Alterações precoces no padrão eletrocardiográfico em ratos tratados com metandrostenolona

Early changes in the electrocardiographic pattern in methandrostenolone treated rats

Resumo Jovens fisiculturistas e atletas, na intenção de aumentar rapidamente a força muscular ou melhorar a aparência, contribuem para o crescente consumo de agentes anabolizantes, em especial a metandrostenolona, ainda que o consenso das múltiplas alterações orgânicas acompanhe a utilização desse fármaco. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência cardíaca, as ondas e os segmentos do ECG em ratos tratados com metandrostenolona (10 mg/Kg/semana pela via subcutânea) durante 7 e 15 dias.

Métodos: Foram utilizados ratos Wistar jovens formando o grupo controle e submetidos ao tratamento durante sete dias (M7) e 15 dias (M15), contendo seis animais. Posteriormente, após anestesia com pentobarbital sódico (40 mg/Kg,ip), o ECG foi analisado com o auxílio do eletrocardiógrafo Heart Ware®. **Resultados:** Foi verificado que o tratamento com M promoveu elevação na frequência cardíaca em intensidade crescente concomitante à progressão do tratamento, houve também modificação no segmento QT nos grupos M7 e M15, além de ser observado no último grupo a manifestação de inversão de onda U e episódios de extrassístole isolada.

Conclusão: O tratamento com metandrostenolona promoveu alterações eletrocardiográficas precoces, indicando que em doses usualmente utilizadas por praticantes de atividade física promove lesão no miocárdio.

Palavras-chave: Esteroides anabólicos. Eletrocardiografia. Ratos.

Patrícia Carla Paulino Belotto
Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), Piracicaba/SP – Brasil.
Luis Carlos Alves Junior
Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), Piracicaba/SP – Brasil.
Carolina Gabriela Reis Barbosa
Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), Piracicaba/SP – Brasil.
Mateus Aparecido Stahl
Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), Piracicaba/SP – Brasil.
Lucio Ferreira Santos Carlos Alberto da Silva
Universidade Metodista de Piracicaba (Unimep), Piracicaba/SP – Brasil.

Abstract Objectives: Physical activity practitioners incessantly seek to improve body aesthetics and athletic performance and to achieve goals, it has been widely reported the use of anabolic agents, especially methandrostenolone (M), although it is a consensus of the multiple organic changes that accompany the use of this drug. The objective of this study was to evaluate heart rate, ECG waves and ECG segments in rats treated with methandrostenolone (10 mg / kg / week by the subcutaneous route) for 7 and 15 days.

Methods: Young Wistar rats were used to form the control group and were submitted to treatment for 7 days (M7) and 15 days (M15) containing six animals. Subsequently, after anesthesia with sodium pentobarbital (40 mg / kg, ip), the ECG was analyzed with the aid of the Heart Ware® electrocardiograph.

Results: It was verified that the treatment with M promoted elevation

in the heart rate in increasing intensity concomitant to the progression of the treatment, there was also modification in the segment QT in the groups M7 and M15, besides being observed in this last group the manifestation of U-wave inversion and episodes of isolated extrasystoles.
Conclusion: Treatment with methandrostenolone promoted early electrocardiographic alterations, indicating that in doses usually used by physical activity practitioners, it promotes myocardial injury.
Key-words: Anabolic steroids. Methandrostenolone. Electrocardiography. Rats.

Introdução

A comunidade fitness busca integrar a sua prática com mudanças na estética corporal e desempenho, e assim, para atingir os seus objetivos, segue rigidamente programas de treinamento associados a um primoroso controle alimentar. No entanto, para maximizar os resultados, muitos indivíduos, atletas ou não, utilizam ilicitamente diferentes substâncias ergogênicas como recurso auxiliar à prática esportiva.[1]

Embora existam muitos protocolos de treinamento que permitem a obtenção de resultados expressivos no que se refere à tríade, treinamento/suplemento/desempenho, a literatura tem descrito o uso de esteroides andrógenos anabólicos, no intuito de potencializar as respostas do organismo submetido ao exercício.[2,3]

Os esteroides anabólicos são compostos derivados da testosterona, cujo mecanismo de ação decorre de ligação a receptores androgênicos presentes no DNA modulando múltiplas vias citosólicas ligadas à síntese proteica.[4] No mercado existem muitas formas farmacológicas de esteroides androgênicos, em especial destaca-se a metandrostenolona (Dianabol ®) pela maior afinidade ao receptor presente no DNA e melhor transcrição na síntese proteica, porém, similar ao observado frente à utilização de outras fórmulas de esteroides, há muitos efeitos colaterais vinculados ao uso dessa substância.[5,6,7]

Estudos dos eventos relacionados à ação dos esteroides anabolizantes no sistema cardiovascular indicam alterações na pressão arterial e sugerem que também ocorram alterações eletrocardiográficas.[8]

Sabe-se que o eletrocardiograma (ECG) é um dos métodos importantes no diagnóstico de alterações na funcionalidade cardíaca, uma vez que mostra a propagação das ondas elétricas nas diferentes partes que compõem o músculo cardíaco. Nesse contexto, a onda P e os seus intervalos representam o tempo desde a ativação sinusal até o início da despolarização ventricular. O sinal elétrico nas câmaras ventriculares é representado pelo complexo QRS, que indica o tempo total para a despolarização ventricular, tendo início no feixe de His e sequencial dissipação do sinal elétrico pelo tecido condutor His-Purkinge até a despolarização completa da câmara.[9] Por sua vez, o intervalo entre o início do complexo QRS e o fim da onda T é chamado de intervalo Q-T, e corresponde ao tempo necessário para a completa excitação elétrica e a recuperação dos ventrículos, sendo, portanto, a medida da duração da sístole "elétrica".

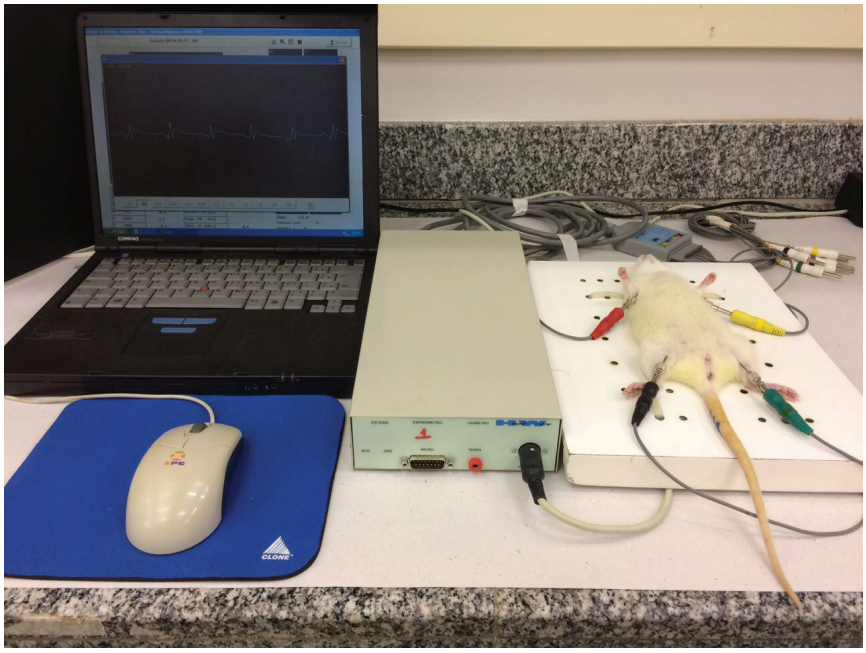
Na literatura existem poucos estudos que mostram o comportamento eletrocar-

diográfico (ECG) nas fases iniciais do tratamento com metandrostenolona, assim, este foi o objetivo deste trabalho.

Material e métodos

Foram utilizados ratos Wistar pesando 220±20g, os quais foram alojados em gaiolas coletivas contendo no máximo quatro animais e mantidos em sala climatizada (23±2ºC) com ciclo claro/escuro de 12/12 h, recebendo água e ração à vontade. Todos os procedimentos foram autorizados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal CEUA protocolo 04/2016. Os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos experimentais denominados Controle (C), M7 (tratados com o anabolizante metandrostenolona durante sete dias) e M15 (tratados com o anabolizante metandrostenolona durante 15 dias). O tratamento consistiu em administrar a metandrostenolona pela via subcutânea diariamente compondo a dose de 10 mg/Kg por semana e corresponde àquela usada por atletas.[10] Após o período experimental, os ratos foram anestesiados com pentobarbital sódico (40mg/Kg, ip) e submetidos à avaliação da atividade elétrica cardíaca (ECG) com o uso do aparelho ECG 98 – HEART WARE® (Figura 1). Para a captação do sinal eletrocardiográfico, os eletrodos foram conectados aos canais do computador (Heart Ware System) e foram registradas três derivações bipolares (DI, DII e DIII), e nas três derivações amplificadas (aVR, aVL e aVF) com sensibilidade N e velocidade de 50 mm/s. O intervalo QT foi medido em dez batimentos consecutivos, do início do complexo QRS ao ponto de retorno da onda T isoelétrica. Na avaliação estatística, foi utilizado ANOVA seguido do teste de Tukey, $p<0,05$.

FIGURA 1. Sistema de Captação do sinal eletrocardiográfico (Heart Ware System).

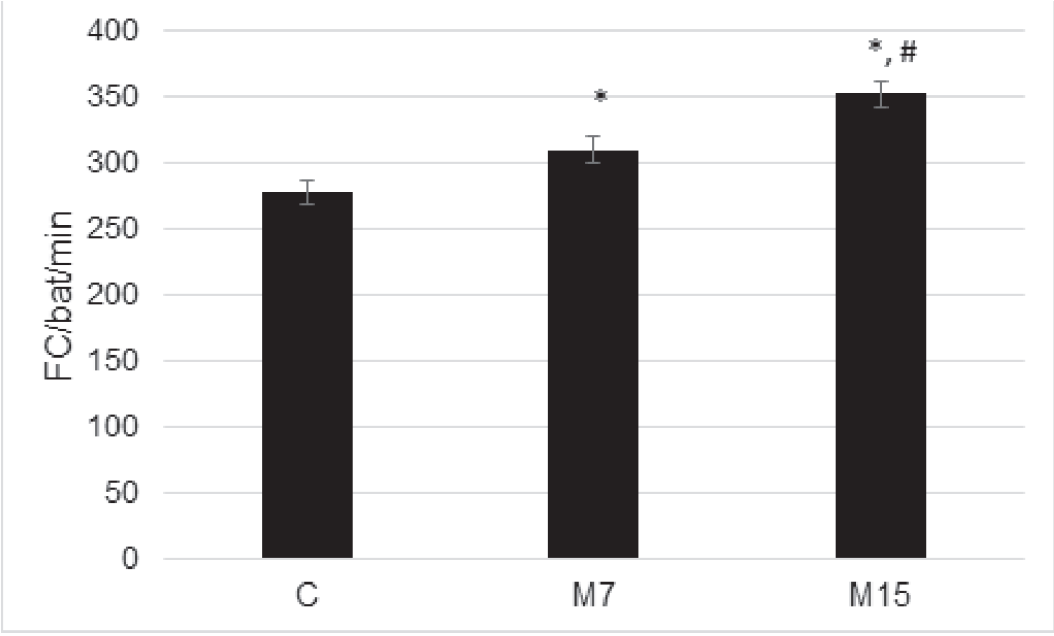


Resultados

Na análise eletrocardiográfica (ECG) foi utilizado como anestésico o pentobarbital sódico na dose de 40 mg/Kg (IP), tendo em vista que esse fármaco não altera parâmetros elétricos no coração.[11] Na experimentação, foi observado que o grupo controle (C) apresentou frequência cardíaca (FC) em repouso compatível com os valores descritos na literatura.

Inicialmente, os registros eletrocardiográficos mostram que a FC do grupo tratado com metandrostenolona durante sete dias (M7) é 15% maior se comparado a FC do grupo C. Por sua vez, no grupo tratado com metandrostenolona durante 15 dias (M15) foi observado que a FC foi 26% maior se comparado ao grupo C e 15% maior se comparado ao M7 (Figura 2).

FIGURA 2. Frequência cardíaca (bat/min) dos grupos controle (C), tratados com metandrostenolona por sete dias (M7) e tratados com metandrostenolona por 15 dias (M15). Os valores representam a média ± dp, n=6. *p<0,05 comparado ao C, #p<0,05 comparado ao M7.



Dentro da análise do registro eletrocardiográfico foi observado que a onda S passou a apresentar menor amplitude concomitante ao aumento no tempo de tratamento, bem como, houve aumento na frequência cardíaca (Figura 2). As ondas e os intervalos também se mostraram alterados, de forma que o intervalo PR foi 25% mais rápido no M7 e 35% mais rápido no M15. O complexo QRS não exibiu modificação no tempo de propagação em qualquer condição experimental, no entanto, o intervalo QT foi reduzido em 27% no grupo M7 quando comparado ao C, enquanto no grupo M15 o intervalo foi reduzido em 43% se comparado ao C e 22% se comparado ao M7 (Tabela 1 e Figura 2).

O traçado da onda S também foi alterado, sendo observado redução progressiva na amplitude (mV) concomitante à progressão do tratamento, tornando-se menor se comparado ao controle. Um fato importante a salientar é que ao atingir o 15°. dia do tratamento iniciou-se a manifestação de ondas U invertidas, evento registrado em 60% dos animais e, ainda nessa fase, 35% dos animais apresentaram retardo na ativação do nódulo sinusal e extrassístole, fatos indicativos de uma possível lesão cardíaca (Figura 3).

TABELA 1. Tempo de condução (ms) no intervalo PR, no complexo QRS e no intervalo QT dos grupos controle (C), tratados com metandrostenolona durante sete dias (M7) e tratados com metandrostenolona durante 15 dias (M15). Os valores correspondem à média ± dp, n=6. *p<0,05 comparado ao controle, #p<0,05 comparado ao grupo tratado durante sete dias.

	C	M7	M15
Intervalo PR (ms)	40±1,3	30±0,9*	26±0,3*,#
QRS (ms)	50±2,3	48±0,0	46,5±1,9
QT (ms)	286 ± 17	208,12 ± 11*	163 ± 13*,#

FIGURA 3. Registro eletrocardiográfico representando o complexo de onda (P, Q, R, S, T) na derivação D2 dos grupos controle (C), tratado com metandrostenolona durante sete dias (M7) e tratado com metandrostenolona durante 15 dias (M15). As figuras mostram as mudanças na onda S e a taquicardia instalada no tratamento durante sete dias e de forma mais pronunciada no tratamento durante 15 dias.

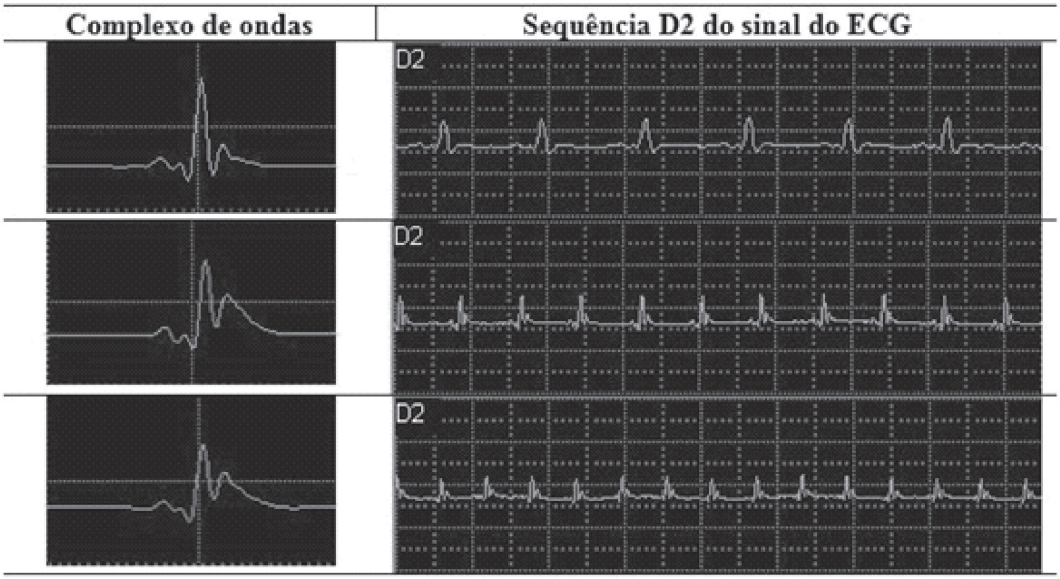
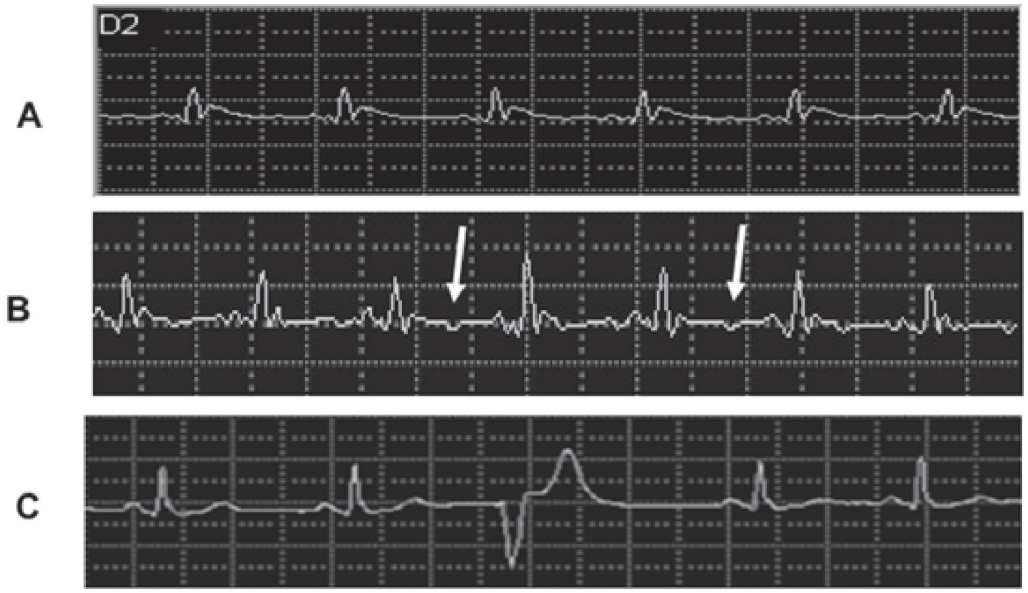


FIGURA 4. Registro eletrocardiográfico na derivação D2. Pode-se verificar em A o traçado do grupo controle; em B verifica-se a presença de ondas U invertidas (seta); em C pode-se verificar a presença de extrassístole (em destaque).



Discussão

Os parâmetros eletrocardiográficos (ECG) captados em animais controle, aqui descritos, acompanham estudos que caracterizaram os segmentos e ondas para a espécie.[12,13,14] A título de comparação, destaca-se aqui que os parâmetros do ECG em ratos normais assemelham-se ao descrito em humanos, considerando as deflexões P, Q, R, S, T, U. No entanto, em termos de amplitude e tempo, certamente existem características específicas, porém, com grande similaridade.[15]

Embora haja uma aplicação clínica/terapêutica na indicação de tratamentos com anabolizantes androgênicos, sabe-se que a expressiva maioria de efeitos colaterais descritos na literatura fundamenta-se no uso indiscriminado, por praticantes de atividade física que buscam melhora na estética e no desempenho.[16,17] Por essa razão, foi escolhido para este trabalho um padrão de tratamento com metandrostenolona, assumindo um protocolo de dose similar ao utilizado por atletas e frequentadores de academias.[10]

Estudos avaliaram os ajustes pressóricos em usuários de anabolizantes e, apesar de haver contradição, muitos relatos demonstraram aumento na pressão arterial nas primeiras dez semanas de uso.[18,19] Neste trabalho, corroboramos com os autores, indicando que precocemente ocorre elevação na frequência cardíaca de forma progressiva concomitante à progressão do tratamento, considerando a interface do 7º. para o 15º. dia. Merece ressaltar que, os estudos indicam a necessidade de desenvolver avaliações e/ou metodologias que permitam identificar precocemente alterações no funcionamento cardíaco e que sejam indicadoras de proces-

so lesivo no miocárdio, condição que faz do eletrocardiograma o registro ideal e contempla a necessidade.

No âmbito de alterações na condução elétrica no coração, há autores que relataram arritmias ventriculares, condição que põe em risco a vida de uma grande parte dos usuários dessa substância. Nesse sentido, este trabalho mostra por meio da eletrocardiografia que o tratamento com metandrostenolona altera as dinâmicas elétricas cardíacas promovendo taquicardia, progressivamente ao desenrolar do tratamento, condição que reflete a capacidade da metandrostenolona em modificar o fluxo iônico das vias de dissipação do sinal nas câmaras cardíacas.[20]

Além disso, essas alterações significativas podem ter relação com a capacidade do agente anabólico interferir no controle autonômico do coração, sendo sugerido na literatura que os anabolizantes promovem aumento nas respostas taquicárdicas e ao mesmo tempo redução nas respostas bradicárdicas, atuando de forma significativa nos centros de controle do sistema nervoso central.[21]

Classicamente, tem sido sugerido que agentes anabolizantes afetam a repolarização ventricular.[22] Ao analisarmos o intervalo QT, foi verificado que houve encurtamento do segmento progressivamente ao tempo de tratamento, assim, tem sido sugerido na literatura que o encurtamento do intervalo QT pode predispor a arritmias, no entanto, sob nosso protocolo não constatamos essa alteração elétrica, mas observamos o aparecimento de outros sinais importantes e demarcadores de lesão na dinâmica funcional do miocárdio, como demonstrado no registro D2 a presença de extrassístole e inversão da onda U.[24]

Descrições ligadas à dinâmica eletrocardiográfica têm sugerido que a onda U é marcadora de repolarização tardia de regiões do miocárdio ventricular. Uma análise citológica das células do ventrículo esquerdo revelou a presença de uma população de células denominadas de células M, na proporção de 30% das células do subepicárdio do ventrículo esquerdo, as quais revelam potencial eletrofisiológico diferenciado, ou seja, mostram potencial de ação mais prolongado que as demais células, assim, a repolarização dessas células coincide com a onda U e, nesse contexto, a repolarização mais lenta cria campos de polaridade não homogêneos facilitadores do surgimento de arritmias.[23,24] Em especial, sabe-se que as ondas U negativas são indicadoras de alterações funcionais do miocárdio, condição que neste trabalho foi detectada em alta frequência e precocemente, o que faz do ECG uma ferramenta ímpar na detecção de anomalias no sistema de condução.

Por fim, ressalta-se que a utilização dos anabolizantes androgênicos, enquanto ferramenta farmacológica que pode propiciar melhora no desempenho atlético, pode aumentar precocemente o risco de lesão no músculo cardíaco. É função social de professores, profissionais de educação física e pesquisadores orientar a comunidade a respeito dos riscos do uso indiscriminado desses agentes anabolizantes, principalmente por uma população fisicamente ativa, cujo eixo norteador é atingir, a curto prazo, respostas na melhora da estética e no desempenho físico/esportivo.

Considerações finais

Em um curto período de tratamento, o uso de esteroide androgênico metandrostenolona, nas doses utilizadas por atletas, promoveu significativas modificações nas dinâmicas elétricas do coração, indicando potencial em promover lesão no miocárdio.

Referências

1. Brito A., Faro A. Significações Atribuídas aos Anabolizantes: um embate entre o desejo e o risco. **Psicologia, Saúde & Doenças.** 2017; 18 (1): 102-114.
2. Creutzberg EC, Schols AM. Anabolic steroids. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** 1999; 2 (3): 243-53.
3. Ferreira UMG, Ferreira ACD, Azevedo AMP, Medeiros RL, Silva CAB. Esteroides Anabólicos Androgênicos. **RBPS** 2007; 20 (4): 267-275.
4. Lazar MA. Maturing of the nuclear receptor Family. **J Clin Invest.** 2017; 127 (4): 1.123-1.125.
5. Silva PRP, DanielskiI D., CzepielewskiI A. Anabolic steroids in sports. **Rev Bras Med Esporte**. 2002; 8 (6): 1.510-1.522.
6. Gomes R., Torres ILS. **Farmacologia clínica**. Elsevier, 1. ed. 2017, 524p.
7. Santos AM. **O Mundo Anabólico** – Uso de Esteróides Anabólicos nos Esportes – Santos, 3. ed. 2017.
8. Dornas WC, Oliveira TT, Nagem TJ. Efeitos adversos do abuso de esteroides anabólicos sobre o sistema cardiovascular Anabolic steroids abuse and its adverse effects on the cardiovascular system. **Rev. Bras. Farm.** 2008; 89 (3), 2008.
9. Schwarz L. Artigo de revisão: eletrocardiograma. **Revista Ilha Digital**. 2009; 1: 3-19.
10. Medeiros A., Oliveira EM, Gianolla R., Casarini DE, Negrão CE, Brum PC. Swimming training increases cardiac vgal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Braz. J. Med. Biol. Res**. 2004; 37: 1.909-17.
11. Kumar S., Kela AK, Mehta VL, Shukla AK. Preferred anesthetic agents in experimental cardiology: A study on rat electrocardiogram. **Indian J. Pharmacol.** 1995; 27: 127-129.
12. Bestetti RB. Caracterização do *eletrocardiograma* basal de *ratos* infectados pelo T. cruzi. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [online].** 1987; 29 (4): 224-229.
13. Christofoletti DC, Pezolato VA, Abreu MFR, Mascarin AL, Silva CA. Eletrocardiografia: um método útil na seleção de animais de experimentação. **Saúde Rev. 2013**; 13 (33): 39-46.
14. Pezolato VA, Mascarin AL, Paulino PC, Silva CA. Electrocardiographic profile of rats after malnutritional recovery. **Medicina (Ribeirão Preto)**. 2013; 46 (3): 281-288.
15. Bonilha AMM, Saraiva RM, Kanashiro RM, Portes LA, Antônio EL, Tucci PJF. A routine electrocardiogram should not be used to determine the size of myocardial infarction in the rat. **Braz J Med Biol Res**. 2005; 38: 615-619.
16. Hartgens F., Kuipers H. Effects of androgenic anabolic steroids in athletes. **Sports Medicine, Auckland**. 2004; 34 (8): 513-554.
17. Abrahin OSC, Souza EC. Esteroides anabolizantes androgênicos e seus efeitos colaterais: uma revisão crítico-científica. **Rev. Educ. Fis/UEM. 2013**; 24 (4): 669-679.
18. O'sullivan AJ. Anabolic-androgenic steroids: medical assessment of present, past and potencial users. Medical **Journal of Australia**. 2000; 173 (6): 327-329.
19. Kanayama G., Hudson JI, Pope HG JR. Illicit anabolic-androgenic steroid use. **Horm Behav.** 2010; 58 (1): 111-21.

20. Maior AS, Carvalho AR, Marques-Neto SR, Menezes P., Soares PP, H. Cardiac autonomic dysfunction in anabolic steroid users. **Scand J Med Sci Sports**. 2013; 23 (5): 548-55.
21. Beutel A., Bergamaschi CT, Campos RR. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. **J. Steroid Biochem Mol Biol.** 2005; 93: 43-48.
22. Djordjević V., Stanković I., Stipac AV, Putniković B., Nesković AN. Short QT interval is unreliable marker of anabolic androgenic steroid abuse in competitive athletes. **Srp Arh Celok Lek.** 2012; 140 (11-12): 711-716.
23. Magalhães CC, Serrano JR CV, Consolim-Colombo SM, Nobre F., Fonseca FAH, Ferreira JFM. **Tratado de Cardiologia**, 3. ed. Manole, 2015.
24. Ribeiro LR, Reis FP, Bomfim AS, Barbosa EC, Boghossian SHC, Veloso HH, GINEFRA P. Antigos e Novos Conceitos sobre a Onda U do Eletrocardiograma. **Revista da SOCERJ**. 2004; 17 (3): 192-194.

DADO(S) AUTOR(ES)

Patrícia Carla Paulino Belotto
Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba/SP – BRASIL. pcpaulin@Unimep.br

Luis Carlos Alves Junior
Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba/SP – BRASIL. luizcarlosedufisica@gmail.com

Carolina Gabriela Reis Barbosa
Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba/SP – BRASIL. carolgrb@yahoo.com.br

Mateus Aparecido Stahl
Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba/SP – BRASIL. garrastahl@yahoo.com.br

Lucio Ferreira Santos
lucio1996@yahoo.com.br

Carlos Alberto da Silva
Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Piracicaba/SP – BRASIL. casilva@unimep.br

Submissão em: 02/01/2018
Aceito em: 04/01/2018