

ADMINISTRAÇÃO EXPERIMENTAL DE ESTERÓIDE ANABÓLICO ANDROGÊNICO E ÁLCOOL CAUSA ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS E MORFOMÉTRICAS NOS OVÁRIOS E ÚTERO DE RATAS ADULTAS

EXPERIMENTAL ADMINISTRATION OF ANABOLIC ANDROGENIC STEROID AND ALCOHOL CAUSES HISTOLOGICAL AND MORPHOMETRICAL ALTERATIONS IN THE OVARIES AND UTERUS OF ADULT RATS

Isabel Cristina Cherici CAMARGO¹; Tatiana Cristina de GÊNOVA²;
 Marcela Cristina de Pontes MACHADO²; Fernando FREI³;
 Suzana de Fátima Paccola MESQUITA⁴

1. Professora, Doutora, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual Paulista - UNESP, Assis, SP, Brasil. camargo@assis.unesp.br; iccam@yahoo.com.br; 2. Aluna do curso de graduação em Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas - UNESP, Assis, SP, Brasil; 3. Professor, Doutor, Departamento de Ciências Biológicas - UNESP, Assis, SP, Brasil; 4. Professora, Doutora, Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, PR, Brasil.

RESUMO: O uso abusivo e indiscriminado de esteróides anabólicos androgênicos é uma prática comum entre jovens e adultos de ambos os sexos. Geralmente estas substâncias são utilizadas simultaneamente com outras drogas, lícitas ou não, que causam prejuízos à saúde. O objetivo do estudo foi avaliar a influência da administração experimental do esteróide decanoato de nandrolona (DN), associado ou não ao álcool, nos ovários e útero de ratas adultas. Fêmeas com ciclo estral regular (n = 20), foram distribuídas nos grupos: a) controle (solução fisiológica); b) DN (7,5 mg/kg de peso corpóreo; intraperitoneal); c) álcool (AL; 0,2 mL/100g de peso corpóreo; oral); d) DN + AL. Os tratamentos foram realizados através de uma única dose por semana, durante doze semanas consecutivas. Verificou-se que os tratamentos experimentais promoveram alterações no ciclo sexual, na histologia ovariana e uterina, na quantificação folicular e nos parâmetros morfométricos do útero, sendo estes efeitos marcantes nos grupos androgenizados DN e DN + AL. Concluiu-se que o uso isolado ou simultâneo de esteróide anabólico e álcool promovem toxicidade ovariana e uterina em ratas adultas.

PALAVRAS-CHAVE: Esteróide anabólico. Álcool. Histomorfometria. Ovários. Útero. Ratas.

INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado de esteróides anabólicos androgênicos (EAA) é uma prática que vem despertando a atenção dos órgãos de saúde pública e da comunidade científica. São derivados sintéticos da testosterona (HOFFMAN; RATAMESS, 2006), recomendados na clínica médica nas condições de caquexia associada com AIDS, doença pulmonar obstrutiva crônica, deficiência renal ou hepática, câncer, recuperação pós-operatória, queimaduras (BASARIA et al., 2001), sarcopenia (SILVA et al., 2006) e Síndrome de Turner (ROSENFELD et al., 1992). No entanto, os EAA conhecidos popularmente como agentes anabolizantes, são utilizados de forma abusiva por atletas ou não, a fim de melhorar a aparência e aumentar a massa muscular em curto período de tempo.

As doses de EAA administradas podem ser 5 a 29 vezes superiores às doses de reposição fisiológica de testosterona e geralmente são utilizados esquemas em ciclos que variam de 5 a 10 semanas (PERRY et al., 2005). O decanoato de nandrolona é considerado um dos esteróides

injetáveis mais utilizados por praticantes de musculação, devido ao seu moderado potencial androgênico e boa propriedade anabólica (PERRY et al., 2005; SILVA et al., 2007).

Os efeitos colaterais promovidos pelo uso não terapêutico de esteróides são amplamente relatados na literatura científica (SHAHIDI, 2001; KAM; YARROW, 2005; MARAVELIAS et al., 2005; SILVA et al., 2007; KICMAN, 2008), sendo que estes efeitos são bem documentados sobre o fígado, lipídeos séricos e sistema reprodutivo (BAHRKE; YESALIS, 2004). Doses suprafisiológicas de EAA promovem nas mulheres alterações no ciclo menstrual e efeitos virilizantes caracterizados pelo engrossamento da voz, hirsutismo, atrofia das mamas, alterações na libido e hipertrofia clitoriana (BASARIA et al., 2001; HOFFMAN; RATAMESS, 2006).

É relatado que o uso de anabolizantes está associado ao consumo de outras substâncias, como álcool, tabaco e suplementos alimentares (SILVA et al., 2007).

O alcoolismo foi caracterizado como o terceiro maior problema de saúde pública mundial, sendo excedido apenas por doenças

cardiovasculares e câncer (ALLAMANI et al., 2000).

Os padrões de consumo de álcool são variáveis, dependendo da cultura, sexo e faixa etária dos usuários, estando correlacionados com o desenvolvimento de diversas patologias, que podem acometer os sistemas gastrointestinal, cardiovascular, hematopoiético, esquelético, reprodutor e nervoso (THERAPONDOS et al., 1999).

Assim como os esteróides anabolizantes, o álcool exerce importante influência na reprodução feminina. Os estudos sobre a toxicidade do etanol em mulheres não têm sido conclusivos (HOAKEN; PIHL, 2000). Há relatos que o alcoolismo está associado a alterações nos níveis hormonais, promovendo irregularidades no ciclo menstrual, supressão da ovulação, redução da fertilidade e abortos espontâneos (EMANUELE et al., 2002; HOMAN et al., 2007).

Considerando-se que o uso de EAA pode estar associado ao consumo de álcool, o presente estudo foi delineado para avaliar a estrutura ovariana e uterina de ratas adultas tratadas de forma isolada ou simultânea com decanoato de nandrolona e álcool.

MATERIAL E MÉTODOS

Ratas adultas da linhagem *Wistar* foram mantidas no biotério da Faculdade de Ciências e Letras de Assis - UNESP, em condições adequadas de temperatura (22-24° C) e luminosidade (ciclo claro/escuro de 12h). Água e dieta sólida foram fornecidas *ad libitum*. O manejo das fêmeas obedeceu às normas éticas editadas pela Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório e o protocolo experimental adotado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (1116/07).

Fêmeas com ciclo estral regular (n = 20), foram pesadas e distribuídas casualmente em quatro grupos experimentais: a) controle (solução fisiológica 0,9%, intraperitoneal - ip); b) tratado com o esteróide decanoato de nandrolona (DN; 7,5 mg/kg de peso corpóreo, ip); c) tratado com álcool 30% (AL; 0,2 mL/100 g de peso corpóreo, oral); d) tratado simultaneamente com DN e AL. Os tratamentos foram efetuados através de uma única dose semanal, durante doze semanas consecutivas. A dose de DN baseou-se em estudo prévio (BLASBERG et al., 1998), e é considerada suprafisiológica, simulando a forma freqüente de uso de esteróides. A dose de álcool foi calculada com base no consumo médio humano (30 g/dia), de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

O ciclo estral foi monitorado diariamente e ao final do tratamento, as fêmeas foram pesadas e eutanasiadas por meio de saturação anestésica com Ketamina-Xilasina®. Em função de cada tratamento aplicado, as fêmeas foram eutanasiadas na fase de estro ou na fase em que persistiram durante o período experimental. Foram coletados e pesados os ovários e útero, obtendo-se posteriormente secções seriadas de cada órgão, com 5 µm de espessura, incluídas em *Paraplast* (Oxford Labware, EUA). O material foi corado com hematoxilina-eosina (HE) ou Tricrômico de Mallory, para análise histológica e morfométrica em microscopia de luz. Os tipos foliculares foram classificados de acordo com descrição prévia (PEDERSEN; PETERS, 1968), conforme apresentada por Plowchalch et al. (1993). A quantificação folicular e a análise morfométrica ovariana foram realizadas em 10 secções/rata/grupo, mensurando-se as áreas dos corpos lúteos e foliculos antrais na objetiva de 4x. Em cada corno uterino foram mensuradas a altura do epitélio luminal e espessuras do estroma endometrial, miométrio e perimétrio na porção média do órgão, em relação ao ovário. Para a mensuração da altura do epitélio luminal e espessura do perimétrio foi utilizada a objetiva de 10x, e para as espessuras de estroma e miométrio, a objetiva de 4x.

Os resultados foram avaliados por meio da análise de variância não paramétrica de Kruskal-Wallis, complementada com o teste de Student-Newman-Keuls, e os resultados foram expressos como mediana ± desvio interquartilico. A significância foi dada para $p < 0,05$.

RESULTADOS

O peso corpóreo inicial foi similar nos grupos experimentais, mas o peso corpóreo final das ratas tratadas apenas com o esteróide sintético foi maior ($p < 0,05$) que o verificado no grupo controle (Tabela 1). A taxa de crescimento semanal não foi afetada ($p > 0,05$) pelos tratamentos experimentais, embora o grupo DN tenha apresentado a maior taxa ($10,08 \pm 0,41$ g; $p = 0,07$), em comparação ao grupo C. Não houve influência significativa dos tratamentos no peso relativo dos ovários, mas nos grupos androgenizados DN e DN + AL, o peso relativo do útero foi maior ($p < 0,05$) que o observado no grupo controle.

O tratamento apenas com álcool promoveu irregularidade no ciclo estral, com prolongamento das fases de proestro e metaestro. Nos grupos esteroidais (DN e DN + AL) houve aciclicidade estral, com persistência da fase de diestro durante todo período experimental.

Tabela 1. Peso corpóreo inicial (PCI), peso corpóreo final (PCF), taxa de crescimento semanal (TCS) e pesos relativos ovariano e uterino, das fêmeas dos grupos controle (C) e tratados com decanoato de nandrolona (DN), álcool (AL) e DN + AL.

Parâmetros	Grupos experimentais (n=5/grupo)			
	C	DN	AL	DN + AL
PCI (g)	265 ± 25	260 ± 40	253 ± 10	267 ± 37
PCF (g)	293 ± 10	358 ± 17*	282 ± 11	327 ± 65
TCS (g)	6,17 ± 2,17	10,08 ± 0,41	2,58 ± 0,50	4,42 ± 2,33
Peso relativo dos ovários (g/100g)	0,042 ± 0,001	0,038 ± 0,005	0,050 ± 0,007	0,054 ± 0,017
Peso relativo do útero (g/100g)	0,143 ± 0,048	0,160 ± 0,012*	0,122 ± 0,046	0,200 ± 0,040*

* $p < 0,05$ em comparação ao grupo C. Kruskal-Wallis; teste de Student-Newman-Keuls. Mediana ± desvio interquartil. TCS = PCF - PCI/12.

No grupo controle (Figura 1A), os ovários das ratas cíclicas em estro, apresentaram várias unidades foliculares e corpos lúteos. Todas as ratas tratadas apenas com o DN (Figura 1B) e com DN + AL (Figura 1D), eutanasiadas em diestro, apresentaram intensa atresia folicular, redução no número de folículos em crescimento, folículos antrais e corpos lúteos, e redução na área dos corpos

lúteos (Tabela 2). No grupo AL (Figura 1C), verificou-se que as ratas eutanasiadas em estro apresentaram ovários com corpos lúteos presentes, embora em menor número ($p < 0,05$) que o grupo C (Tabela 2). A área dos folículos antrais não foi afetada ($p > 0,05$) pelos tratamentos experimentais (Tabela 2).

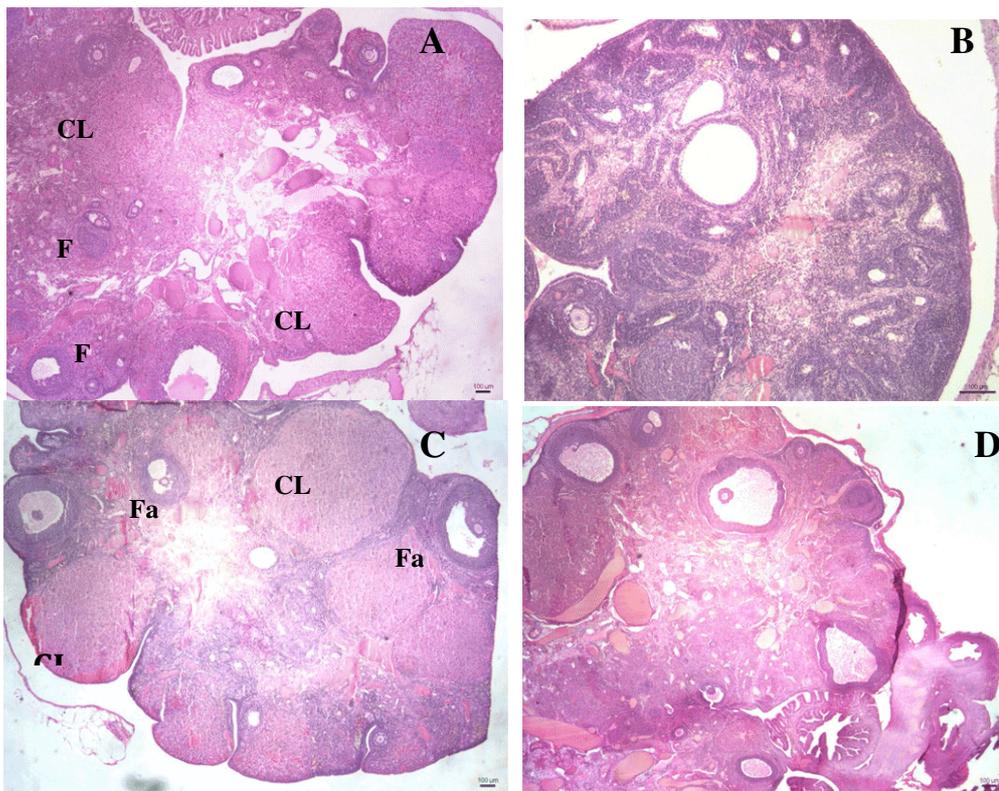


Figura 1. Secções de ovários de ratas dos grupos controle (A) e tratados com decanoato de nandrolona (B), álcool (C) e decanoato de nandrolona e álcool (D). Em A, são observados corpos lúteos (CL) e folículos (F) em diferentes estágios de maturação. Em B e D, observar a intensa atresia folicular. Em C, observar corpos lúteos (CL) e folículos antrais (Fa). HE. Barras = 100 µm.

Tabela 2. Quantificação folicular e área dos corpos lúteos e folículos antrais em ovários de ratas dos grupos controle (C), tratado com decanoato de nandrolona (DN), álcool (AL) e DN + AL.

Parâmetros	Grupos experimentais (n=5/grupo)			
	C	DN	AL	DN + AL
Folículo em crescimento	1,45 ± 1,12	0,44 ± 0,59*	1,33 ± 1,13	1,13 ± 1,20*
Folículo antral	1,99 ± 1,59	0,59 ± 0,78*	1,17 ± 1,29 *	1,32 ± 1,41*
Folículo atresico	7,76 ± 3,32	13,49 ± 6,31*	5,96 ± 3,06*	11,19 ± 4,20*
Corpo lúteo	7,16 ± 2,60	0,34 ± 0,68*	5,13 ± 2,79*	1,62 ± 2,46*
Área do corpo lúteo (µm ²)	506605,4 ± 242027,1	205716,1 ± 148486,9*	505555,0 ± 207393,8	264215,4 ± 141563,5*
Área do folículo antral (µm ²)	76882,6 ± 7882,6	77300,3 ± 75122,9	72395,8 ± 93636,8	62709,0 ± 57449,5

* p<0,05 em comparação ao grupo C. Kruskal-Wallis; teste de Student-Newman-Keuls. Mediana ± desvio interquartilico.

A histologia uterina demonstrou que no grupo controle (Figura 2A), o endométrio caracterizou-se por revestimento luminal de aspecto

retilíneo, do tipo cilíndrico simples, e com ausência de figuras mitóticas. As glândulas apresentaram aspecto tubular, algumas levemente tortuosas.

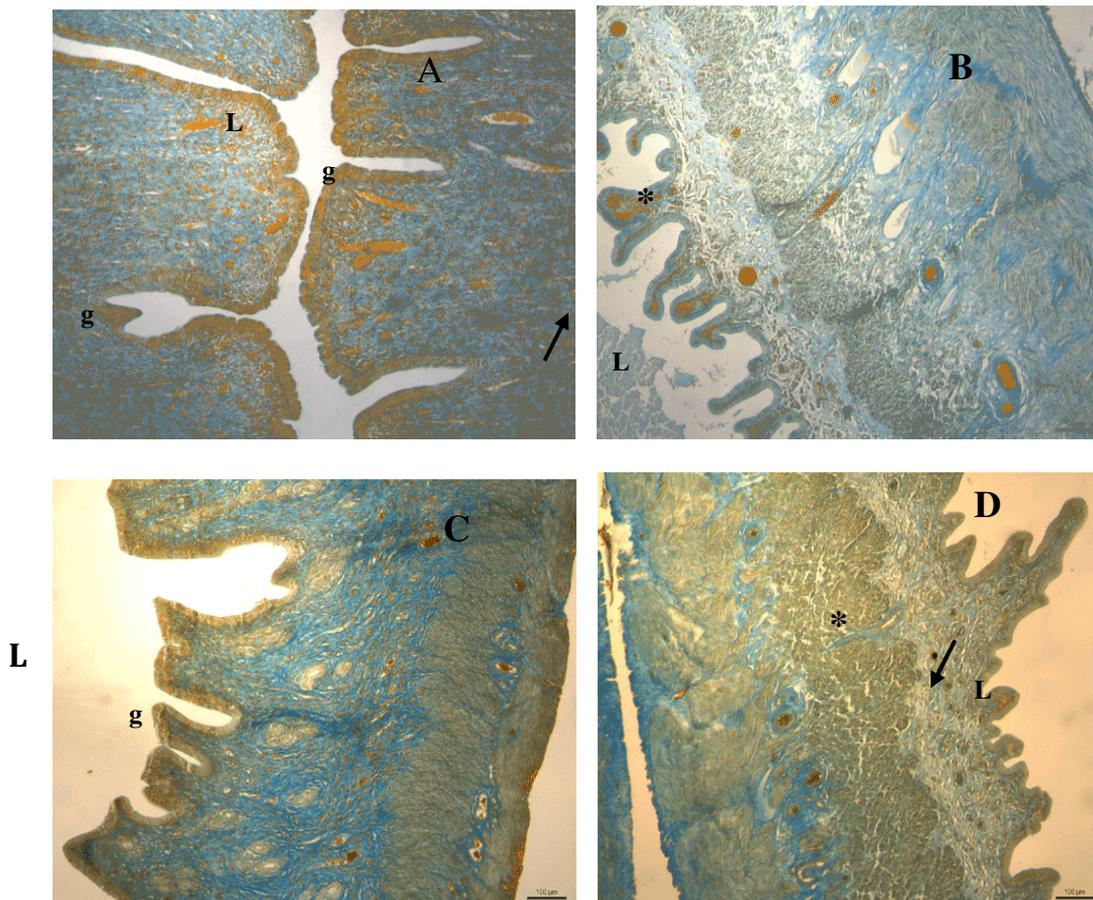


Figura 2. Seções uterinas de ratas dos grupos controle (A) e tratados com decanoato de nandrolona (B), álcool (C) e decanoato de nandrolona e álcool (D). Observar nos grupos androgenizados (B, D), o aspecto papilífero do epitélio luminal (seta) e o estroma edematoso (*). L = lúmen; g = glândula. Tricrômico de Mallory. Barras = 100 µm.

O estroma constituiu-se de tecido fibrocelular e escassa quantidade de secreção foi observada na cavidade uterina. Nas fêmeas tratadas com DN (Figura 2B), o epitélio luminal apresentou aspecto papilífero com revestimento do tipo cilíndrico simples baixo ou cúbico, e o estroma exibiu edema. Houve abundante secreção na cavidade luminal. No grupo AL (Figura 2C), o epitélio luminal se apresentou baixo e o estroma com aspecto fibrocelular, contendo glândulas tubulosas curtas. Houve escassa secreção na

cavidade uterina. No grupo DN + AL (Figura 2D), o útero apresentou característica semelhante à observada no grupo tratado apenas com o esteróide.

Os resultados morfométricos do útero das ratas indicaram que a altura do epitélio luminal foi reduzida ($p < 0,05$) nos três grupos experimentais, em comparação ao grupo controle (Tabela 3). A espessura do estroma endometrial foi menor ($p < 0,05$) nos grupos DN e DN + AL, e nestes grupos, o miométrio e perimétrio foram mais espessos ($p < 0,05$) que o grupo controle.

Tabela 3. Resultados morfométricos do útero de ratas dos grupos controle (C) e tratados com decanoato de nandrolona (DN), álcool (AL) e DN + AL.

Parâmetros	Grupos C	experimentais (n=5/grupo)		
		DN	AL	DN + AL
Altura do epitélio luminal (μm)	25,20 \pm 3,00	15,91 \pm 3,48*	18,95 \pm 9,67*	18,24 \pm 3,70*
Espessura do estroma (μm)	1098,56 \pm 248,54	925,48 \pm 275,38*	1181,27 \pm 545,07	850,96 \pm 158,66*
Espessura do miométrio (μm)	141,82 \pm 31,20	425,50 \pm 124,09*	157,62 \pm 43,15	331,73 \pm 93,45*
Espessura do perimétrio (μm)	19,23 \pm 8,07	25,96 \pm 9,61*	19,62 \pm 7,88	27,55 \pm 12,94*

* $p < 0,05$ em comparação ao grupo C. Kruskal-Wallis; teste de Student-Newman-Keuls. Mediana \pm desvio interquartilico.

DISCUSSÃO

Embora os esteróides anabólicos sejam recomendados como agentes terapêuticos para a reversão do estado catabólico de pacientes, a sua propriedade miotrófica, capaz de aumentar massa muscular gera controvérsias na comunidade científica (KICMAN, 2008). No presente estudo, a similaridade no peso corpóreo inicial das fêmeas dos quatro grupos experimentais indicou a homogeneidade destes no início do período de tratamento. O peso corpóreo final foi mais elevado no grupo tratado apenas com o esteróide, em comparação ao grupo controle, e houve um aumento não significativo na taxa de crescimento do grupo esteroidal. Este resultado demonstrou que as fêmeas adquiriram maior ganho de peso durante o período de tratamento, provavelmente devido à ação anabólica dos esteróides sintéticos (BLASBERG et al., 1997; SILVA et al., 2002), sendo este resultado concordante com relatos prévios (BRONSON et al., 1996; GEREZ et al., 2005; MOBINI FAR et al., 2007; CAMARGO et al., 2009b). As fêmeas tratadas com álcool apresentaram peso corpóreo final semelhante às fêmeas do grupo controle, assim como foi observado por outros autores (MARTINEZ et al., 2001; LAURA et al., 2003; CHUFFA et al., 2009), em linhagens de ratas

bebedoras voluntárias de etanol. É relatada a tendência de o álcool reduzir a ingestão de ração e água por parte das ratas (LAURA et al., 2003) e, conseqüentemente, de reduzir o peso corporal (EMANUELE et al., 2001). No grupo experimental tratado simultaneamente com decanoato de nandrolona e álcool houve ausência de efeitos no peso corpóreo final e na taxa de crescimento semanal das ratas, permitindo inferir que a associação das drogas promoveu homeostasia do peso corporal.

A administração exógena do esteróide associada ou não ao tratamento com o álcool, não foi capaz de afetar o peso relativo dos ovários, mesmo com as alterações histológicas e morfométricas observadas neste estudo. Outros ensaios biológicos (BLASBERG et al., 1997; CAMARGO et al., 2009b) demonstraram ausência de alteração no peso absoluto gonadal em função do tratamento de ratas com decanoato de nandrolona, na mesma dose empregada neste estudo. Os resultados sugerem que os ovários de fêmeas submetidas ao tratamento com esteróides anabólicos androgênicos podem apresentar características patológicas antes de haver alteração significativa nos pesos absoluto e relativo do órgão. Embora haja relatos que a administração de álcool promove redução no peso ovariano (GAVALER et al., 1980;

BO et al., 1982), no presente estudo o protocolo experimental adotado não influenciou o peso relativo gonadal das ratas, corroborando com estudo realizado por Chuffa et al. (2009) em ratas das linhagens UChA e UChB.

O decanoato de nandrolona, administrado isoladamente (GEREZ et al., 2005; CAMARGO et al., 2009a) ou simultaneamente com uma mistura de ésteres de testosterona (CAMARGO et al., 2009b), não promoveu alteração no peso absoluto do útero de ratas. No entanto, no presente trabalho o peso relativo do órgão foi aumentado pelo tratamento com alta dose de decanoato de nandrolona associado ou não ao tratamento com álcool. Outros autores (BRONSON et al., 1996; BLASBERG et al., 1997; PAPACONSTANTINO et al., 2002) também encontraram resultado semelhante, quando avaliaram o peso absoluto do útero de fêmeas submetidas aos tratamentos esteroidais. Os resultados do presente estudo podem estar associados aos achados patológicos verificados no útero e ausência de ciclicidade estral das ratas. No grupo tratado apenas com o álcool não houve efeito no peso relativo uterino, corroborando com o estudo de Emanuele et al. (2001).

É bem conhecido na literatura que os EAA e o álcool afetam a capacidade reprodutiva e o ciclo sexual de modelos animais. O padrão de metaestro ou diestro persistente nas ratas androgenizadas foi descrito por vários autores (BLASBERG et al., 1997; GEREZ et al., 2005; MOBINI FAR et al., 2007; CAMARGO et al. 2009a), sendo conseqüente da ação dos agentes sobre o eixo neuroendócrino feminino. Bronson et al. (1996) relataram que os esteróides sintéticos alteram a função do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, em resposta aos altos níveis de andrógenos circulantes, reduzindo a liberação de gonadotrofinas e suprimindo a secreção de estrógenos, que resultam na parada da ciclicidade vaginal. Mulheres usuárias de esteróides sintéticos apresentam irregularidades no ciclo menstrual (MARAVELIAS et al., 2005), da mesma forma que as ratas do estudo apresentaram efeitos negativos no ciclo estral. Prolongamento das fases de estro (CHUFFA et al., 2009) e diestro (KRUEGER et al. 1983; RETTORI et al. 1987) foi relatado em fêmeas alcoolistas. No presente estudo houve predominância das fases de proestro e metaestro nas ratas tratadas apenas com o álcool, demonstrando o efeito da droga em promover irregularidade no ciclo estral. Tratamentos agudo ou crônico com álcool reduzem os níveis de IGF-1 na circulação sanguínea, diminuindo o estímulo neuroendócrino e como conseqüência ocorre rompimento da ciclicidade reprodutiva (EMANUELE et al., 2002).

Nenhum estudo foi obtido na literatura sobre os efeitos promovidos pela administração simultânea de esteróide sintético e álcool na morfologia ovariana e uterina. Verificou-se que cada droga atuou negativamente sobre a estrutura do reprodutor feminino, sendo que os efeitos tóxicos foram mais marcantes nos grupos androgenizados (DN e DN + AL), em comparação ao grupo tratado apenas com o álcool. Estes efeitos podem ter sido decorrentes do tratamento androgênico associado à aciclicidade estral das ratas. Assim, o padrão de diestro presente nas fêmeas androgenizadas resultou em alterações histológicas e/ou morfométricas nos ovários e útero, de forma similar às relatadas por vários autores (YU-YAHIRO et al. 1989; GAO, SHORT, 1993; GEREZ et al., 2005; MOBINI FAR et al., 2007; CAMARGO et al., 2009a,b), em estudos realizados com diferentes protocolos experimentais. Segundo Schindler et al. (2008), alguns esteróides anabólicos androgênicos ao serem metabolizados pelo organismo são capazes de gerar moléculas de progestinas, como é o caso da nandrolona (19-nortestosterona). Este relato explica os efeitos progesteronais observados no útero das ratas tratadas com o esteróide, caracterizados pela atividade secretora glandular, aspecto papilífero do epitélio luminal, edema estromal e hipertrofia do estroma endometrial e camada miometrial. Alguns autores defendem que a ação de esteróides anabólicos no útero se dê predominantemente via receptores de andrógenos (BERI et al., 1998), e outros sugerem a influência de receptores androgênicos e estrogênicos (PAPACONSTANTINO et al., 2002). Mertens et al. (2001) relataram que a ocorrência de receptores esteróides nas três camadas do útero humano difere em função da fase do ciclo menstrual, tipo celular e camada em que se expressam. Os resultados do presente estudo sugerem que os receptores androgênicos se expressaram nas três camadas teciduais do útero das ratas.

Quanto ao grupo tratado apenas com o álcool, os resultados demonstraram que houve redução significativa no número de corpos lúteos nos ovários e prejuízo a foliculogênese. Outros autores relataram ausência de corpos lúteos nos ovários de fêmeas tratadas com álcool (GAVALER et al., 1980; HADI et al., 1987; CEBRAL et al., 1999). No presente estudo, a área dos folículos antrais e corpos lúteos não foi afetada pelo tratamento alcoólico, concordando com Laura et al. (2003). A redução na altura do epitélio luminal do útero das ratas tratadas com o álcool, observada neste estudo, é concordante com o resultado obtido por Martinez et al. (2001), em ratas que receberam

etanol durante 90, 180 e 270 dias. Os autores relataram que o álcool atua como uma toxina na camada epitelial uterina e os resultados do presente estudo confirmaram este relato. Quando a droga foi associada ao decanoato de nandrolona observou-se que a ação do esteróide prevaleceu sobre a do álcool, considerando-se que o ciclo sexual, o aspecto tecidual ovariano e uterino e os parâmetros morfométricos destes órgãos apresentaram os mesmos resultados nos grupos DN e DN + AL.

CONCLUSÃO

No protocolo experimental empregado, concluiu-se que o tratamento com esteróide anabólico sintético e/ou álcool promoveu toxicidade ovariana e uterina em ratas adultas.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro (Proc. 08/53287-7 e Proc. 08/53190-3).

ABSTRACT: Abusive and indiscriminate use of androgenic anabolic steroid is an usual practice among youth and adults of both sex. Usually these substances were utilized simultaneously with others drugs, licit or not, that causes damage to health. The purpose of study was to evaluate the influence of experimental administration of nandrolone decanoate steroid (ND), associated or not to alcohol, in the ovaries and uterus of adult rats. Females with regular estrous cycle (n = 20), were distributed in the groups: a) control (physiological solution); b) ND (7.5 mg/kg BW; intraperitoneal); c) alcohol (0.2 mL/100g BW; oral); d) ND + AL. The treatments were realized by single dose per week, during twelve consecutive weeks. The ovaries of rats in the groups ND, AL and ND + AL presented intense follicular atresia and decrease in the number of antral follicles and corpora lutea. None treatment did affect ovarian weight, but uterine weight was increase (p<0.05) in the ND + AL group. There were alterations in the uterine histology and morphometry at function of each treatment. Isolated or simultaneous use of anabolic steroid and alcohol promotes ovarian and uterine toxicity in adult female rats.

KEYWORDS: Anabolic steroid. Alcohol. Histomorphometry. Ovaries. Uterus. Rats.

REFERÊNCIAS

- ALLAMANI, A.; FORNI, E.; AMMANNATI, P.; SANI, I.B.; CENTURIONI, A. Alcohol carousel and children's school drawings as part of a community educational strategy. **Subst. Use Misuse**, New York, v. 35, n. 1-2, p. 125-139, jan. 2000.
- BAHRKE, M. S.; YESALIS, C.E. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. **Curr. Opin. Pharmacol.**, Oxford, v. 4, n. 6, p. 614-620, dec. 2004.
- BASARIA, S.; WAHLSTROM, J. T.; DOBS, A. S. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, Philadelphia, v. 86, n. 11, p. 5108-5117, nov. 2001.
- BERI, R.; KUMAR, N.; SAVAGE, T.; BENALCAZAR, L.; SUNDARAM, K. Estrogenic and progestational activity of 7 α -methyl-19-nortestosterone, a synthetic androgen. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 67, n. 3, p. 275-283, nov. 1998.
- BLASBERG, M. E.; ROBINSON, S.; HENDERSON, L. P.; CLARK, A. S. Inhibition of estrogen-induced sexual receptivity by androgens: role of the androgen receptor. **Horm. Behav.**, New York, v. 34, n. 3, p. 283-293, dec. 1998.
- BO, W. J.; KRUEGER, W. A. ; RUENEN, P. K.; SYMMES, S. K. Ethanol-induced alterations in the morphology and function of the rat ovary. **Anat. Rec.**, Philadelphia, v. 202, n. 2, p. 255-260, fev. 1982.
- BRONSON, F. H.; NGUYEN, K. Q.; DE LA ROSA, J. Effect of anabolic steroids on behavior and physiological characteristics of female mice. **Physiol. Behav.**, Elmsford, v. 59, n. 1, p. 49-55, jan.1996.

- CAMARGO, I. C. C.; SOUZA, R. B.; MESQUITA, S. F. P.; CHUFFA, L. G. A.; FREI, F. Ovarian histology and follicular score in female rats treated with nandrolone decanoate and submitted to physical effort. **Acta Biol. Hung.**, Budapest, v. 60, n. 3, p. 253-261, sep. 2009a.
- CAMARGO, I. C. C.; GASPAR, A. L. C.; FREI, F.; MESQUITA, S. F. P. Efeitos dos esteroides anabólicos androgênicos sobre o útero e parâmetros reprodutivos de ratas adultas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 9, p. 453-460, out. 2009b.
- CEBRAL, E.; MOTTA, A.; DE-GIMENO, M. F. Low chronic ethanol consumption affects ovulation and PGE synthesis by the cumulus cell mass in mice. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, Scotland, v. 60, n. 2, p. 95-100, feb. 1999.
- CHUFFA, L. G. A.; PADOVANI, C. R.; MARTINEZ, F. E. Ovarian structure and hormonal status of the UChA and UChB adult rats in response to ethanol. **Maturitas**, Limerick, v. 62, n. 1, p. 21-29, jan. 2009.
- EMANUELE, N. V.; LaPAGLIA, N.; STEINER, J.; KIRSTEINS, L.; EMANUELE, M. A. Effect of chronic ethanol exposure on female rat reproductive cyclicity and hormone secretion. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, New York, v. 25, n. 7, p. 1025-1029, jul. 2001.
- EMANUELE, M. A.; WEZEMAN, F.; EMANUELE, N. V. Alcohol's effects on female reproductive function. **Alcohol Res. Health**, Rockville, v. 26, n. 4, p. 274-281, 2002.
- GAO, Y.; SHORT, R. V. Use of an oestrogen, androgen or gestagen as a potential chemosterilant for control of rat and mouse populations. **J. Reprod. Fertil.**, Cambridge, v. 97, n. 1, p. 39-49, jan. 1993.
- GAVALER, J. S.; VAN THIEL, D. H.; LESTER, M. D. Ethanol: a gonadal toxin in the mature rats of both sexes. **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, New York, v. 4, n. 3, p. 271-276, jul. 1980.
- GEREZ, J. R.; FREI, F.; CAMARGO, I. C. C. Histological assessment of ovaries and uterus of rats subjected to nandrolone decanoate treatment. **Contraception**, Los Altos, v. 72, n. 1, p. 77-80, jul. 2005.
- HADI, H. A.; HILL, J. A.; CASTILLO, R. A. Alcohol and reproductive function: a review. **Obstet. Gynecol. Surv.**, Baltimore, v. 42, n. 2, p. 69-74, feb. 1987.
- HOAKEN, P. N. S.; PIHL, R. O. The effects of alcohol intoxication on aggressive responses in men and women. **Alcohol Alcohol.**, Oxford, v. 35, n. 5, p. 471-477, sep-oct. 2000.
- HOFFMAN, J. R.; RATAMESS, N. A. Medical issues associated with anabolic steroid use: are they exaggerated? **J. Sports Sci. Med.**, Bursa, v. 5, n. 2, p. 182-193, jun. 2006.
- HOMAN, G. F.; DAVIES, M.; NORMAN, R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. **Human Reprod. Update**, Oxford, v. 13, n. 3, p. 209-223, may-jun. 2007.
- KAM, P. C. A.; YARROW, M. Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations. **Anaesthesia**, London, v. 60, n. 7, p. 685-692, jun. 2005.
- KICMAN, A. T. Pharmacology of anabolic steroids. **Br. J. Pharmacol.**, London, v. 154, n. 3, p. 502-521, jun. 2008.
- KRUEGER, W. A.; BO, W. J.; RUDEEN, P. K. Estrous cyclicity in rats fed an ethanol diet for four months. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, Phoenix, v. 19, n. 4, p. 583-585, oct. 1983.

- LAURA, I. A.; MARTINEZ, M.; PADOVANI, C. R.; MARTINEZ, F. E. Ultrastructural and morphometric analysis on the ovary of Wistar rats after chronic ethanol ingestion. **J. Submicrosc. Cytol. Pathol.**, Bologna, v. 35, n. 2, p. 167-176, apr. 2003.
- MARAVELIAS, C.; DONA, A.; STEFANIDOU, M.; SPILIOPOULOU, C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. **Toxicol. Lett.**, Amsterdam, v. 158, n. 3, p. 167-175, sep. 2005.
- MARTINEZ, M.; GARCIA, P. J.; CAGNON, V. H.; MELLO, J. W.; PADOVANI, C. R.; MARTINEZ, F. E. Effects of chronic experimental alcoholism on the epithelium of the uterine horn of rats (*Rattus norvegicus albinus*). **J. Submicrosc. Cytol. Pathol.**, Bologna, v. 33, n. 1-2, p. 107-115, jan-apr. 2001.
- MERTENS, H. J. M. M.; HEINEMAN, M. J.; THEUNISSEN, P. H. M. H.; de JONG, F. H.; EVERS, J. L. H. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdam, v. 98, n. 1, p. 58-65, sep. 2001.
- MOBINI FAR, H. R.; AGREN, G.; LINDQVIST, A. S.; MARMENDAL, M.; FAHLKE, C.; THIBLIN, I. Administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate to female rats causes alterations in the morphology of their uterus and a reduction in reproductive capacity. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdam, v. 131, n. 2, p. 189-197, apr. 2007.
- PAPACONSTANTINO, A. D.; UMBREIT, T. H.; GOERING, P. L.; BROWN, K. M. Effects of 17 α -methyltestosterone on uterine morphology and heat shock protein expression are mediated through estrogen and androgen receptors. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 82, n. 4-5, p. 305-314, nov. 2002.
- PEDERSEN, T.; PETERS, H. Proposal for a classification of oocytes and follicles in the mouse ovary. **J. Reprod. Fertil.**, Cambridge, v. 17, n. 3, p. 555-557, dec.1968.
- PERRY, P. J., LUND, B. C, DENINGER, M.J, KUTSCHER, E.C, SCHNEIDER, J. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: an internet survey and drug utilization. **Clin. J. Sport Med.**, New York, v. 15, n. 5, p. 326-330, sep. 2005.
- PLOWCHALCK, D. R.; SMITH, B. J.; MATTISON, C. R. Assessment of toxicity to the ovary using follicle quantitation and morphometrics. In: HEINDEL, J.; CHAPLIN, R. E. (Eds.). *Methods in Toxicology. Female Reproductive Toxicology*. New York: Academic Press Inc., 1993. p. 57-68.
- RETTORI, V.; SKELLEY, C. W.; McCANN, S. M.; DEES, W. L. Detrimental effects of short-term ethanol exposure on reproductive function in the female rat. **Biol. Reprod.**, New York, v. 37, n. 5, p. 1089-1096, dec.1987.
- ROSENFELD, R. G.; FRANCE, J.; ATTIE, K. M.; BRASEL, J. A.; BURSTEIN, S.; CARA, J. F.; CHERNAUSEK, S.; GOTLIN, R. W.; KUNTZE, J.; LIPPE, B.M.; MAHONEY, P.; MOORE, W.V.; SAENGER, P.; JOHANSON, A. J. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 121, n. 1, p. 49-55, jul.1992.
- SCHINDLER, A. E.; CAMPAGNOLI, C.; DRUCKMANN, R.; HUBER, J.; PASQUALINI, J. R.; SCHWEPPE, K. W.; THIJSEN, J. H. H. Classification and pharmacology of progestins. **Maturitas**, Limerick, v. 61, n. 1-2, p. 171-180, dec. 2008.
- SHAHIDI, N. T., 2001. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clin. Ther.**, Princeton, v. 23, n. 9, p. 1355-1390, sep. 2001.
- SILVA, P. R. P.; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M. A. Esteróides anabolizantes no esporte. **Rev. Bras. Med. Esporte**, São Paulo, v.8, n.6, p.235-243, nov-dez. 2002.

SILVA, T. A. A.; JUNIOR, A. F.; PINHEIRO, M. M.; SZEJNFELD, V. L. Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. **Rev. Bras. Reumatol.**, Campinas, v. 46, n. 6, p. 391-397, nov-dez. 2006.

SILVA, P. R. P.; JUNIOR, L. C. M.; FIGUEIREDO, V. C.; CIOFFI, A. P.; PRESTES, M. C.; CZEPIELEWSKI, M. A. Prevalência do uso de agentes anabólicos em praticantes de musculação de Porto Alegre. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 104-110, fev. 2007.

THERAPONDOS, G.; DELAHOOKE, T. E. S.; HAYES, P. C. Health effects of alcohol and alcoholism. **Clin. Dermatol.**, Philadelphia, v. 17, n. 4, p. 381-389, jul-aug. 1999.

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