

INFLUÊNCIA DA ADMINISTRAÇÃO NEONATAL DE TESTOSTERONA NO DESENVOLVIMENTO CORPORAL E DE ÓRGÃOS DA REPRODUÇÃO EM RATOS MACHOS.

Leandro Barile Agati, Oduvaldo Câmara Marques Pereira, Fábio Henrique Manso Micheloto, Daniela Cristina Ceccatto Gerardin, Renata Carolina Piffer, Patrícia Carvalho Garcia, Inter-áreas – Biológicas - Depto. Farmacologia, Instituto de Biociências – Campus de Botucatu.

Eventos fisiológicos que devem ocorrer durante o desenvolvimento “*in utero*” são importantes para garantir a harmonia entre o sexo genético e o desenvolvimento fenotípico dos indivíduos. Sabemos que em ratos por volta de 2 horas de vida pós-natal há um pico de testosterona liberado pelos testículos. No hipotálamo essa testosterona é convertida pela enzima aromatase a estradiol e se liga aos receptores presentes nessa região promovendo o processo de defeminização e masculinização do sistema nervoso central. Por volta de 48 horas de vida pós-natal há um aumento na concentração da enzima 5 α -redutase no testículo desses animais. Esta enzima converte a testosterona a diidrotestosterona e tem importância complementar no processo organizacional em populações específicas de neurônios durante o processo de diferenciação sexual de determinadas regiões do sistema nervoso central (Moreira e Pereira, 2005). Sendo assim a atividade da testosterona pode ocorrer via estrógenos em algumas áreas do cérebro e via formação de diidrotestosterona em outras. Sabe-se também que o macho apresenta musculatura mais desenvolvida que a fêmea, como consequência da presença de níveis aumentados de testosterona. A testosterona, por sua atividade androgênica/anabólica é responsável pela maior força física no indivíduo do sexo masculino (Brodsky et al. 1996). Assim, propusemos suplementação androgênica neste período na tentativa de se obter indivíduos mais aptos à prática desportiva, uma vez que uma maior masculinização poderia estar relacionada a uma maior força física. Sendo assim, acreditamos que um super-atleta poderia ser criado, aumentando-se a oferta de testosterona no período de masculinização. Desta forma investigamos se uma maior exposição à testosterona acarretaria em um processo de masculinização mais acentuado. Somando-se a este raciocínio, a exposição natural e/ou experimental a diferentes níveis de hormônios esteróides gonadais *in utero* ou neonatalmente, pode levar a diferentes graus de diferenciação do sistema nervoso central, o qual pode ser acompanhado por variabilidade comportamental. (Roselli e Klosterman, 1998, Wolf et al., 2002) Assim, a testosterona perinatal é importante para a estabilização fisiológica e comportamental, bem como para as diferenças neuroanatômicas entre os sexos (Goy e McEwen, 1980). Na puberdade, os eventos mediados pela testosterona incluem o aumento do pênis e do escroto, espermatogênese, engrossamento da voz, aumento da massa muscular, libido e desempenho sexual, enquanto que a diidrotestosterona é responsável pelo aumento dos pêlos no corpo e face, acne, calvície e crescimento da próstata (Gormley, 1995). Indivíduos do sexo masculino apresentam então maior desenvolvimento de massa muscular e maior força, como consequência dos níveis mais altos de androgênios circulantes. Sendo assim, objetivou-se avaliar o efeito da suplementação com testosterona, às 48 horas de vida pós-natal em ratos machos Wistar, 16 controles (veículo óleo de amendoim) e 16 suplementados (proprianato de testosterona, 0,1 μ g diluída em 0,1 ml de óleo de amendoim). Avaliaram-se o desenvolvimento corporal e de órgãos acessórios da reprodução e a resposta ao decanoato de nandrolona na vida adulta. Determinou-se a distância anogenital aos 22 dias de idade. Aos 22 e aos 75 dias de idade determinou-se a massa corporal. Aos 75 dias os 2 grupos foram divididos em animais que receberam veículo (óleo de amendoim + propilenoglicol) ou decanoato de nandrolona (Deca Durabolin®), 5 mg/Kg, 2 vezes por semana, durante 6 semanas, sendo 8 ratos por grupo. Ao final do tratamento (118 dias de idade), mensuraram-se a massa corporal e os órgãos acessórios da reprodução (mg). Os resultados foram expressos em média \pm EPM, teste “t” de Student para 2 grupos ou ANOVA e teste de Bonferroni para 4 grupos experimentais, $p < 0,05$. Para obtermos a resposta no músculo elevador do ânus ao tratamento com o anabolizante esteróide entre

os grupos controle e suplementado, ordenamos os resultados obtidos de forma crescente e subtraímos a massa do músculo elevador do ânus dos animais que receberam veículo da dos animais que receberam anabolizante. Calcularam-se as médias \pm EPM da diferença, teste “t” de Student, e a razão de crescimento entre os grupos. Como pode ser observado nas tabelas 1 e 2 aos 22 dias de idade não houve diferença significativa na distância anogenital entre os grupos controle e suplementado com testosterona às 48 horas de vida. Porém houve redução significativa na massa corporal(g) dos animais suplementados com testosterona às 48 horas de vida. A idade da instalação da puberdade não foi alterada significativamente. Apesar de aos 75 dias de idade, não ter ocorrido redução significativa na massa corporal, aos 118 dias houve redução na massa corporal dos animais que foram suplementados com testosterona às 48 horas de vida pós-natal e nos que receberam Decanoato de Nandrolona. Somando-se a este fato, entre os 75-118 dias o ganho de massa corporal de ratos suplementados que receberam nandrolona foi o menor. Apesar da redução na massa do testículo direito nos Suplementados e naqueles que receberam Decanoato de Nandrolona (controle e suplementado) não houve alteração no volume testicular. A resposta do músculo elevador do ânus (órgão que depende das ações anabólicas da testosterona) ao Decanoato de Nandrolona foi cerca de 3,5 vezes maior em animais Suplementados com testosterona em relação aos Controles (Controles $34,32 \pm 8,95$ n=8, Suplementado $141,26 \pm 25,06$, n=8, $p<0,01$) . Este resultado é um indicativo de que a suplementação neonatal com testosterona teve realmente uma influência efetiva em alguns órgãos da reprodução e na massa corporal. Considerando-se a maior resposta do músculo elevador do ânus ao decanoato de nandrolona, acreditamos que houve um aumento ou intensificação da resposta ao anabolizante esteróide na vida adulta nos animais suplementados com testosterona. Concluiu-se que eventos que ocorreram às 48 horas de vida pós-natal podem ter interferido no desenvolvimento corporal e do aparelho reprodutor no indivíduo adulto. A intensificação na resposta ao anabolizante esteróide provavelmente tenha ocorrido devido uma melhor diferenciação do hipotálamo, que resultou tardiamente em uma maior expressão ou facilitação dos receptores androgênicos. Sendo assim, estamos de posse de resultados que indicam que níveis maiores de testosterona ao nascer resultam em machos mais “responsivos” a aspectos anabólicos na vida adulta. Desta forma, justifica-se explorar a potencialidade de diferentes grupos de indivíduos no sentido de melhor entendermos o porquê de alguns responderem bem aos exercícios físicos e aos anabolizantes esteróides, enquanto outros não mostram aptidão e/ou resposta aos mesmos.

Tabela 1- Parâmetros de desenvolvimento dos animais avaliados do desmame até os 75 dias de idade.

Parâmetros Grupos	Massa Corporal aos 22 dias vida(g)	Distância Anogenital aos 22 dias vidas(mm)	Idade da instalação da Puberdade (dias)	Massa Corporal aos 75 dias vida (g)
Controles	$51,37 \pm 0,98$	$15,26 \pm 0,51$	$45,06 \pm 0,32$	$401,68 \pm 6,02$
Suplementados	$46,41 \pm 1,47^{**}$	$14,68 \pm 0,41$	$46,44 \pm 0,63$	$384,66 \pm 6,88^{**}$

Valores expressos em média \pm EPM de 16 animais por grupo.

** $p<0,01$, teste de “t” de Student.

Tabela 2 – Parâmetros de desenvolvimento dos animais e de órgãos acessórios da reprodução.

Grupos Parâmetros	Controle Veículo	Controle Nandrolona	Suplementado Veículo	Suplementado Nandrolona
Massa Corporal 118 dias de vida (g) ***	525,65±16,18(A)	461,74±9,35(B)	455,35±12,01(B)	434,84±12,18(B)
Variação da Massa Corporal (g) **	106,65±18,29(A)	79,08±5,27(AB)	78,37±9,37(AB)	42,51±12,13(B)
Massa do Testículo Direito (g) **	1,86±0,08(A)	1,59±0,08(B)	1,69±0,10(B)	1,68±0,12(B)
Volume do Testículo Direito (ml)	1,60 ± 0,10	1,48 ± 0,06	1,74 ± 0,05	1,68 ± 0,05
Massa do Músculo Elevador do Ânus (g) **	381,70±18,41(AB)	421,63±24,05(B)	323,49±18,18(A)	464,75±26,61(B)

Valores expressos em média ± EPM, de 8 animais por grupo.

** p<0,01, *** p<0,001, teste de Bonferroni.

Referências Bibliográficas

- Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men: a clinical research center study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.81 p.3469–3475, 1996
- Gormley, G.J. Finasteride: a clinical review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v.49, p.319-24, 1995.
- Goy, R.W., McEWEN, B.S. **Sexual differentiation of the brain : based on a work session of the Neurosciences Research Program** Cambridge: MIT Press, 1980.223p
- Ribeiro, C.M., Pereira O.C.M. 5 alfa-reductase 2 inhibition impairs brain defeminization of male rats: reproductive aspects. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.82, p.228-235, 2005.
- Roselli, C.E., Klosterman, S.A. Sexual differentiation of aromatase activity in the rat brain: effects of perinatal steroid exposure. **Neuroscience**, v.139 p.3193-3201, 1998.

Wolf, C.J., Hotchkiss, A., Ostby, J.S., Leblanc, G.A., Gray Jr., E. Effects of sexual testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: A dose-response study. **Toxicological Sciences**, v.65, p.71-86, 2002

Projeto financiado pelo CNPQ/PIBIC, CAPES e FAPESP (Proc: 05/58348-6R).