

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE MATERNA E FETAL EM RATAS *WISTAR* TRATADAS COM ESTEROIDE ANABOLIZANTE DURANTE A PREENHIZ

EVALUATION OF MATERNAL AND FETAL TOXICITY IN *WISTAR* RATS TREATED WITH ANABOLIC STEROID DURING PREGNANCY

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD MATERNA Y FETAL EN RATAS *WISTAR* TRATADAS CON ESTEROIDES ANABÓLICOS DURANTE EL EMBARAZO

Nilce Barril*, Gabriel Anawate Filho**, João Pedro Antunes Caçõa**, Rafael Dias Maria**, Cristiane Helena Sances Rabelo**, Bianca Maria Micaela Eiras Amaral Hossri Nogueira Braga**, Paulo Eduardo Albuquerque Zito Raffa**

Resumo

Introdução: Esteroides anabolizantes são substâncias sintéticas derivadas da testosterona usadas no tratamento de várias doenças humanas. O uso indiscriminado dessas substâncias para hipertrofia muscular por indivíduos saudáveis tem se tornado um problema de saúde pública. O decanoato de nandrolona se destaca pelo uso sem fins terapêuticos. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do decanoato de nandrolona em dose terapêutica em ratas prenhes e os reflexos do tratamento em seus fetos. **Material e Método:** 20 ratas foram distribuídas em dois grupos de 10, controle (GC) - recebeu óleo de milho e tratado (GT) - recebeu esteroide, administrados por via intraperitoneal. No 21º dia de prenhez cesarianas foram realizadas. Nos fetos, foram analisados peso da ninhada, reabsorções e presença de malformações. As ratas foram avaliadas quanto ao peso gestacional, consumo alimentar e hídrico, concentrações séricas de colesterol, triglicérides, glicose, AST e ALT. **Resultados:** O peso corporal, consumo alimentar e hídrico não diferiram entre os dois grupos. Aumentos estatisticamente significantes nos níveis plasmáticos de AST ($p=0,0014$) e ALT ($P=0,0045$) foram observados nas ratas do GT. Nos fetos do GT, o peso da ninhada foi menor ($p=0,002$), o número de reabsorções foi maior ($p=0,049$) e a proporção de fetos malformados foi maior ($p=0,0023$). **Conclusão:** Os resultados sugerem que o decanoato de nandrolona, mesmo em doses terapêuticas, pode interferir no desenvolvimento fetal em ratos, resultando em malformações variadas.

Palavras-chave: Esteroide anabolizante. Teratogênico. Ratas *wistar*.

Abstract

Introduction: Anabolic steroids are synthetic substances derived from testosterone used in the treatment of various human diseases. The indiscriminate use of these substances for muscle hypertrophy by healthy individuals has become a public health problem. Nandrolone decanoate stands out for its therapeutic use. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the effects of nandrolone decanoate in therapeutic dose in pregnant rats and the treatment reflexes in their fetuses. **Material and Method:** 20 rats were distributed in two groups of 10, control (CG) - received corn oil and treated (GT) - received steroid, administered intraperitoneally. On the 21st day of pregnancy, caesarean sections were performed. In fetuses, litter weight, reabsorption and presence of malformations were analyzed. Rats were evaluated for gestational weight, food and water intake, cholesterol serum concentrations, triglycerides, glucose, AST and ALT. **Results:** Body weight, food and water consumption did not differ between the two groups. Statistically significant increases in plasma levels of AST ($p=0.0014$) and ALT ($P=0.0045$) were observed in GT rats. In GT fetuses, litter weight was lower ($p=0.002$), the number of resorptions was higher ($p=0.049$), and the proportion of malformed fetuses was higher ($p=0.0023$). **Conclusion:** The results suggest that nandrolone decanoate, even at therapeutic doses, may interfere with fetal development in rats, resulting in varied malformations.

Keywords: Anabolic steroid. Teratogenic. Wistar rats.

Resumen

Introducción: Los esteroides anabólicos son sustancias sintéticas derivadas de la testosterona que se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades humanas. El uso indiscriminado de estas sustancias para la hipertrofia muscular por parte de individuos sanos se ha convertido en un problema de salud pública. El decanoato de nandrolona se destaca por su uso no terapéutico. **Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos del decanoato de nandrolona en dosis terapéutica en ratas preñadas y los reflejos del tratamiento en sus fetos. **Material y Métodos:** Se distribuyeron 20 ratas en dos grupos de 10, control (GC) - recibieron aceite de maíz y tratadas (GT) - recibieron esteroides, administrados por vía intraperitoneal. El día 21 de gestación se realizaron cesáreas. En los fetos se analizó el peso de la camada, la reabsorción y la presencia de malformaciones. Las ratas fueron evaluadas por peso gestacional, consumo de alimento y agua, concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos, glucosa, AST y ALT. **Resultados:** El peso corporal, el consumo de alimentos y agua no difirieron entre los

*Doutora em Genética pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP-São José do Rio Preto-SP), docente da disciplina de Genética Humana do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP. Responsável pelo Laboratório de Citogenética Humana e Ambulatório de Aconselhamento Genético do Hospital Emílio Carlos do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

**Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP, Brasil.

dos grupos. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en los niveles plasmáticos de AST ($p = 0,0014$) y ALT ($P = 0,0045$) en las ratas del TG. En los fetos GT, el peso de la camada fue menor ($p = 0,002$), el número de reabsorciones fue mayor ($p = 0,049$) y la proporción de fetos malformados fue mayor ($p = 0,0023$). Conclusión: Los resultados sugieren que el decanoato de nandrolona, incluso en dosis terapéuticas, puede interferir con el desarrollo fetal en ratas, lo que resulta en diversas malformaciones.

Palabras clave: Esteroide anabólico. Teratogénico. Ratas *wistar*.

INTRODUÇÃO

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são substâncias sintéticas derivadas da testosterona, hormônio natural produzido através do metabolismo do colesterol no córtex da glândula adrenal, testículos e ovários¹.

Clinicamente, os EAA são prescritos para reposição hormonal pós menopausa, doença pulmonar obstrutiva crônica, queimaduras, câncer de mama, angioedema hereditário, endometriose, osteoporose e anemia aplástica²⁻⁵.

Os efeitos adversos são relatados mesmo em doses terapêuticas⁶. Em mulheres estes efeitos incluem masculinização e alterações no ciclo menstrual⁷. Experimentos demonstram que o tratamento de ratas *Wistar* com EAA produz alterações histopatológicas no tecido ovariano com consequente supressão da capacidade reprodutiva^{8,9}.

O uso indiscriminado e abusivo de EAA entre adultos e adolescentes sem finalidades terapêuticas tem se tornado um problema de saúde pública e despertado o interesse da comunidade científica. Uma vez que essas substâncias, geralmente, são utilizadas em doses supra fisiológicas com o intuito de obter hipertrofia muscular e aumento da força em curto período de tempo^{10,11}. Vários desses fármacos sintéticos que exercem influência positiva sobre a destreza, força ou resistência, por ação sinérgica no aumento do teor de proteína¹², devido ao recrutamento intenso de diversas vias miogênicas¹³, podem acarretar efeitos colaterais indesejáveis, tais como disfunção sexual e reprodutiva, alterações do sistema cardiovascular e comportamentais, além de toxicidade hepática¹⁴⁻¹⁷.

O decanoato de nandrolona, comercializado como Deca-Durabolin, é um medicamento anabólico injetável cuja ação ocorre via receptores de andrógenos que regulam os mecanismos intracelulares responsáveis pelos efeitos anabólicos e androgênicos. É comumente utilizado de forma indiscriminada por jovens e adultos, atletas ou não^{17,18}.

OBJETIVOS

Considerando a escassez de dados sobre os efeitos toxicológicos e teratogênicos dos esteroides anabolizantes, propôs-se o presente trabalho que teve por objetivos avaliar os efeitos do esteroide decanoato de nandrolona em dose terapêutica em ratas *Wistar* prenhes e os reflexos do tratamento em seus fetos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado com 20 ratas *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*) do Biotério do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA) de Catanduva-SP, após aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) da mesma instituição (Protocolo no 11/18 de 07/11/2018).

Durante o período experimental, os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada (22° a 25° C) sob condição constante de umidade ($50\% \pm 5$) e ciclo de luz claro/escuro de 12 horas, alimentados com ração comercial Nuvilab® CR1 Nuvital Nutrientes S/A, Brazil e água *ad libitum*.

As fêmeas, todas nulíparas, foram acasaladas na proporção de 2:1, por um período de 12 horas durante a noite (ciclo escuro). A confirmação da prenhez foi realizada pela observação microscópica de espermatozoides no esfregaço vaginal, após o período de ciclo escuro, e usada como indicador do primeiro dia de prenhez.

Os animais foram divididos em 2 grupos experimentais ($n=10$ cada) distintos: GC (controle – administração de óleo mineral – veículo de diluição) e GT (tratado - receberam Deca-Durabolin na dose 0,71 mg/Kg no 8º e no 140 dia de prenhez) que foram mantidos em gaiolas comuns com 2 animais/gaiola respeitando os grupos a que pertenciam.

Utilizou-se o esteroide sintético decanoato de nandrolona (17 β -hidroxi-19-nor-4-androsteno-3-ona), comercializado pelo Laboratório Schering-Plough (Deca-DurabolinTM, São Paulo, Brasil) na concentração

de 0,71 mg/Kg de peso corpóreo em dose única diluída em óleo mineral (veículo). Dose considerada terapêutica e calculada a partir da dose preconizada para seres humanos referida na bula do fabricante.

O Deca-Durabolin foi administrado por injeção via subcutânea no 8º e no 170 dia de prenhez – período correspondente à organogênese fetal¹⁹.

O consumo de ração, água e o peso corporal das ratas foram aferidos três vezes por semana durante todo o período da prenhez.

Ao fim do período experimental, os animais permaneceram em jejum por 12 horas e, então, sacrificados. Amostras de sangue para análise bioquímica foram coletadas por punção cardíaca com posterior análise dos níveis séricos de triacilgliceróis, colesterol, glicose, AST/TGO e ALT/TGP. As determinações bioquímicas foram realizadas com a utilização de kits comerciais Labtest®.

No 210 dia da gestação as ratas passaram por cesariana. Foram prévia e devidamente anestesiadas intraperitonealmente com 0,2 ml/100g de ketamina e 0,05 ml/100g de xilasina, pesadas e fixadas em decúbito dorsal, em placa de cortiça. Após fixação, foi realizada incisão mediana no abdômen e exposição dos cornos uterinos. Os mesmos foram inspecionados, contados os sítios de implantação, quantidade de fetos e pontos de reabsorção. Após o procedimento, as ratas foram submetidas à eutanásia por aprofundamento anestésico.

Após a cesariana, os fetos foram cuidadosamente retirados e examinados para avaliar: número de fetos vivos e mortos, peso da ninhada, comprimento craniocaudal e presença de malformações externas. Os resultados da avaliação fetal mostraram peso da ninhada significativamente menor ($p=0,002$), maior reabsorção fetal ($p=0,049$), além de menor quantidade de fetos vivos ($p=0,13$) no grupo tratado (Tabela 3).

Para as análises estatísticas, inicialmente, o teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para testar a normalidade da distribuição dos dados obtidos. A presença de *outliers* foi verificada pelo teste de Grubbs. Na comparação entre os grupos, as variáveis quantitativas de distribuição normal e homogêneas foram analisadas pelo Teste T de *Student*. Variáveis sem distribuição normal foram analisadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para comparação entre a proporção de ratas com filhotes com malformações, foi aplicado o Teste Exato de Fisher e o risco relativo foi calculado pelo Score de Koopman. Diferenças entre as variáveis foram consideradas estatisticamente significativas quando $p<0,05$. Variáveis numéricas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa GraphPad Prism, versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

RESULTADOS

O tratamento com decanoato de nandrolona na dose de 0,71 mg/Kg no 8º. e 17º. dia de prenhez resultou em ganho de peso corporal gradual e progressivo durante a prenhez nos dois grupos, especialmente nas fases finais. Não foram observadas diferenças no peso corporal ($p=0,139$), consumo de ração ($p=0,25$) e hídrico ($p=0,139$) entre os grupos controle e tratado (Tabela 1).

Os parâmetros bioquímicos avaliados, apresentados na Tabela 2, evidenciaram que as ratas do GT apresentaram médias maiores de TGO/AST ($p=0,014$) e de TGP/ALT ($p=0,045$).

Os resultados da avaliação fetal mostraram peso da ninhada significativamente menor ($p=0,002$), maior reabsorção fetal ($p=0,049$), além de menor quantidade de fetos vivos ($p=0,13$) no grupo tratado (Tabela 3).

A análise macroscópica das malformações fetais evidenciou maior proporção de fetos malformados em GT ($p=0,0023$). O risco relativo para ocorrência de malformações no GT, possivelmente em decorrência do tratamento com DN, foi 4 vezes maior quando comparado ao GC.

Dentre as malformações diagnosticadas destacam-se: hematomas no crânio, face e dorso, focomelia, placentas hipovascularizadas, pele delgada e hidropsia (Figuras 1A, B, C, D; 2A, B).

Tabela 1 - Análise do peso corporal, consumo de ração e ingesta hídrica dos grupos controle (GC) e tratado (GT)

	GC		GT		p
Peso das ratas	132,2	± 47,5	112,1	± 32,93	0,139 ^a
Consumo de água	583,8	± 204,7	543,2	± 199,14	0,217 ^a
Consumo de ração	326,6	± 49,0	329,5	± 63,84	0,25 ^a

Valores representados por média ± desvio padrão. a - Teste t de *Student*.

Tabela 2 - Análises bioquímicas plasmáticas dos grupos controle (GC) e tratado (GT)

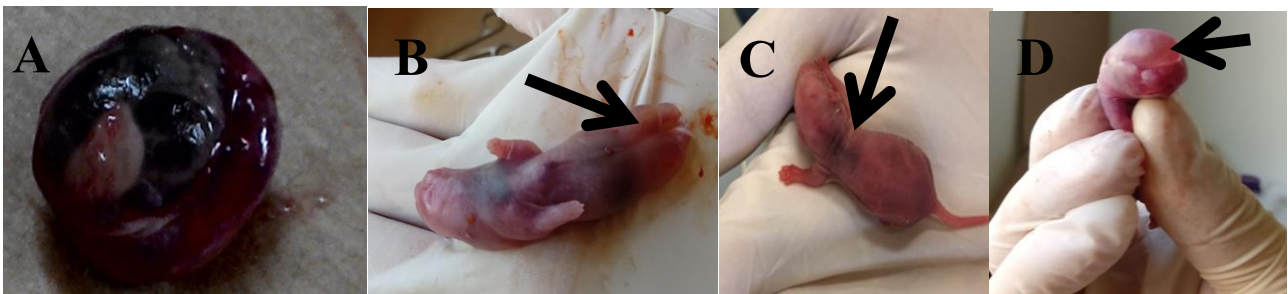
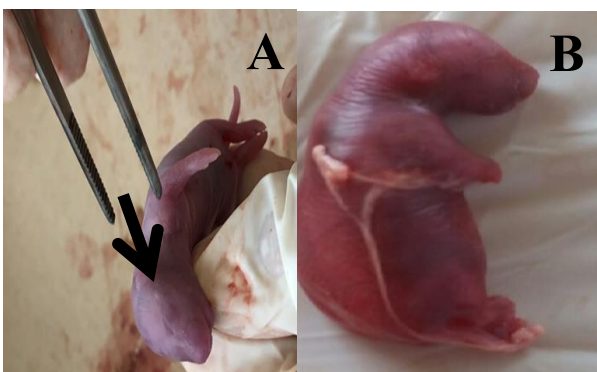
	GC		GT		p
Glicose	65,7	± 35,9	101,4	± 33,95	0,246 ^b
Triglicerídios	147,2	± 90,5	249,9	± 86,60	0,052 ^a
Colesterol	104,4	± 41,0	79,2	± 26,73	0,115 ^a
TGO/AST	48,4	± 14,9	70,3	± 20,96	0,014 ^b *
TGP/ALT	23,7	± 5,6	32,6	± 9,62	0,045 ^b *

Valores representados por média ± desvio padrão. a - Teste t de *Student*, b - Teste de Mann-Whitney. *p<0,05 vs. GC.

Tabela 3 - Dados referentes aos fetos dos grupos controle (GC) e tratado (GT)

	GC		GT		p
Peso da ninhada	74,5	± 31,6	44,3	± 16,76	0,002 ^a **
Reabsorções	2,9	± 3,35	5,6	± 2,83	0,049 ^b *
Nascidos vivos	15,3	± 0,7	10,4	± 0,89	0,013 ^a *
Nascidos mortos	2,16	± 1,6	5,05	± 1,76	0,861 ^b

Valores representados por média ± desvio padrão. a - Teste t de *Student*, b - Teste de Mann-Whitney. * p<0,05 vs. GC. ** p<0,01 vs. GC.

Figura 1 - Alterações observadas no grupo tratado com decanoato de nandrolona. Placenta sem feto, indicativa de reabsorção fetal (A); Malformação em membros inferiores (B); Hematoma no dorso (C); Hidropsia (D)**Figura 2** - Alterações observadas no grupo tratado com decanoato de nandrolona. Anotia (A); Feto com pele delgada (B)

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos revelaram que a aplicação de decanoato de nandrolona na dose de 0,71 mg/kg, por via subcutânea, no 8º. e 14º. dia de prenhez, fase correspondente à organogênese fetal, em ratas *Wistar*, causou alterações bioquímicas, no desempenho reprodutivo das matrizes e malformações em seus fetos.

As análises bioquímicas revelaram aumento significativo das médias dos níveis plasmáticos de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) nas ratas do grupo tratado. Embora essas enzimas sejam rotineiramente dosadas para avaliação de função e lesões hepáticas por apresentarem-se em maior concentração nos hepatócitos, devemos ressaltar que a AST está presente no hepatócito e em outros tecidos como o miocárdio, músculo esquelético, cérebro e rins. De modo que alteração nos níveis plasmáticos dessa transferase pode estar associada a danos celulares em qualquer um desses tecidos, exceto o cérebro²⁰⁻²². No entanto, os níveis elevados de AST e ALT observados no presente estudo corroboram com os relatados por de Venâncio et al.²³, que constataram aumento significativo dessas enzimas em ratos tratados com DN e sugeriram que doses acima das consideradas fisiológicas desse esteroide são hepatotóxicas, podendo induzir fibrose hepática. Saborido et al.²⁴ também diagnosticaram elevação dos níveis dessas enzimas em ratos submetidos a tratamento com DN e correlacionaram essa alteração bioquímica à lesão hepática em decorrência da redução na quantidade de citocromo p450 e aumento no número de lisossomos nos hepatócitos.

Dentre os resultados obtidos no presente trabalho, merecem destaque as alterações no desempenho gestacional, possivelmente em decorrência do uso do decanoato de nandrolona, caracterizadas principalmente por redução significativa do peso da ninhada e reabsorções fetais. Além da presença de malformações fetais sugestivas de ação teratogênica e/ou embriotóxica do esteroide testado no período organogênico.

Uma substância teratogênica pode resultar em malformações fetais por ação direta sobre os tecidos fetais em desenvolvimento ou por atuação indireta através do organismo materno. De modo geral, os teratógenos agem por vários mecanismos e seus efeitos podem ser relacionados à morte do feto e/ou embrião, ocorrência de malformações, retardo de crescimento intrauterino ou deficiências funcionais. A maioria dos estudos sobre teratogenicidade são realizados em animais experimentais e representam a base de triagem

para a avaliação do potencial teratogênico de compostos específicos, sendo especialmente importantes para a compreensão dos mecanismos envolvidos na teratogênese^{25,26}.

Usualmente, os efeitos embriotóxicos de substâncias exógenas são avaliados com a realização de ensaios que objetivam analisar a toxicidade sobre o organismo materno por meio de alterações fisiológicas transitórias ou permanentes na mãe, durante a gestação, e que possam causar efeitos adversos nos fetos em desenvolvimento e associados à ocorrência de malformações²⁷. Neste sentido, e com o objetivo de detectar o potencial embriotóxico do DN no organismo materno, avaliamos o peso corporal, o consumo de ração e água. Entre os animais do grupo controle e os do tratado não foram observadas quaisquer alterações nestes parâmetros, indicando que o esteroide utilizado não parece ser tóxico para as mães, considerando-se os parâmetros avaliados.

A observação de sítios de reabsorção no GT pode justificar a redução do peso da ninhada diagnosticada em nossos resultados. Em trabalhos anteriores já foram relatados o aumento do número de reabsorções fetais e redução de fetos vivos tanto com a utilização do DN isoladamente quanto com a sua associação com outros esteroides^{28,29}.

Baseado nisso, podemos deduzir que nossos resultados sugerem que o decanoato de nandrolona, mesmo em doses terapêuticas, pode interferir no desenvolvimento fetal em ratos resultando em malformações variadas.

Não foram possíveis outras comparações do decanoato de nandrolona sobre o desempenho reprodutivo ou sobre seu potencial teratogênico de ratas *Wistar* devido à ausência de estudos que abordassem esses parâmetros.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos revelaram que a aplicação de decanoato de nandrolona em doses terapêuticas em ratas *Wistar* prenhes causa alterações bioquímicas nas enzimas hepáticas e no desempenho reprodutivo materno. Além da presença de malformações fetais sugestivas de ação teratogênica

e/ou embriotóxica do esteroide testado no período organogênico. Estudos adicionais são necessários para a determinação dos efeitos do Deca-Durabolin durante a gestação em populações específicas.

REFERÊNCIAS

- Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 13ª. ed. São Paulo: Elsevier; 2017.
- Snyder PJ. Androgênios. In: Brunton LL, Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 12ª. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012. p. 1195-208.
- Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. Medical J Australia. 2006; 185(8):436-39.
- Carneiro-Júnior MA, Silva AC, Almeida MM. Nível de conhecimento e ocorrência do uso de anabolizantes entre praticantes de musculação. Revista Científica FAGOC-Saúde. 2016; 1(1):37-40.
- Kersey RD, Elliot DL, Goldberg L, Kanayama G, Leone JE, Pavlovich M et al. National Athletic Trainers' Association position statement: anabolic-androgenic steroids. J Athl Train. 2012; 47(5):567-88.
- Ahmad F, Yunus SM, Asghar A, Faruqi NA. Influence of anabolic steroid on tibial fracture healing in rabbits - a study on experimental model. J Clinical and Diagnostic Res: JCDR. 2003; 7(1):93-6.
- Rocha M, Aguiar F, Ramos H. O uso de esteróides androgênicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos - uma epidemia silenciosa. Rev Port End Diab Metab. 2014; 9(2):98-105.
- Clark AS, Blasberg ME, Brandling-Bennett EM. Stanozolol, oxymetholone and testosterone cypionate effects on the rat estrous cycle. Physiology & behavior. 1998; 63(2):287-95.
- Camargo ICC, Leite GAA, Pinto T, Ribeiro-Paes JT. Histopathological findings in the ovaries and uterus of albino female rats promoted by co-administration of synthetic steroids and nicotine. Exp Toxicol Pathol. 2014; 66(4):195-202.
- Iriart JAB, Chaves JC, Orleans RG. Culto ao corpo e uso de anabolizantes entre praticantes de musculação. Cad Saúde Pública. 2009; 25(4):773-82.
- Cunha TS, Cunha NS, Moura MJCS, Marcondes FK. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. Braz J Pharm Sci. 2004; 40(2):165-79.
- Moraes DR, Castiel LD, Ribeiro APPGA. "Não" para jovens bombados, "sim" para velhos empinados: o discurso sobre anabolizantes e saúde em artigos da área biomédica. Cad Saúde Pública. 2015; 31(6):1131-40.
- Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. Br J Pharmacol. 2008;154(3):522-8.
- Boff SR. Esteróides anabólicos e exercício: ação e efeitos colaterais. Rev bras ciênc mov. 2010; 18(1):81-8.
- Evans NA. Gym & tonic: a profile of 100 male steroid users. Br J Sports Med. 1997; 31(1):54-8.
- Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. Regul Toxicol Pharmacol. 2010; 57(1):117-23.
- Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. Br J Pharmacol. 2008; 154(3):502-21.
- Cunha TS, Cunha NS, Moura MJCS, Marcondes FK. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. Braz J Pharm Sci. 2004; 40(2):165-79.
- Carmo JC, Peters VM, Guerra MO. Cronologia do desenvolvimento embrionário e fetal de ratos, conforme a datação do início da prenhez. Boletim do Centro de Biologia da Reprodução, Juiz de Fora, 2004, 23:5-16.
- Vieira RP, França RF, Damasceno-Rodrigues NR, Dolhnikoff M, Elia EG, Carvalho CRF, et al. Dose-dependent hepatic response to subchronic administration of nandrolone decanoate. Med Sci Sports Exerc. 2008; 40(5):842-47.
- Sanchez-Conde M, Berenguer J, Miralles P, Alvarez F, Lopez JC, Cosin J, et al. Liver biopsy findings for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and persistently normal levels of alanine aminotransferase. Clin Infect Dis. 2006; 43(5):640-4.
- Bertolami, MC. Mecanismos de hepatotoxicidade. Arq Bras Cardiol. 2005; 85 (supl V):25-7.
- Venâncio DP, Nobrega ACL, Tufik S, Melo, MT. Avaliação descritiva sobre o uso de esteróides anabolizantes e seu efeito sobre as variáveis bioquímicas e neuroendócrinas em indivíduos que praticam exercício resistido. Rev Bras Med Esporte. 2010; 16(3):191-95.
- Saborido A, Milano F, Megian A. Effect of training and anabolic-androgenic steroid as drug metabolism in rat liver. Med Sci Sports Exerc. 1993; 25(71):815-20.
- Hansen WF, Peacock AE, Yankowitz J. safe prescribing practices in pregnancy and lactation. J of Midwifery & Women's Health. 2002; 47(6):409-21.
- Moore KL, Persand TVN. Defeitos congênitos humanos. In: Embriologia clínica. 7ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.173-205.
- Larini L. Avaliação toxicológica. In: Larini L. Toxicologia. 3ª. ed. São Paulo: Manole; 1997. p. 43-58.
- Hotchkiss AK, Furr J, Makynen EA, Ankley GT, Gray Jr LE. In utero exposure to the environmental androgen trenbolone masculinizes female Sprague-Dawley rats. Toxicol Lett. 2007;174(1-3):31-41.
- Camargo ICC, Gaspar ALC, Frei F, Mesquita SFP. Efeitos dos esteróides anabólicos androgênicos sobre o útero e parâmetros reprodutivos de ratas adultas. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(9):453-60.

Envio: 08/01/2021

Aceite: 12/03/2021