports Medicine American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. Medicine and Science in Sports and Exercise, Hagerstown, 34(2): 364-380.

LI, H., GUO, Y., YANG, Z., ROY, M., & GUO, Q. (2016). The efficacy and safety of oxandrolone treatment for patients with severe burns: A systematic review and meta-analysis. Burns : journal of the International Society for Burn Injuries, 42(4), 717–727.

MEMUDU, A. E., & DONGO, G. A. (2023). A study to demonstrate the potential of Anabolic Androgen Steroid to activate oxidative tissue damage, nephrotoxicity and decline endogenous antioxidant system in renal tissue of Adult Wistar Rats. Toxicology reports, 10, 320–326.

MONFERRAN, M. V., PESCE, S. F., CAZENAVE, J., & WUNDERLIN, D. A. (2008). Detoxification and antioxidant responses in diverse organs of Jenynsia multidentata experimentally exposed to 1,2- and 1,4-dichlorobenzene. Environmental toxicology, 23(2), 184–192.

NAIR, A. B., & JACOB, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. Journal of basic and clinical pharmacy, 7(2), 27–31.

NEHA, K., HAIDER, M. R., PATHAK, A., & YAR, M. S. (2019). Medicinal prospects of antioxidants: A review. European journal of medicinal chemistry, 178, 687–704.

OECD (2008). Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris.

PAGLIA D.E., VALENTINE W.N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 70: 158-169

PEY, A., SABORIDO, A., BLÁZQUEZ, I., DELGADO, J., & MEGÍAS, A. (2003). Effects of prolonged stanozolol treatment on antioxidant enzyme activities, oxidative stress markers, and heat shock protein HSP72 levels in rat liver. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 87(4-5), 269–277.

POMARA, C., NERI, M., BELLO, S., FIORE, C., RIEZZO, I., & TURILLAZZI, E. (2015). Neurotoxicity by synthetic androgen steroids: oxidative stress, apoptosis, and neuropathology: A review. Current neuropharmacology, 13(1), 132–145.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 de maio de 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1998/prt0344_12_05_1998.html. Acesso em: 22 jul. 2024.

RAY C.G. (1963). Studies of anabolic steroids. American Journal of Diseases of Children. 106(4): 375.

RITSCH, M., & MUSSHOFF, F. (2000). Gefahren und Risiken von Schwarzmarktanabolika im Sport--Eine gaschromatographisch-massenspektrometrische Analyse [Dangers and risks of black market anabolic steroid abuse in sports --gas chromatography-mass spectrometry analyses]. Sportverletzung Sportschaden : Organ der Gesellschaft fur Orthopadisch-Traumatologische Sportmedizin, 14(1), 1–11.

RODRIGUEZ, C., MAYO, J. C., SAINZ, R. M., ANTOLÍN, I., HERRERA, F., MARTÍN, V., & REITER, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. Journal of pineal research, 36(1), 1–9.

RONCHI, S. N., MASS, E. M. S. W., BERNARDINA, N. R. D., DE MELO JÚNIOR, A. F., DOS SANTOS, W. C., DE ANDRADE, T. U., BRASIL, G. A., & BISSOLI, N. S. (2021). Low and high doses of oxandrolone promote pathological cardiac remodeling in young male rats. Steroids, 170, 108814.

SCHROEDER, E. T., ZHENG, L., YARASHESKI, K. E., QIAN, D., STEWART, Y., FLORES, C., MARTINEZ, C., TERK, M., & SATTLER, F. R. (2004). Treatment with oxandrolone and the durability of effects in older men. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 96(3), 1055–1062.

SIES H. (2021). Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis. Redox biology, 41, 101867.

TELEANU, D. M., NICULESCU, A. G., LUNGU, I. I., RADU, C. I., VLADÂCENCO, O., ROZA, E., COSTĂCHESCU, B., GRUMEZESCU, A. M., & TELEANU, R. I. (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. International journal of molecular sciences, 23(11), 5938.

VORONA E., NIESCHLAG E (2018). Adverse effects of doping with anabolic androgenic steroids in competitive athletics, recreational sports and bodybuilding Minerva Endocrinol. 43(4): 476-488.