

REVISÃO

O uso de nandrolona no reparo nervoso *The use of nandrolone in nerve repair*

André Junior Santana*, Jean Carlos Debastiani, Ft.** , Lucinar Jupir Forner Flores***, Gladson Ricardo Flor Bertolini****

Educador Físico, Mestrando em Biociências e Saúde Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Cascavel/PR, **Mestrando em Biociências e Saúde da Unioeste, Cascavel, PR, *Professor do curso de Educação Física da Unioeste, Marechal Cândido Rondon/PR, ****Professor do curso de Fisioterapia e do Mestrado em Biociências e Saúde da Unioeste, campus Cascavel/PR*

Resumo

O esteroide anabolizante caracteriza-se por melhorar o desempenho atlético. O decanoato de nandrolona, usado no tratamento de condições clínicas associadas com a perda de massa muscular, é estimulante na regeneração nervosa periférica e na aceleração na recuperação funcional. O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática referente à regeneração nervosa periférica com o uso da nandrolona. Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Medline, Scielo e Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras-chave: “*anabolic steroids*”, “*nandrolone*”, “*nerve regeneration*”, “*denervation*”, “*reinnervation*” “*nerve injury*” e “*nerve repair*”, bem como seus análogos em português. Foram encontrados 3 trabalhos que atenderam os requisitos. Apesar das diferenças metodológicas, dois deles indicaram resultados significativos quanto ao uso do decanoato de nandrolona na regeneração nervosa e o terceiro uma tendência positiva. Há necessidade de novas pesquisas para levar a conclusões mais específicas em relação ao uso da nandrolona no processo de regeneração nervosa.

Palavras-chave: nandrolona, esteroides, neurite, força muscular.

Abstract

The anabolic steroid is characterized by improving athletic performance, being the nandrolone decanoate used in the treatment of clinical conditions associated with loss of muscle mass, stimulating peripheral nerve regeneration and acceleration in functional recovery. This study aims to perform a systematic review on the peripheral nerve regeneration with the use of nandrolone. Consulted databases were: Pubmed, Medline, Scielo and Google Scholar, using the following key-words: “*anabolic steroids*”, “*nandrolone*”, “*nerve regeneration*”, “*denervation*”, “*reinnervation*” “*injury nerve*” and “*nerve repair*” and its analogues in Portuguese. We found 3 articles that met the requirements. Despite methodological differences, two of them showed significant results regarding the use of nandrolone decanoate in nerve regeneration and the third a positive trend. There is a need for further research to lead to more specific conclusions regarding the use of nandrolone in the nerve regeneration process.

Key-words: nandrolone, steroids, neuritis, muscle strength.

Recebido em 19 de janeiro de 2015; aceito em 28 de junho de 2015.

Endereço de correspondência: Gladson Ricardo Flor Bertolini, Rua Universitária, 2069, Jardim Universitário, Colegiado de Fisioterapia, 85819-110 Cascavel PR, E-mail: gladson_ricardo@yahoo.com.br

Introdução

Os esteroides anabólicos androgênicos melhoram o desempenho atlético nos homens e mulheres e são capazes de aumentar a força muscular em até 20% [1,2]. Essas substâncias sintéticas, que são formadas a partir da testosterona e seus derivados, são utilizadas na medicina há pelo menos seis décadas e sua indicação terapêutica está associada a quadros de hipogonadismo, puberdade e crescimento retardado, micropênis neonatal, deficiência parcial androgênica em adultos e idosos e no tratamento da deficiência androgênica secundária e doenças crônicas, podendo ser utilizados em alguns casos agudos tais como politraumatismos, queimaduras e períodos pós-operatórios, em que os pacientes podem apresentar deficiência no metabolismo proteico [3-5].

Entre os vários esteroides anabolizantes disponíveis comercialmente, o decanoato de nandrolona é um dos mais usados no mundo. Foi introduzido no mercado em 1962, como uma preparação anabólica injetável de até três semanas após administração intramuscular em humanos [5]. É uma opção frequente entre os pesquisadores, devido a seus efeitos colaterais diminutos e por possuir pouca característica androgênica [3]. Conseqüentemente, o decanoato de nandrolona tem sido usado para o tratamento de várias condições clínicas associadas com a perda de massa muscular [6,7]. Na literatura é relatado como coadjuvante em pesquisas experimentais, devido ao seu potencial biológico estimulante na regeneração nervosa periférica em ratos e coelhos [4,8].

No que se refere à regeneração nervosa, foram encontrados sinais fisiológicos primários de reinervação muscular em ratos que receberam nandrolona para tratamento de lesão por esmagamento do nervo ciático [9]. A classificação da lesão dos nervos periféricos se dá por neuropraxia e axonotmese [10]. A lesão por esmagamento é geralmente classificada como axonotmese (lesão de 2º grau), que tem por característica não perturbar os tubos endoneurais e progride para recuperação total, sem a necessidade da intervenção cirúrgica. Assim o modelo de lesão nervosa em ratos ou coelhos não imita o cenário clínico real de lesão transversal completa em seres humanos [8].

De acordo com a literatura, vários são os efeitos benéficos do uso da nandrolona como recurso ergo-

gênico, entre os quais a aceleração na recuperação nervosa funcional tanto sensorial quanto motora, força de compressão dos flexores dos dedos, peso corporal, aumento do fator de crescimento (IGF-1) e diminuição da atrofia muscular e aumento no diâmetro médio de fibras [8,9].

Apesar de o uso da nandrolona em modelo de lesão nervosa de ratos e coelhos ter sido estudada e pesquisada há décadas, e tendo em vista que a literatura contemporânea continua dando continuidade a tais estudos, existem ainda alguns pressupostos e questionamentos a serem melhor compreendidos, como o mecanismo de ação, tempo de uso e quantidade, lacunas essas que não são preenchidas, pelo fato das evidências científicas serem limitadas e controversas, além da ausência de literatura na língua portuguesa que evidência a falta de pesquisas voltadas para essa área.

Sendo assim, faz-se necessário analisar se o uso do decanoato de nandrolona na regeneração nervosa gera efeito biológico potencializador se comparado ao grupo controle. O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão sistemática, para relatar a metodologia e os resultados referentes à regeneração nervosa periférica com o uso da nandrolona, se comparado com o grupo controle.

Material e métodos

Para a realização deste estudo foram consultadas as bases de dados Pubmed, Medline, Scielo e Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras-chave: “*anabolic steroids*”, “*nandrolone*”, “*nerve regeneration*”, “*denervation*”, “*reinnervation*”, “*nerveinjury*” e “*nerve repair*”, bem como seus análogos em português: “*esteroides anabólicos*”, “*nandrolona*”, “*regeneração nervosa*”, “*denervação*”, “*reinervação*”, “*lesão nervosa*” e “*reparo nervoso*”. A combinação da busca nas bases de dados foi utilizando sempre a associação de duas palavras-chaves, usando de base a palavra-chave “*anabolic steroids*” e combinando-a com as demais, exceto com a palavra-chave “*nandrolone*” que foi também combinada com todas as palavras-chaves, exceto com “*anabolic steroids*”, e na sequência foi realizada a busca de forma idêntica com os seus respectivos análogos em português, conforme pode ser observado na Tabela I, sendo a pesquisa realizada da mesma forma em todas as bases de dados acima citadas.

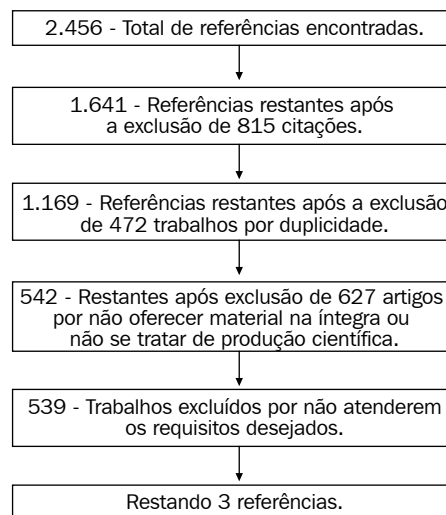
Tabela I - Relação do cruzamento das palavras-chaves e número de estudos encontrados.

Palavra-chave principal	Palavra-chave secundária	Referências encontradas	Palavra-chave principal	Palavra-Chave secundária	Referências encontradas
Nandrolone	Reinnervation	54		Reinervação	4
	Denervation	303			8
	Nerveinjury	83	Nandrolona		0
	Nerve repair	23	Denervação		0
	Nerve regeneration	51	Lesão nervosa		0
			Reparo nervoso		
			Regeneração nervosa		
AnabolicSteroids	Reinnervation	315		Reinervação	2
	Denervation	929			4
	Nerveinjury	513	Esteroides Anabólicos		1
	Nerve repair	55	Denervação		0
	Nerve regeneration	114	Lesão nervosa		1
			Reparo nervoso		
			Regeneração nervosa		
Referências em inglês		2.440	Referências em português		16
Total de referências encontradas		2.456			

Para serem incluídos os estudos deveriam oferecer acesso na íntegra para avaliação, de forma aberta ou de revistas relacionadas aos periódicos da CAPES, devendo por essência ser pesquisas realizadas na forma de ensaio experimental, em que houvesse lesão nervosa (por compressão ou refeito o ligamento nervoso) e o tratamento incluisse o uso de nandrolona.

A pesquisa foi realizada no período compreendido entre 28 de outubro de 2014 e 02 de novembro de 2014. Foram encontradas 2.456 referências ao todo, excluídos 815 itens devido a estes serem referentes a citações, restando 1.641 referências, das quais 472 foram excluídas por duplicidade, restando 1.169 artigos dos quais 627 foram excluídos por não oferecer material na íntegra ou não corresponder à produção científica, outros 539 estudos excluídos por não atenderem aos requisitos desejados, restando 3 artigos para análise, como pode ser observado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa por exclusão de estudos.



Resultados e discussão

Antes de discutir e analisar individualmente os estudos aqui expostos, salientasse que 4 artigos atenderam ao critério de inclusão, o uso do decanoato de nandrolona no reparo nervoso, porém, ao fazer uma análise mais detalhada, um dos artigos foi excluído, devido à pesquisa não se

enquadrar totalmente dentro do reparo nervoso. Desses 3 restantes, apenas um não encontrou relevância dentro da proposta do estudo, apesar de citar uma tendência positiva na pesquisa.

Nos estudos nos quais os benefícios obtidos foram semelhantes não significa que o uso da substância, por si só, se torne válida perante suas características biológicas potenciais, mas sim como uma alternativa coadjuvante no processo de reinervação e restauração das funções orgânicas normais e a funcionalidade do segmento lesionado. O mesmo vale para o estudo que não encontrou relevância para o tratamento com decanoato de Nandrolona [11], embora esse estudo não tenha obtido êxito em sua pesquisa, o mesmo não corrobora o não uso da substância como alternativa para o tratamento de reinervação.

O Quadro 1 apresenta em resumo as características dos estudos analisados e variações de grupos por comparações, tanto por número total

e por grupo utilizados, de grupos controles ou de comparação simulada e os resultados obtidos por cada estudo.

Como exemplo, pode-se utilizar a pesquisa de Ghizoni *et al.* [8], que dentre os artigos elencados no critério de inclusão, foi o que desenvolveu melhor pesquisa e obtenção de dados, devido à boa metodologia utilizada e parâmetros analisados. Ao comparar o uso do decanoato de nandrolona com grupo controle, observou-se um incremento de 20% na velocidade de recuperação, após 90 dias os ratos obtiveram 42% de sua recuperação de força quando comparado com o grupo controle com apenas 11%. Aos 180 dias após a cirurgia, os valores médios de recuperação de alcance de força normal foram 40% para nandrolona e 33% não uso de nandrolona. A redução desta diferença de recuperação de 31% para 7%, a 90 e 180 dias, pode ser resultado de reinervação anterior e, conseqüentemente, melhora a força mais cedo

Quadro 1 - Características dos estudos analisados.

Autores	Objetivos	Tipo de Estudo	Contra-intervenção	População	Resultados
Ghizoni <i>et al.</i> [8]	Estudar os efeitos do decanoato de nandrolona em um modelo de reinervação deficiente em ratos.	Ensaio Clínico	Tratamento cirúrgico não tratado com decanoato nandrolona e grupo controle	60 ratas da raça Sprague-Dawley divididos em 3 grupos	Nandrolona administrada durante o processo de regeneração do nervo melhora a recuperação funcional em um modelo de reinervação deficiente.
Vita <i>et al.</i> [9]	Examinar o tratamento combinado de decanoato de nandrolona e hidroxiprogesterona no efeito sobre o processo de reinervação por esmagamento	Ensaio Clínico	Membro contralateral e grupo controle	12 coelhos machos da Nova Zelândia divididos em 2 grupos	O tratamento com hormônios esteróides parece induzir um aumento estatisticamente significativo na aceleração da reinervação.
Isaacs <i>et al.</i> [11]	Elucidar o papel da nandrolona na recuperação funcional nos músculos reinervados após o estabelecimento de atrofia por denervação.	Ensaio Clínico	Cirurgia fictícia e tratamento simulado	120 ratas da raça Sprague-Dawley divididos em 8 grupos de 15 animais cada	Apesar de uma tendência positiva observada, os resultados não mostraram significância estatística.

no grupo de nandrolona. Isto sugere que a ação de nandrolona seria mais importante para acelerar a recuperação e não para melhorar o resultado final. Ocorreu melhora com a percepção de dor (nocicepção) do grupo nandrolona com aumento de 43%. Além da força muscular analisada via medição elétrica, foram observadas força de flexão do dedo na avaliação final, com um incremento de 16% para o grupo nandrolona. Embora não selecionada como parâmetro para análise no estudo, mas se julgar a relevância dos dados encontrados no peso corporal dos ratos do grupo nandrolona foi 15% maior quando comparado com os demais grupos.

No estudo realizado por Zhao *et al.* [12], constatou-se, comparando o grupo controle placebo com o grupo nandrolona, que o uso da nandrolona reduz significativamente a atrofia muscular crônica por denervação, devido à supressão das expressões gênicas MAFbx e MuRF1, em 35 e 56 dias, após denervação, o que corrobora os achados de Ghizoni *et al.* [8], nos quais a velocidade de recuperação da força foi maior.

Já o estudo de Issacs *et al.* [11] difere dos dois últimos estudos, no qual foram comparados, em um programa de quatro semanas, 8 grupos de ratos, sendo grupos com enxerto de 3 e 6 meses, grupo falsa cirurgia, grupo placebo e nandrolona. Observou-se que não houve diferença significativa e consenso nos parâmetros propostos pelo estudo, que foram elucidar o papel e o mecanismo pelo qual o esteroide anabólico (nandrolona) pode melhorar a força e recuperação funcional nos músculos reinervados após o estabelecimento de atrofia por denervação. Apesar de não ter encontrado significância em seus resultados, o autor relatou que houve uma tendência positiva nos grupos que fizeram uso de nandrolona.

Vita *et al.* [9], após estudo com coelhos na Nova Zelândia, concordaram que o uso de esteroides anabólicos acelera a reparação nervosa. Os autores fizeram uso combinado de decanoato de nandrolona e hidroxiprogesterona, realizando esmagamento e comprovando a denervação completa com teste de eletromiografia de superfície. O procedimento iniciou, a partir do 4º dia pós-cirúrgico, com a aplicação dos anabólicos, e, a partir do 14º dia, foi realizada a eletromiografia de superfície e repetida a cada 48h para verificar

os primeiros sinais de reinervação, mostrando a relação reinervação-tempo com e sem o uso da nandrolona associado à hidroxiprogesterona. Observou-se de forma estatística que ocorreu a indução da aceleração de tempo na reinervação.

Outros estudos se mostram relevantes quanto ao uso da testosterona, porém não foram incluídos na presente análise por não serem especificamente sobre reinervação e nandrolona, mesmo sendo a nandrolona parte da família das testosteronas. Como é o caso de um estudo que visou à ação da nandrolona no padrão energético do músculo esquelético imobilizado de ratos. Verificou-se com o estudo que o uso da nandrolona na dosagem de 0,7 mg/kg/semana mostrou significante melhora nas reservas glicogênicas dos músculos imobilizados, além de exercer ação anticatabólica que expressa ação por duas vias, uma direta onde promoveu ação enquanto secretor e uma indireta a partir da ativação da via insulínica tecidual, condição em que promoveu a ativação das enzimas proteína quinase B (AKT) e da mTOR (alvo da rampamicina em mamíferos), responsáveis pela manutenção das condições energéticas e da massa muscular [113]. Outro estudo realizado com camundongos visando elucidar o uso da nandrolona na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) demonstrou resultados satisfatórios. O uso da nandrolona, durante a fase pré-sintomática, pode prevenir ou retardar as alterações estruturais nas mitocôndrias da junção neuromuscular e estimular a atividade pré-sináptica, mas não impede a denervação muscular na doença [14].

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença letal caracterizada por uma perda progressiva da capacidade dos neurônios motores. É relevante citar que pacientes com ELA mostram um baixo nível de testosterona livre, que é uma forma biodisponível de androgênico, em comparação com pacientes sem a doença, uma vez que um baixo nível de testosterona está associado com a redução da massa muscular e perda de força [14]. Em estudo realizado com camundongos, a fim de analisar os efeitos anabólicos e neuroprotetores em axônios e motoneurônios da di-hidrotestosterona (DHT), os resultados foram satisfatórios, já que os camundongos tratados obtiveram melhora na atrofia muscular e peso corporal, associado com ganho de força. O tratamento aumentou o fator

de crescimento IGF-1, o que eleva o efeito mio-trófico muscular. A DHT atenuou a denervação da junção neuromuscular, axonal e perda de motoneurônios se comparado ao grupo controle [15].

A maioria dos autores, entre os quais utilizaram substâncias anabólicas androgênicas em suas pesquisas mesmo não sendo o decanoato de nandrolona, concordam que o uso de tais substâncias se torna válida e pertinente dentro dos seus respectivos estudos. Os esteroides estão envolvidos no controle de uma ampla variedade de eventos e mecanismos, incluindo mudanças nas habilidades cognitivas, controle da dor, neuroplasticidade e neuroproteção [8,9,11,16]. Porém há consenso entre os mesmos que os mecanismos de ação, tempo e quantidade, a serem utilizados, ainda se encontram incipientes, à marginalidade de hipóteses e teorias ainda pouco aprofundadas e à mercê da real comprovação científica. A dosagem utilizada do decanoato de nandrolona varia na literatura 3,7-20 mg/kg, porém a dosagem ideal para promover a regeneração de nervo ainda tem de ser determinada. Em geral, a duração do tratamento com nandrolona varia entre dias e semanas e até o momento não foi realizado nenhum tratamento a longo prazo [8].

Conclusão

É importante ressaltar a dificuldade de delimitar a estrutura de pesquisa devido ao pequeno número de trabalhos relacionados ao decanoato de nandrolona e regeneração nervosa, dificultando a comparação e análise de ensaios devido às diferenças metodológicas, mesmo atendendo aos critérios solicitados. No entanto, vale salientar a importância destes trabalhos, advindos dos resultados por eles obtidos e mostrando a necessidade de mais pesquisas relacionadas ao tema, inclusive na língua portuguesa. O baixo número de estudos encontrados ratifica a necessidade de um maior número de estudos que possa levar a conclusões mais específicas que corroborem ou não o uso da nandrolona no processo de regeneração nervosa.

Referências

1. Wood RI, Stanton SJ. Testosterone and sport: current perspectives. *Horm Behav* 2012;61:147-55.
2. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med* 2004;34:513-54.
3. Allouh MZ, Rosser BW. Nandrolone decanoate increases satellite cell numbers in the chicken pectoralis muscle. *Histol Histopathol* 2010;25:133-40.
4. Liu L. Texas School Survey of Substance Use Among Students: Grades 4-6. Austin: Texas Commission on Alcohol and Drug Abuse; 1995.
5. Cunha TS, Cunha NS, Moura MJCS, Marcondes, FK. Esteroides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. *Rev Bras Ciênc Farm* 2004;40(2):165-79.
6. Sharma S, Arneja A, McLean L. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis* 2008;5:169-76.
7. Dudgeon WD, Phillips KD, Carson JA, Brewer RB, Durstine JL, Hand GA. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2006;7:299-310.
8. Ghizoni M, Bertelli AJ, Grala G, Silva MR. The anabolic steroid nandrolone enhances motor and sensory functional recovery in rat median nerve repair with long interpositional nerve grafts. *Neurorehab Neural Repair* 2013;27(3):269-76.
9. Vita G, Dattola R, Girlanda P, Oteri G, Lo Presti F, Messina C. Effects of steroid hormones on muscle reinnervation after nerve crush in rabbit. *Exp Neurol* 1983;80:279-87.
10. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injury*. 2ªed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1978.
11. Isaacs J, Feher J, Shall M, Vota S, Fox MA, Mallu S, Razavi A, Friebe I, Shah S, Spita N. Effects of nandrolone on recovery after neurotization of chronically denervated muscle in a rat model. *J Neurosurg* 2013;119:914-23.
12. Zhao J, Zhao YZW, Wu Y, Pan J, Bauman WA, Cardozo C. Effects of nandrolone on denervation atrophy depend upon time after nerve transection. *Muscle Nerve* 2008;37:42-9.
13. Rocco AC, SILVA CA. Ação da nandrolona no padrão energético do músculo esquelético imobilizado: estudo em ratos [Dissertação]. Piracicaba: Faculdade de Ciências da Saúde - Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / Universidade Metodista de Piracicaba; 2009.
14. Valentina C. Analysis of neuromuscular junctions and effects of nandrolone administration in a mouse model for ALS. [Tese]. Milano: Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica Dottorato di ricerca in Farmacologia; 2011.
15. Yoo YE, Ko CP. Dihydrotestosterone ameliorates degeneration in muscle, axons and motoneurons and improves motor function in amyotrophic lateral sclerosis Model Mice. *PLoS One* 2012;7(5):e37258.
16. Garcia-Segura LM, Baltazhart J. Steroids and neuroprotection: new advances. *Front Neuroendocrinol* 2009;30(2):5-9.