

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Efeitos do treinamento físico resistido e da administração de decanoato de nandrolona no balanço redox, resposta inflamatória, marcadores metabólicos e morfologia do fígado e rins de ratos Wistar

Taís Rodrigues Dias
Magister Scientiae

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2026**

TAÍS RODRIGUES DIAS

Efeitos do treinamento físico resistido e da administração de decanoato de nandrolona no balanço redox, resposta inflamatória, marcadores metabólicos e morfologia do fígado e rins de ratos Wistar

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Miguel A. Carneiro Junior

Coorientador: Luiz O. Guimarães Ervilha

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2026**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

D541e
2026
Dias, Taís Rodrigues, 2000-
Efeitos do treinamento físico resistido e da administração de
decanoato de nandrolona no balanço redox, resposta
inflamatória, marcadores metabólicos e morfologia do fígado e
rins de ratos Wistar / Taís Rodrigues Dias. – Viçosa, MG, 2026.
1 dissertação eletrônica (135 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexo.

Inclui apêndices.

Orientador: Miguel Araújo Carneiro Júnior.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Educação Física, 2026.

Referências bibliográficas: f. 115-130.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2026.564>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Esteróides androgênicos anabolizantes. 2. Exercícios
físicos - Aspectos fisiológicos. 3. Fígado. 4. Rins. 5. Estresse
Oxidativo. I. Carneiro Júnior, Miguel Araújo, 1983-
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Educação
Física. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.
III. Título.

CDD 22. ed. 612.01573

TAÍS RODRIGUES DIAS

Efeitos do treinamento físico resistido e da administração de decanoato de nandrolona no balanço redox, resposta inflamatória, marcadores metabólicos e morfologia do fígado e rins de ratos Wistar

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 11 de setembro de 2026.

Assentimento:

Taís Rodrigues Dias
Autora

Miguel Araujo Carneiro Junior
Orientador

Essa dissertação foi assinada digitalmente pela autora em 18/09/2026 às 20:41:50 e pelo orientador em 21/09/2026 às 14:20:16. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse <https://siadoc.ufv.br/validar-documento>. No campo 'Código de registro', informe o código **TIXB.Y6T6.FD88** e clique no botão 'Validar documento'.

Aos meus pais,
aos meus avós,
ao meu irmão
e ao meu noivo,
com todo o meu amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, por todo o amor, apoio e incentivo incondicional ao longo de toda a minha vida. Foram eles que me deram liberdade para descobrir meus caminhos e estiveram ao meu lado em cada decisão, contribuindo para que eu chegasse à Educação Física e, posteriormente, à pesquisa. Se hoje chego ao fim desta etapa, é porque nunca caminhei sozinha. À minha avó, Dona Maria, por todo o carinho, amor e afeto. Ter o seu amor é um dos maiores presentes que a vida poderia me dar. Ao meu irmão, Vinícius, por me incentivar a crescer e buscar sempre a minha melhor versão. Às minhas afilhadas, Luísa e Cecília, que são a luz da minha vida e me motivam a fazer tudo por elas.

Ao BioEx, que se tornou minha segunda casa desde 2019. Foi nesse espaço que descobri a pesquisa e uma paixão que transformou minha trajetória. Sou grata ao Anselmo, por ter me convidado a fazer parte do laboratório e aberto uma das portas mais importantes da minha vida acadêmica; ao Luciano, por ter sido fundamental no início da minha trajetória científica; ao Leôncio, meu maior apoiador, ontem, hoje e sempre; ao Arthur, meu irmão acadêmico, por dividir comigo experimentos, dificuldades, dúvidas e desafios. Obrigada ao João e Ray pela parceria e torço para que tenham todo o sucesso do mundo. Ao Pedro e à Alexa, por terem me abraçado nesse grande projeto e possibilitado sua realização. Em especial, à Alexa, pela parceria acadêmica, orientação e colo quando necessário.

Ao Laboratório de Biologia Estrutural, por todos os aprendizados. Cada pessoa que passou por esses laboratórios deixou uma contribuição na minha formação e na pesquisadora que me tornei.

Em especial, minha gratidão ao Professor Miguel, que sempre orientou e encaminhou meus passos ao longo da minha trajetória acadêmica, tornando-se mais que um orientador, mas um pai. Ao Professor Natali, por ter trilhado meu caminho e permitido que eu chegasse onde cheguei. Ao Professor Luiz Otávio, que se tornou uma referência e um verdadeiro amigo.

À Ana Júlia, Cristóvão e Lhaís, por uma trajetória que começou em 2019, quando entramos juntos na graduação, e continuou no mestrado. E também ao Felipe, nosso agregado. É muito especial olhar para trás e perceber que compartilhamos tantos momentos, desafios e conquistas. Obrigada por estarem comigo desde o início e continuarem caminhando ao meu lado. Aos meus amigos, por serem meu suporte nos momentos difíceis. Ester, Gilson, Amanda Rosário, Vitoria, Davi, Lis, Nicole, Júlia, Polly, Amanda Pires, Karine, Beatriz e minha querida prima Bárbara,

obrigada por acreditarem em mim, me ouvirem, estarem presentes e me lembrarem que existe vida além da dissertação. Ao meu noivo, Bránhan, a quem agradeço com todo o meu coração. Você foi minha base, meu suporte, meu alicerce e, muitas vezes, minha força quando eu já não sabia de onde tirá-la. Obrigada por me sustentar emocionalmente, acreditar em mim, me acolher nos dias difíceis, comemorar minhas conquistas e nunca me deixar esquecer que eu era capaz. Sem você, chegar ao final teria sido muito mais difícil.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Educação Física, por proporcionarem um ambiente que contribuiu profundamente para minha formação pessoal, acadêmica e profissional.

Por fim, agradeço aos animais que participaram desta pesquisa e contribuíram para a produção do conhecimento científico. Reconheço e respeito a importância de suas vidas e sua contribuição para que esta pesquisa pudesse ser realizada. Que o conhecimento produzido possa honrar essa contribuição e contribuir para o avanço da ciência. Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

DIAS, Taís Rodrigues, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, setembro de 2026. **Efeitos do treinamento físico resistido e da administração de decanoato de nandrolona no balanço redox, resposta inflamatória, marcadores metabólicos e morfologia do fígado e rins de ratos Wistar.** Orientador: Miguel Araujo Carneiro Junior. Coorientador: Luiz Otávio Guimarães Ervilha.

O uso de esteroides anabólicos androgênicos em doses suprafisiológicas pode promover alterações em diferentes sistemas orgânicos, especialmente em órgãos envolvidos na metabolização e manutenção da homeostase, como fígado e rins. O treinamento físico resistido (TR), por sua vez, promove adaptações metabólicas e antioxidantes, porém os efeitos de sua associação com o decanoato de nandrolona (DN) sobre esses órgãos ainda não estão completamente esclarecidos. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do TR associado à administração de DN sobre o estresse oxidativo, processos inflamatórios, atividade das ATPases e morfologia do fígado e dos rins de ratos Wistar machos. Foram utilizados ratos Wistar machos, distribuídos em quatro grupos: controle (C), controle treinado (CT), DN (N) e DN treinado (NT), com seis animais por grupo. Os grupos N e NT receberam 20 mg/kg/semana de DN, durante oito semanas, enquanto os grupos C e CT receberam solução salina. O TR foi realizado três vezes por semana, durante oito semanas, por meio de escaladas em escada vertical com sobrecarga progressiva. Na oitava semana, foi realizado o teste de CMS (carga máxima suportada). Ao final do protocolo, foram coletados fígado e rins para avaliação da atividade das ATPases, balanço redox, marcadores inflamatórios, apoptose, lesão tecidual, conteúdo de glicogênio, colágeno e parâmetros histomorfométricos. Os dados foram analisados por ANOVA Two-Way, seguida do teste de Tukey, adotando-se nível de significância de 5%. O TR aumentou o desempenho físico dos animais no grupo CT ao final do protocolo. A administração de DN reduziu significativamente a atividade total das ATPases hepáticas e aumentou o conteúdo de glicogênio hepático. No parênquima renal, o TR aumentou as atividades das Ca^{2+} , Mg^{2+} e Na/KATPases , enquanto a associação entre TR e DN aumentou a atividade total das ATPases e reduziu as reservas de glicogênio e colágeno. No fígado, o DN reduziu as atividades de SOD (Superóxido dismutase) e CAT (catalase), aumento de GST (glutathione S-transferase), MDA (malondialdeído) e PC (proteínas carboniladas). Nos rins, a exposição ao DN esteve associada à redução da CAT e da capacidade antioxidante avaliada pelo FRAP (capacidade redutora férrica), além do aumento de SOD, GST, NO (óxido nítrico) e MDA. O DN também promoveu alterações histomorfométricas hepáticas,

com

redução da proporção de hepatócitos e aumento da proporção de capilares sinusóides e vasos sanguíneos, além de alterações renais caracterizadas pela redução da proporção de glomérulos e corpúsculos renais. O peso do fígado diminuiu com efeito do fator DN, enquanto o peso relativo não sofreu alterações, já os rins, tiveram aumento do peso absoluto e relativo sob efeito isolado do fator DN. Os marcadores TNF-, caspase-3, ACT2 e KIM-1 não apresentaram alterações significativas nas condições avaliadas, enquanto a IL-6 apresentou redução no fígado em resposta ao DN, já nos rins a IL-6 e IL-10 aumentaram nos rins em resposta ao TR. Conclui-se que o DN reduziu a atividade total das ATPases hepáticas, SOD, CAT e FRAP renal, reduziu a proporção de hepatócitos, de glomérulos e corpúsculos renais, e reduziu o peso do fígado. Enquanto aumentou o glicogênio hepático, a atividade de GST, MDA, PC, SOD, NO, aumentou a proporção de capilares sinusóides, vasos sanguíneos e aumentou o peso renal. O TR aumentou a atividade de Ca^{2+} , Mg^{2+} e Na/KATPases, a interação DN e TR aumentou a atividade da ATPase total e reduziu o glicogênio e o colágeno renal. TNF-, caspase-3, ACT2 e KIM-1 não apresentaram alterações significativas, enquanto o DN reduziu a IL-6 hepática e o TR aumentou a IL-6 e IL-10 renal.

Palavras-chave: esteroides androgênicos anabolizantes; exercício resistido; fígado; rins; estresse oxidativo

ABSTRACT

DIAS, Taís Rodrigues, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, September, 2026.
Effects of resistance training and nandrolone decanoate administration on redox balance, inflammatory response, metabolic markers, and the morphology of the liver and kidneys in Wistar rats. Adviser: Miguel Araujo Carneiro Junior. Co-adviser: Luiz Otávio Guimarães Ervilha.

The use of anabolic-androgenic steroids at supraphysiological doses can induce alterations in various organ systems, particularly in organs involved in metabolism and the maintenance of homeostasis, such as the liver and kidneys. Resistance training (RT), in turn, promotes metabolic and antioxidant adaptations; however, the effects of combining RT with nandrolone decanoate (ND) on these organs remain not fully elucidated. The aim of this study was to analyze the effects of RT combined with ND administration on oxidative stress, inflammatory processes, ATPase activity, and the morphology of the liver and kidneys in male Wistar rats. Male Wistar rats were used and distributed into four groups: control (C), trained control (CT), ND (N), and trained ND (NT), with six animals per group. Groups N and NT received 20 mg/kg/week of ND for eight weeks, while groups C and CT received saline solution. RT was performed three times a week for eight weeks using vertical ladder climbing with progressive loading. In the eighth week, the CMS (maximum supported load) test was conducted. At the end of the protocol, liver and kidney samples were collected to evaluate ATPase activity, redox balance, inflammatory markers, apoptosis, tissue injury, glycogen and collagen content, and histomorphometric parameters. Data were analyzed using Two-Way ANOVA followed by the Tukey test, adopting a significance level of 5%. RT increased the physical performance of the animals in the CT group by the end of the protocol. DN administration significantly reduced total hepatic ATPase activity and increased hepatic glycogen content. In the renal parenchyma, TR increased Ca^{2-} , Mg^{2-} , and Na/K-ATPase activities, whereas the combination of TR and DN increased total ATPase activity and reduced glycogen and collagen stores. In the liver, DN reduced SOD (superoxide dismutase) and CAT (catalase) activities while increasing GST (glutathione S-transferase), MDA (malondialdehyde), and PC (protein carbonyls) levels. In the kidneys, DN exposure was associated with reduced CAT activity and antioxidant capacity (assessed via FRAP - ferric reducing antioxidant power), as well as increased SOD, GST, NO (nitric oxide), and MDA levels. DN also induced hepatic histomorphometric changes specifically, a reduction in the proportion of hepatocytes and an increase in the proportion of sinusoidal capillaries and blood vessels—and

renal changes characterized by a reduction in the proportion of glomeruli and renal corpuscles. Liver weight decreased due to the DN factor, while relative liver weight remained unchanged; conversely, both absolute and relative kidney weights increased under the isolated effect of the DN factor. Markers such as TNF-, caspase-3, ACT2, and KIM-1 showed no significant changes under the evaluated conditions; however, IL-6 levels in the liver decreased in response to DN, whereas renal IL-6 and IL-10 levels increased in response to TR. In conclusion, DN reduced total hepatic ATPase activity, SOD, CAT, and renal FRAP; decreased the proportions of hepatocytes, glomeruli, and renal corpuscles; and reduced liver weight. Conversely, it increased hepatic glycogen, GST activity, MDA, PC, SOD, NO, the proportions of sinusoidal capillaries and blood vessels, and kidney weight. RT increased Ca^{2-} , Mg^{2-} , and Na/K-ATPase activity; the interaction between ND and RT increased total ATPase activity and reduced renal glycogen and collagen. TNF-, caspase-3, ACTA2, and KIM-1 showed no significant changes, whereas ND reduced hepatic IL-6, and RT increased renal IL-6 and IL-10.

Keywords: anabolic-androgenic steroids; resistance training; liver; kidneys; oxidative stress

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural das moléculas de testosterona, Decanoato de Nandrolona e nandrolona	23
Figura 2. Organização estrutural do lóbulo hepático e seus principais componentes celulares e vasculares.....	25
Figura 3 Diagrama esquemático do sinusóide hepático	26
Figura 4. Representação esquemática da anatomia do rim e da organização estrutural do néfron.....	30
Figura 5. Escada vertical e aparato de sobrecarga externa para realização do TR..	44
Figura 6. Representação esquemática do protocolo de treinamento resistido.....	45
Figura 7. Efeitos do treinamento físico resistido e do decanoato de nandrolona sobre o desempenho físico ao início (0 semanas) e final do experimento (8 semanas).	55
Figura 8. Atividade das ATPases no fígado	57
9. Atividade das ATPases no rim	59
Figura 10. Balanço redox hepático.....	62
Figura 11. Balanço redox renal	65
Figura 12. Concentração de IL-6 (pg/mg ptn) no fígado (A) e rim (B).....	66
Figura 13. Concentração de IL-10 (pg/mg ptn) no fígado (A) e rim (B).....	67
Figura 14. Concentração de TNF α (pg/mg ptn) no fígado (A) e rim (B).....	68
Figura 15. Concentração de Rat CASP3 (ng/mg ptn) no fígado (A) e rim (B).....	69
Figura 16. Concentração de Rat ACT α 2 (ng/mg ptn) no fígado (A) e concentração de Rat KIM-1 (ng/mg ptn) nos rins (B).....	70
Figura 17. Proporção volumétrica (%) dos elementos teciduais do fígado	73
Figura 18. Componentes do parênquima hepático	74
Figura 19. Proporção volumétrica dos elementos teciduais dos rins	76
Figura 20. Componentes do parênquima renal	77
Figura 21. Área dos componentes renais.....	79
Figura 22. Conteúdo de glicogênio hepático e renal (mm ²)	80
Figura 23. Áreas com concentração de glicogênio hepático e renal (mm ²).....	81
Figura 24. Colágeno total (%) hepático (A) e renal (B)	82
Figura 25. Fotomicrografias representativas do fígado e dos rins por coloração Picrosirius Red.....	83
Figura 26. Peso absoluto (g) (A) e índice hepatossomático (%) (B)	84

Figura 27. Peso dos rins absoluto (A e B) e índice renossomático (C,D e E)	86
Figura 28. Síntese dos achados do protocolo desse estudo sob o fígado (A), os rins (B) e desempenho físico (C)	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Marcadores Bioquímicos no fígado e nos rins	131
Tabela 2. Proporção volumétrica dos elementos teciduais do fígado	132
Tabela 3. Proporção volumétrica e área entre os elementos teciduais do rim	133
Tabela 4. Conteúdo de glicogênio e colágeno total hepático e renal	134

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

4PL: Modelo logístico de quatro parâmetros

ACT α 2 / α -SMA: *Alpha smooth muscle actin* (Actina de músculo liso alfa)

ANOVA: Análise de variância

ATP / ATPases: Adenosina trifosfato / Enzimas que hidrolisam ATP

BioEx: Laboratório de Biologia do Exercício

C / CT: Grupo Controle Sedentário / Controle Treinado

CASP3: Caspase-3

CAT: Catalase

CDNB: 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno

CMS: Carga Máxima Suportada

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

C / N: Controle Sedentário e Nandrolona Sedentário

DN: Decanoato de nandrolona

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNPH: 2,4-dinitrofenil-hidrazina

EAA: Esteroides anabólicos androgênicos

ELISA: Ensaio imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EMA: Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)

EPM: Erro-padrão da média

FDA: *Food and Drug Administration*

FRAP: Capacidade redutora férrica (*Ferric reducing antioxidant power*)

GSH: Glutathiona reduzida

GST / GSTs: Glutathiona S-transferases

HE: Hematoxilina e eosina (coloração)

HRP: *Horseradish peroxidase*

HSCs: Células estreladas hepáticas (*Hepatic Stellate Cells*)

IL-6 / IL-10: Interleucina-6 / Interleucina-10

KIM-1: Molécula de lesão renal-1 (*Kidney injury molecule-1*)

MDA: Malondialdeído

N / NT: Grupo Nandrolona Sedentário / Nandrolona Treinado

NF- κ B: Fator nuclear kappa B

NK: *Natural Killer* (células NK)

NO: Óxido nítrico

PAS: *Periodic Acid–Schiff* (Ácido Periódico de Schiff)

PC: Proteínas carboniladas

Pi: Fosfato inorgânico

PSTC: *Predictive Safety Testing Consortium*

RNS: Espécies reativas de nitrogênio

ROS: Espécies reativas de oxigênio

SABC-HRP: Complexo Estreptavidina-Biotina (*Streptavidin-Biotin Complex*)

SDS: Dodecil sulfato de sódio

SIRT1: Sirtuína 1

SOD: Superóxido dismutase

TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TCA: Ácido tricloroacético

TIM-1: *T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 1*

TMB: Tetrametilbenzidina

TMPO: 1,1,3,3-tetrametoxipropano

TNF / TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TR: Treinamento resistido

UFV: Universidade Federal de Viçosa

VC: Volume de carga

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 Decanoato de nandrolona	21
2.2 Fígado	23
2.2.1 Fígado e exercício físico	26
2.2.2 Fígado e Decanoato de Nandrolona.....	28
2.3 Rins	29
2.3.1 Rim e exercício físico	31
2.3.2 Rim e Decanoato de Nandrolona	33
2.4 Citocinas pró e anti Inflamatórias	33
2.5 Marcadores de Estresse Oxidativo	34
2.6 Marcadores de lesão hepática e renal	37
2.6.1 Kidney injury molecule-1 (KIM-1).....	37
2.6.2 ACT α 2 (Actin Alpha 2, Smooth Muscle)	37
2.6.3 Caspase 3.....	38
2.7 Atividade das ATPases	39
3 OBJETIVOS	41
4 METODOLOGIA	41
4.1 Animais de experimentação	41
4.2 Cálculo amostral	42
4.3 Protocolo Experimental	42
4.3.1 Grupos Experimentais.....	42
4.3.2 Administração de DN e solução de cloreto de sódio	42
4.3.3 Protocolo de treinamento físico resistido e teste de carga máxima suportada.	43
4.3.4 Fase de adaptação	44
4.3.5 Teste de Carga Máxima Suportada.....	44
4.3.6 Treinamento resistido	45
4.3.7 Eutanásia e coleta de amostras	46
4.3.8 Determinação da Atividade das ATPases	46
4.3.9 Balanço redox	48
4.3.9.1 FRAP	48

4.3.9.2 Superóxido dismutase	48
4.3.9.3 Catalase	49
4.3.9.4 Glutathione S-transferase	49
4.3.9.5 Óxido nítrico	49
4.3.9.6 Malondialdeído	50
4.3.9.7 Proteínas carboniladas	50
4.3.9.8 Proteínas totais	50
4.3.10 Avaliação da Resposta Inflamatória	51
4.3.11 Avaliação da Apoptose	51
4.3.12 Avaliação de Marcadores de Lesão	52
4.3.13 Análise histológica	53
4.4 Análise estatística	54
5 RESULTADOS	54
5.1 Desempenho físico	54
5.2 Atividade de ATPases	55
5.2.1 Atividade de ATPases no fígado	55
5.2.2 Atividade de ATPase nos rins	58
5.3 Balanço redox	60
5.3.1 Balanço redox no fígado	60
5.3.2 Balanço redox nos rins	63
5.4 Resposta inflamatória	66
5.4.1 IL-6	66
5.4.2 IL-10	67
5.4.3 TNF- α	67
5.5 Avaliação da Apoptose	68
5.5.1 Caspase 3	68
5.6 Avaliação da Lesão Tecidual	69
5.7 Histomorfometria	70
5.7.1 Proporção volumétrica do fígado	71
5.7.2 Proporção volumétrica dos rins	75
5.7.2.1 Áreas dos componentes renais	78
5.7.3 Conteúdo de glicogênio	80
5.7.4 Colágeno total	82
5.7.5 Peso do fígado	84

5.7.6 Peso dos rins	84
5.7.7 Síntese dos achados	87
6 DISCUSSÃO.....	89
6.1 Desempenho físico	89
6.2 Atividade de ATPases no fígado	90
6.3 Atividade de ATPases nos rins.....	91
6.4 Balanço Redox Hepático	91
6.5 Balanço Redox renal	93
6.6 Resposta inflamatória hepática e renal	95
6.7 Resposta Apoptótica hepática e renal	98
6.8 Marcadores de lesão tecidual: ACT α 2 e KIM-1	99
6.9 Proporção volumétrica do fígado e remodelamento hepático	100
6.10 Proporção volumétrica e alterações histomorfométricas renais	102
6.11 Conteúdo de glicogênio e colágeno hepático e renal	104
6.12 Integração sistêmica dos achados: Bioenergética, Dano Redox, Remodelamento Morfológico e desempenho físico	107
6.13 Limitações e perspectivas futuras	110
6.14 Implicações práticas	112
7 CONCLUSÃO	113
REFERÊNCIAS	115
APÊNDICES	131
APÊNDICE A – Marcadores bioquímicos no fígado e nos rins.....	131
APÊNDICE B – Proporção volumétrica dos elementos teciduais do fígado....	132
APÊNDICE C – Proporção volumétrica e área entre os elementos teciduais do rim	133
APÊNDICE D – Conteúdo de glicogênio e colágeno total hepático e renal	134
ANEXOS.....	135
ANEXO A – CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA.....	135

1 INTRODUÇÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são derivados sintéticos da testosterona desenvolvidos inicialmente com finalidade terapêutica, sendo utilizados em diferentes condições clínicas devido às suas propriedades anabólicas e androgênicas. Entre seus principais efeitos estão o aumento da síntese proteica no músculo esquelético, da massa muscular e da força, características que contribuíram para a expansão de seu uso entre praticantes de exercício físico e indivíduos que buscam modificações na composição corporal e no desempenho físico (Niedfeldt, 2018; Kanayama e Pope, 2018). Entretanto, quando utilizados em doses suprafisiológicas e sem acompanhamento médico, os EAA podem produzir alterações em diferentes sistemas orgânicos, comprometendo mecanismos essenciais à manutenção da homeostase (Barone *et al.*, 2017).

Entre os EAA, o DN destaca-se pela ampla utilização e por apresentar elevada atividade anabólica. Trata-se de um derivado sintético da testosterona, pertencente à classe dos esteroides 19-nortestosterona, cuja estrutura molecular apresenta ausência do grupo metila na posição do carbono 19 (Herrera *et al.* 2008). Essa modificação contribui para sua maior relação entre atividade anabólica e androgênica e para seus efeitos sobre o metabolismo proteico e o desenvolvimento muscular (Shahidi, 2001; Kutscher, *et al.*, 2002). Embora o DN tenha sido desenvolvido para aplicações terapêuticas, seu uso indiscriminado tem sido associado a alterações cardiovasculares, hepáticas, renais, metabólicas (Niedfeldt, 2018) e reprodutivas (Barone *et al.*, 2017), especialmente quando administrado em doses superiores às fisiológicas (Skogastierna *et al.*, 2014; Jacob *et al.*, 2008).

A exposição aos EAA impõe uma importante demanda metabólica aos órgãos responsáveis pelo processamento, biotransformação e eliminação dessas substâncias. Nesse contexto, o fígado exerce papel central, uma vez que participa do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, do armazenamento de nutrientes e da biotransformação de compostos endógenos e exógeno (Trefts *et al.*, 2017). Por constituir um dos principais órgãos envolvidos na metabolização de fármacos e hormônios esteroides, o fígado apresenta elevada exposição aos metabólitos decorrentes da utilização de EAA e, conseqüentemente, pode ser particularmente vulnerável aos efeitos tóxicos dessas substâncias (Schinoni, 2008; Trefts, *et al.*, 2017). Estudos experimentais e clínicos associam o uso de EAA a alterações hepáticas,

incluindo modificações metabólicas, estresse oxidativo, inflamação, alterações histopatológicas e remodelamento tecidual (Stimac *et al.*, 2002; Niedfeldt, 2018; Petrovic *et al.*, 2022).

Além do fígado, os rins constituem órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase. Sua atuação envolve a filtração do plasma, eliminação de resíduos em excesso, regulação do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base, além da participação em processos metabólicos sistêmicos (Dhondup e Qian, 2017). A elevada demanda energética associada às funções de transporte, reabsorção e secreção ao longo do néfron torna o parênquima renal particularmente dependente da manutenção adequada dos gradientes iônicos e da disponibilidade energética celular (Kierszenbaum, 2008; Imenez, *et al.*, 2022). Estudos experimentais demonstram que a administração de DN pode provocar alterações renais como estresse oxidativo, inflamação, alterações glomerulares e tubulares e aumento do peso renal, indicando que a exposição ao esteroide também pode comprometer a estrutura e a homeostase funcional dos rins (Riezzo *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2020).

Um dos mecanismos potencialmente envolvidos na toxicidade promovida pelos EAA é o desequilíbrio do balanço redox. A produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio constitui parte dos processos metabólicos normais, sendo necessária para diferentes mecanismos de sinalização celular. Entretanto, quando a produção dessas espécies excede a capacidade dos sistemas antioxidantes, ocorre o estresse oxidativo, condição capaz de promover danos a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos e comprometer a integridade celular (Halliwell e Gutteridge, 1985; Kawamura e Muraoka, 2018).

A manutenção da homeostase celular depende diretamente da disponibilidade de energia e do controle dos gradientes iônicos. As ATPases, particularmente as ATPases do tipo P, utilizam a energia proveniente da hidrólise do ATP para transportar íons através das membranas celulares, desempenhando funções essenciais na manutenção da homeostase iônica e na atividade celular (Dyla *et al.*, 2020). Entre essas enzimas destacam-se as Ca^{2+} ATPases e Na^+/K^+ ATPases, envolvidas no controle das concentrações intracelulares de cálcio, sódio e potássio. Assim, alterações na atividade dessas enzimas podem refletir modificações na capacidade bioenergética e na manutenção dos gradientes eletroquímicos necessários ao funcionamento dos hepatócitos e das células renais (Ohnishi *et al.*, 1982; Féraille e Doucet, 2001).

Nesse contexto, a exposição ao DN pode alterar esse equilíbrio entre mecanismos oxidantes e antioxidantes. Evidências experimentais indicam que a administração de DN está associada ao aumento da peroxidação lipídica em diferentes tecidos, incluindo fígado e rins (Frankenfeld *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2011; Riezzo *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2020). Dessa maneira, a investigação simultânea de enzimas antioxidantes e produtos de dano oxidativo permite compreender não apenas a presença de estresse oxidativo, mas também a capacidade dos tecidos de responder e se adaptar à exposição ao esteroide.

O treinamento, por sua vez, constitui um importante modulador do metabolismo energético e do balanço redox. A prática regular de exercício físico pode estimular mecanismos de defesa antioxidante, permitindo que o organismo se adapte ao aumento transitório de espécies reativas, característica associada ao fenômeno da hormese (Radak *et al.*, 2008). A hormese se caracteriza por uma resposta adaptativa do organismo na qual estímulos de baixa ou moderada intensidade podem promover efeitos benéficos, enquanto estímulos excessivos podem ultrapassar a capacidade de adaptação e causar efeitos prejudiciais (Radak *et al.*, 2008).

A intensidade e a duração do exercício são determinantes para a natureza dessa resposta, uma vez que estímulos excessivos podem aumentar a produção de espécies reativas e contribuir para o desequilíbrio redox (Radak *et al.*, 2013; Meng e Su, 2024). No parênquima renal, o exercício também provoca importantes ajustes hemodinâmicos, incluindo alterações do fluxo sanguíneo renal, enquanto no fígado exerce influência sobre a mobilização e reposição das reservas energéticas e sobre o metabolismo de carboidratos (Poortmans, 1984; Trefts *et al.*, 2015).

Nesse sentido, o Treinamento Físico Resistido (TR) apresenta uma relação particularmente relevante com o uso de EAA, uma vez que ambas as intervenções são frequentemente associadas na busca por aumento de força e massa muscular (McCullough *et al.*, 2021). Apesar dos potenciais efeitos adaptativos do exercício, a associação entre TR e doses suprafisiológicas de DN pode representar uma condição de elevada demanda metabólica e fisiológica (McCullough, *et al.*, 2021). A presença simultânea de estímulos que modificam o metabolismo energético, a produção de espécies reativas e a necessidade de manutenção da homeostase celular pode produzir respostas distintas daquelas observadas quando cada fator é analisado isoladamente (McCullough *et al.*, 2021; Pozzi *et al.*, 2021; Falqueto *et al.*, 2021).

Estudos anteriores demonstraram efeitos adversos da utilização de nandrolona sobre diferentes órgãos (Frankenfeld, 2014; Nikolic et al., 2016; Petrovic et al., 2022; Lima et al., 2020; Pozzi et al., 2021). Apesar da existência de estudos avaliando isoladamente diferentes aspectos da toxicidade dos EAA, são escassos os trabalhos que integram, em um mesmo modelo experimental, parâmetros bioenergéticos, redox, inflamatórios, apoptóticos, de lesão tecidual e histomorfométricos na avaliação dos efeitos combinados do DN e do TR sobre fígado e rins.

Diante disso, torna-se relevante investigar se o TR é capaz de promover respostas adaptativas suficientes para atenuar os efeitos potencialmente deletérios da administração suprafisiológica de DN sobre o fígado e os rins. A compreensão dessa interação é particularmente importante diante da utilização concomitante de EAA e exercício resistido, permitindo ampliar o conhecimento acerca dos possíveis efeitos dessa associação sobre a homeostase bioenergética, o balanço redox, a resposta inflamatória e a organização estrutural desses órgãos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Decanoato de nandrolona

Com a síntese da testosterona na década de 30 foram notados avanços quanto que os esteroides anabolizantes poderiam oferecer, principalmente quando o uso estava aliado ao TR, em que os efeitos anabólicos são maiores (Niedfeldt, 2018). Essas substâncias são formadas a partir da testosterona e seus derivados, tendo por efeito metabólico o aumento da taxa de anabolismo e diminuição do catabolismo proteico (Radak et al., 2013). Primordialmente, a utilização do DN se deu em fins terapêuticos, onde sua maior capacidade anabólica é capaz de aumentar a massa e a força muscular, sendo usada para tratar cânceres, AIDS e distrofias (Geusens, 1995; Sattler et al., 1999; Basaria e Dobs, 2001).

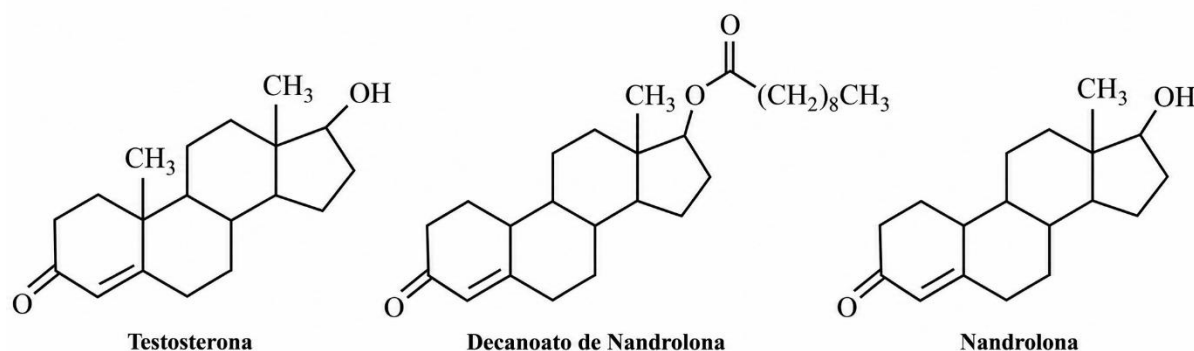
O DN é uma formulação de administração intramuscular de liberação prolongada. Após a aplicação, a concentração de nandrolona no sangue aumenta progressivamente, com pico observado entre aproximadamente 30 e 72 horas, dependendo da dose administrada, e posterior liberação e eliminação prolongadas (Bagchus et al., 2005). Wijnand et al. (1985) estimaram meia-vida média de aproximadamente 6 dias para a liberação do éster a partir do depósito intramuscular em humanos, enquanto Bagchus et al. (2005) observaram meia-vida terminal sérica

de 7–12 dias em homens saudáveis. Além disso, seus efeitos farmacológicos podem persistir por várias semanas após a administração, característica relacionada à liberação prolongada do éster decanoato (Kutscher *et al.*, 2002).

Estruturalmente, o DN é um derivado sintético da testosterona, apresentando elevada similaridade com esse hormônio. Sua principal diferença consiste na ausência do grupo metila na posição do carbono 19 do núcleo esteroidal, característica que o classifica como um esteroide 19-nortestosterona (figura 1) (Maranon *et al.*, 2008). Essa modificação estrutural reduz sua atividade androgênica e aumenta sua potência anabólica, favorecendo maior afinidade pelo receptor androgênico e intensificando seus efeitos sobre a síntese proteica e o desenvolvimento muscular. O DN é um Esteroide Anabólico Androgênico (EAA) de classe II (Shahidi, 2001), sendo assim considerada uma substância controlada.

O DN administrado por via intramuscular, forma um depósito no local da aplicação e a partir do qual o éster é lentamente liberado para a circulação sistêmica (Wijnand *et al.*, 1985; Bagchus *et al.*, 2005). Após sua liberação, o DN é hidrolisado, disponibilizando a nandrolona, que apresenta caráter lipofílico e, como outros hormônios esteroides, possui capacidade de atravessar a membrana plasmática por difusão e alcançar o meio intracelular. No interior das células-alvo, a nandrolona liga-se ao receptor androgênico, membro da superfamília dos receptores nucleares. A ligação do hormônio ao receptor promove alterações conformacionais que favorecem sua interação com o DNA e com proteínas co-reguladoras, permitindo a modulação da expressão de genes responsivos aos andrógenos e, conseqüentemente, a indução de respostas celulares relacionadas às ações androgênicas e anabólicas (Heinlein e Chang, 2002).

Figura 1. Fórmula estrutural das moléculas de testosterona, Decanoato de Nandrolona e nandrolona



Fonte: Adaptado de Neves, *et al.*, 2015.

Os resultados alcançados com as doses terapêuticas logo foram observados e acessados por praticantes de atividade física. A difusão da utilização de EAA têm sido cada vez mais observada entre certas populações, com o objetivo de aumentar força e massa muscular, resultando em melhores desempenhos esportivo e estético (Kanayama e Pope Jr, 2018). Dessa forma, o uso indiscriminado dos EAA tem se tornado mais comum entre os adeptos de diferentes modalidades de treinamento e esportes.

Nesse contexto, o DN se destaca enquanto um dos EAA mais amplamente administrados na população em questão (Barone *et al.*, 2017). Todavia, a utilização indiscriminada do DN suscita efeitos adversos em diversos sistemas orgânicos (Barone *et al.*, 2017), como no fígado e nos rins.

2.2 Fígado

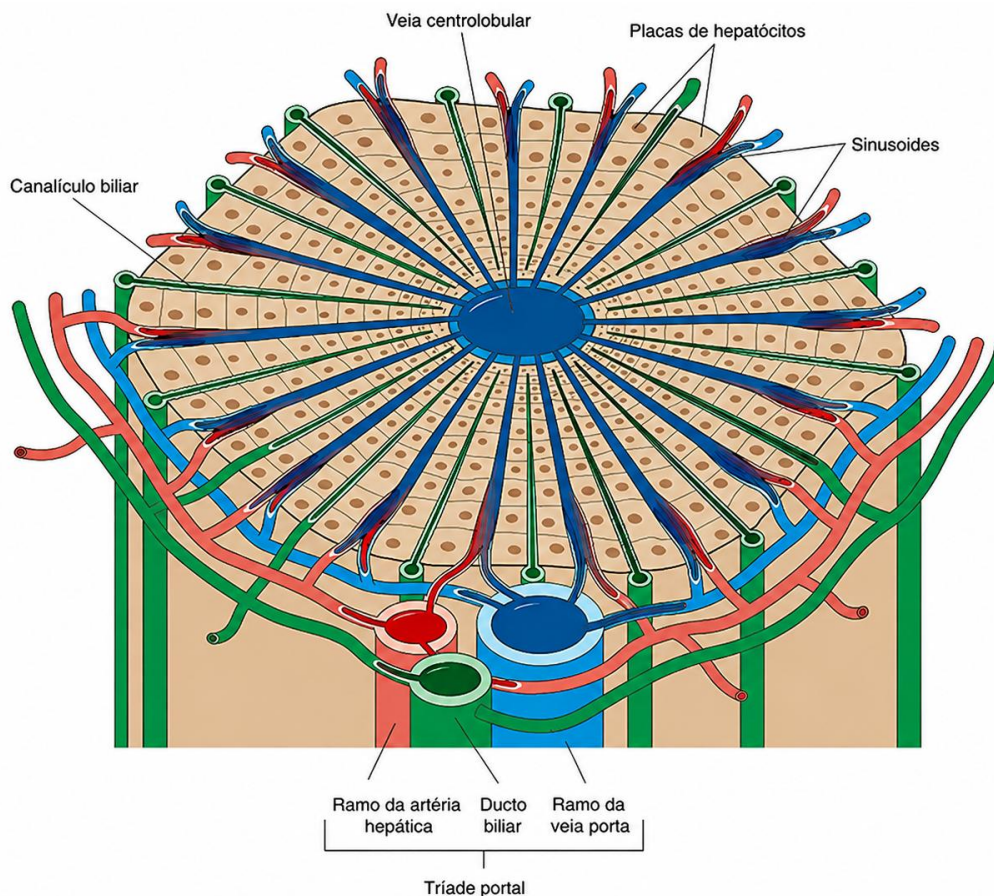
O fígado é o segundo maior órgão e é a maior glândula do corpo humano, participando de diversos processos fisiológicos essenciais e entre suas principais funções estão o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, a regulação do volume sanguíneo, a modulação da resposta imune, o controle endócrino de vias relacionadas ao crescimento e ao metabolismo, além da manutenção da homeostase

do organismo. Também desempenha papel central na homeostase lipídica e do colesterol, bem como na biotransformação e eliminação de compostos xenobióticos, incluindo fármacos (Schinoni, 2008; Trefts *et al.*, 2017). Dentre essas funções, o processamento, armazenamento, distribuição e metabolismo dos macronutrientes assumem papel fundamental, uma vez que garantem o fornecimento de energia necessário para a manutenção das funções celulares e para o adequado funcionamento dos diferentes sistemas do organismo (Schinoni, 2008).

O fígado é formado por quatro lobos e contém dois grandes vasos sanguíneos que recebem sangue, a veia porta e a artéria hepática. Os ramos desses vasos se fundem e formam os capilares sinusóides dos lóbulos hepáticos, onde o sangue passa da periferia para convergir na veia central do lóbulo hepático (Kierszenbaum, 2008). A organização estrutural do lóbulo hepático e seus principais componentes celulares e vasculares pode ser visualizada na figura 2.

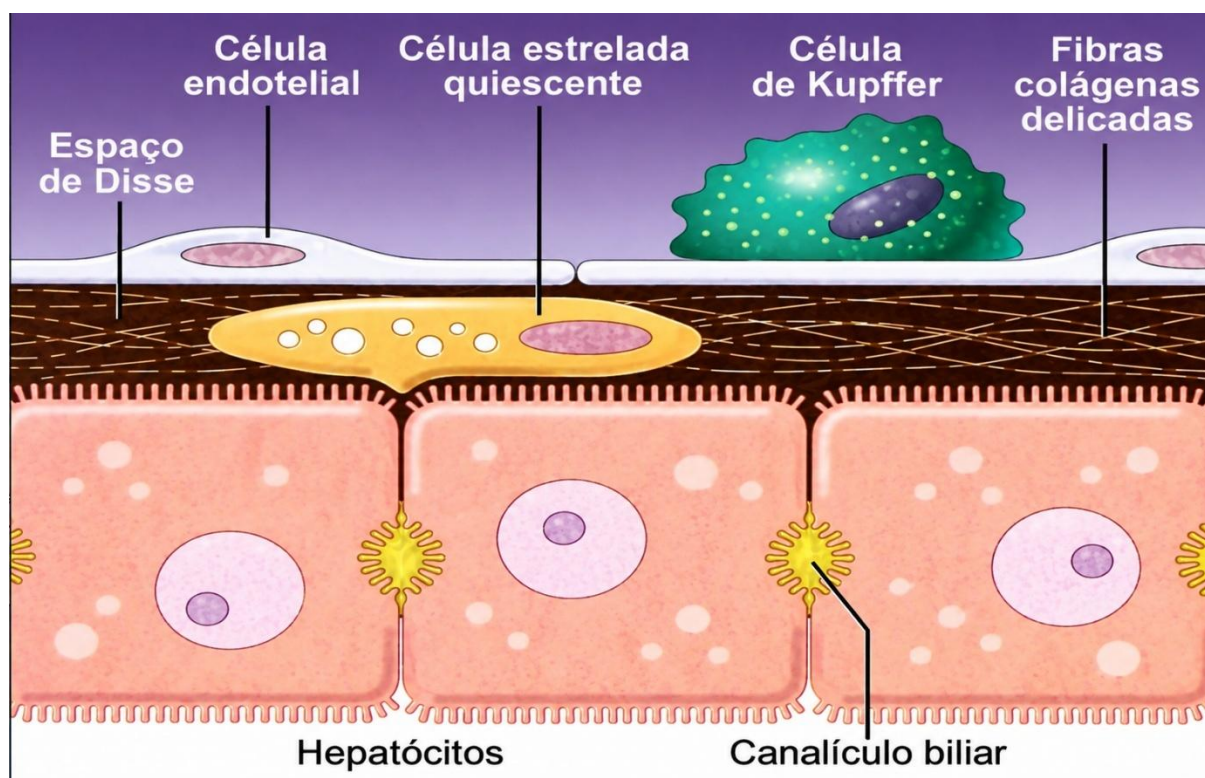
O fígado é constituído por diferentes tipos celulares que atuam de forma integrada para manter sua funcionalidade (figura 3). Os hepatócitos representam a principal população celular e são responsáveis pela maior parte das funções metabólicas do órgão. Os colangiócitos revestem os ductos biliares e participam da condução da bile, enquanto as células estreladas armazenam vitamina A em condições fisiológicas e, quando ativadas por lesões hepáticas, passam a sintetizar colágeno, contribuindo para o desenvolvimento de fibrose. As células de Kupffer correspondem aos macrófagos residentes do fígado, desempenhando papel fundamental na resposta imune e inflamatória. Já as células endoteliais sinusoidais apresentam fenestrações que facilitam a troca de nutrientes, metabólitos e proteínas entre o sangue e o parênquima hepático (Trefts, *et al.*, 2017).

Figura 2. Organização estrutural do lóbulo hepático e seus principais componentes celulares e vasculares



Legenda: Desenho esquemático de um lóbulo hepático. O espaço porta está na periferia, e, a partir da arteríola e da vênula, o sangue flui para os sinusoides, que desembocam na veia centrolobular. Cordões de hepatócitos se organizam de forma radial e, a partir de cada célula, a bile produzida é escoada nos canais biliares que convergem na periferia do lóbulo para o ducto biliar. Adaptado de Junqueira e Carneiro (2013).

Figura 3 Diagrama esquemático do sinusóide hepático



Representação do lúmen sinusoidal revestido por células endoteliais descontínuas, associadas às células de Kupffer, que se projetam para o interior do sinusóide. Entre o endotélio sinusoidal e os hepatócitos encontra-se o espaço de Disse, no qual estão presentes as microvilosidades da superfície dos hepatócitos e as células esteladas hepáticas, que se estendem entre os hepatócitos. Adaptado de Friedman (2000).

2.2.1 Fígado e exercício físico

Durante o exercício físico, o aumento da demanda energética pelos músculos esqueléticos desencadeia uma série de respostas hormonais e metabólicas destinadas a garantir a disponibilidade contínua de substratos energéticos e a manutenção da homeostase da glicose (Wasserman e Cherrington, 1991). Nesse contexto, o fígado desempenha papel central na regulação do metabolismo energético, uma vez que atua na mobilização, utilização, armazenamento e redistribuição de substratos para os tecidos periféricos (Bueno e Gouvêa, 2011; Trefts *et al.*, 2015).

A redução da concentração de insulina e o aumento de hormônios contrarreguladores, especialmente glucagon e catecolaminas, estimulam a produção e a liberação hepática de glicose durante o exercício. Inicialmente, essa resposta ocorre predominantemente por meio da glicogenólise hepática, enquanto, com o

prolongamento do esforço e a redução das reservas de glicogênio, a gliconeogênese passa a contribuir de maneira progressivamente mais importante para a manutenção da glicemia (Bueno e Gouvêa, 2011; Kjaer, 1998; Trefts *et al.*, 2015).

Além da disponibilidade de glicose, o exercício promove alterações importantes no metabolismo lipídico (Gollnick, 1977; Nikolaidis e Mougios, 2004). Durante esforços prolongados, a mobilização de triacilgliceróis do tecido adiposo aumenta a disponibilidade de ácidos graxos não esterificados e glicerol na circulação. Os ácidos graxos são captados pelo fígado e podem ser submetidos à β -oxidação, fornecendo energia para os processos metabólicos hepáticos, enquanto o glicerol pode ser utilizado como substrato gliconeogênico. A oxidação hepática de ácidos graxos também pode favorecer a formação de corpos cetônicos, que constituem substratos energéticos para tecidos extra-hepáticos em determinadas condições (Gollnick, 1977; Trefts *et al.*, 2015; Rui, 2014).

O fígado também participa do aproveitamento de metabólitos provenientes do músculo durante o exercício (Hargreaves e Spriet, 2018). O lactato produzido pela musculatura pode ser transportado pela circulação até o fígado, onde é captado e utilizado como substrato para a gliconeogênese, contribuindo para a ressíntese de glicose por meio do ciclo de Cori (Lavin *et al.*, 2022). De forma semelhante, aminoácidos provenientes do músculo podem ser direcionados ao fígado para utilização como precursores gliconeogênicos (Thyfault e Bergouignan, 2020). Assim, o metabolismo hepático durante o exercício integra informações provenientes da disponibilidade de substratos e das alterações hormonais, coordenando o metabolismo de carboidratos, lipídios e aminoácidos para atender às necessidades energéticas do organismo (Felig e Wahren, 1971; Trefts *et al.*, 2015).

Ao término do exercício, o metabolismo hepático também passa por modificações destinadas à restauração das reservas energéticas. Durante a recuperação, a disponibilidade de glicose e a ação da insulina favorecem a síntese de glicogênio hepático, permitindo a reposição progressiva das reservas mobilizadas durante o esforço (Holloszy e Hansen 1998). Dessa maneira, a resposta hepática ao exercício não se restringe ao fornecimento imediato de substratos energéticos, mas envolve também processos de recuperação e adaptação destinados à restauração da homeostase metabólica (Trefts *et al.*, 2015; Adeva-Andany *et al.*, 2016).

A magnitude dessas respostas depende da intensidade, duração e modalidade do exercício, bem como do estado nutricional e do nível de treinamento (Ahlborg *et*,

al., 1974; Coggan, 1991; Donovan e Sumida, 1997; Lira et al., 2012; Hamidvand et al., 2025). Enquanto exercícios prolongados impõem elevada demanda sobre a produção hepática de glicose e a mobilização de ácidos graxos (Gonzalez, 2016), o treinamento físico regular promove adaptações que aumentam a capacidade de utilização de lipídios, melhoram a regulação da glicose e podem favorecer a saúde metabólica hepática (Thyfault e Bergouignan, 2020). Além disso, a interação entre fígado, músculo e tecido adiposo permite a circulação de substratos e metabólitos entre esses tecidos, estabelecendo um sistema integrado de comunicação metabólica fundamental para a manutenção da homeostase durante e após o exercício (Trefts et al., 2015; Gonzalez, 2016).

2.2.2 Fígado e Decanoato de Nandrolona

Além de sua função central no metabolismo energético, o fígado é responsável pelo processamento e pela conversão de metabólitos em moléculas essenciais ao organismo, bem como pelo armazenamento e distribuição de nutrientes. Simultaneamente, atua como o principal órgão de biotransformação e desintoxicação, promovendo o metabolismo e a eliminação de compostos endógenos, como hormônios, hemoglobina e produtos nitrogenados, e de substâncias exógenas, incluindo xenobióticos e medicamentos (Zheng, et al., 2009).

Acredita-se que o fígado esteja mais suscetível à ação dos subprodutos gerados pelas vias bioquímicas ativadas pelos EAA do que outros tecidos, uma vez que é responsável por metabolizar, regular e controlar a biodisponibilidade dos hormônios para outros tecidos. Além disso, o fígado metaboliza hormônios advindos dos EAA para se tornarem mais hidrossolúveis e serem excretados, sendo esta a via principal de eliminação dos EAA (Schinoni, 2008).

Estudos associam o uso de EAA ao desenvolvimento de alterações hepáticas, incluindo estresse oxidativo, alterações no metabolismo energético e lipídico, resposta inflamatória e processos fibróticos, especialmente quando utilizados de forma indiscriminada e em doses suprafisiológicas. Na literatura, o uso dessas substâncias tem sido relacionado à ocorrência de hepatite tóxica (Štimac, 2002), tumores hepáticos (Singh, 1996), além de outras manifestações de hepatotoxicidade (Niedfeldt, 2018). Especificamente, o DN pode comprometer o metabolismo hepático, promovendo redução das reservas de glicogênio e da glicemia, favorecendo episódios de hipoglicemia aguda e desencadeando aumento da produção de citocinas

inflamatórias, interleucinas, marcadores inflamatórios e espécies reativas (Cunha, 2005).

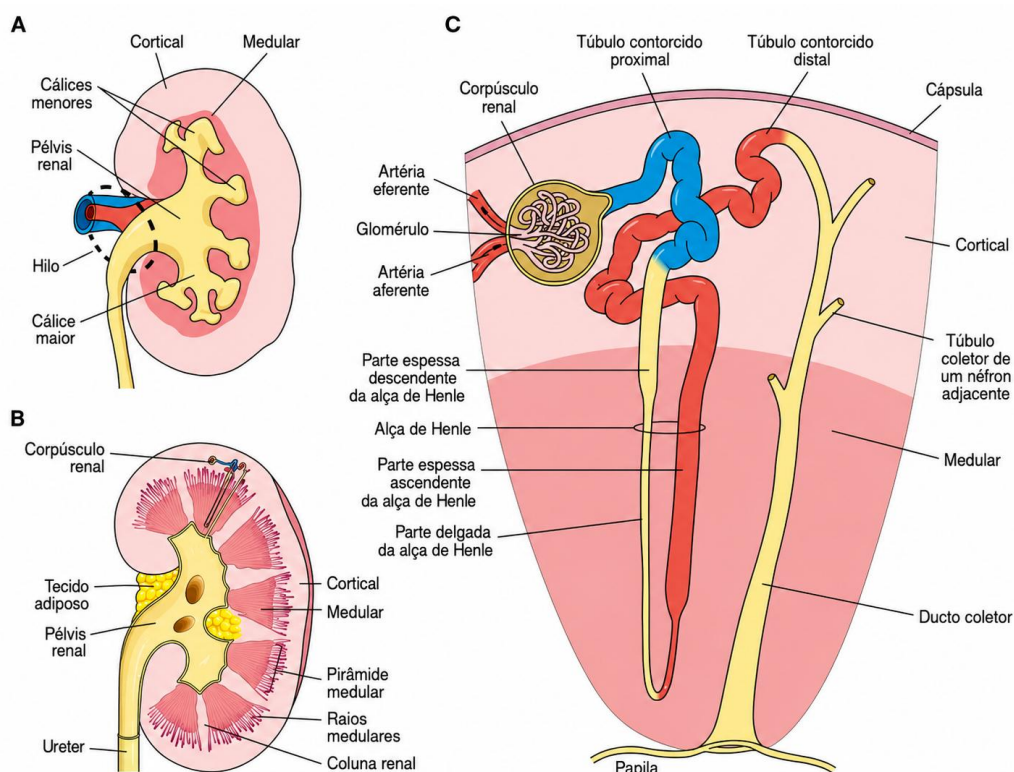
Além das alterações metabólicas, a administração de DN por períodos curtos ou prolongados induz modificações histopatológicas caracterizadas pelo aumento do peso hepático, hipertrofia dos hepatócitos, infiltração leucocitária, congestão vascular e do tecido intersticial, presença de células binucleadas, aumento da deposição de colágeno e dilatação da veia central dos lóbulos hepáticos, evidenciando processos inflamatórios, remodelamento tecidual e hepatotoxicidade induzidos pelo esteroide (Jwad, 2017).

2.3 Rins

A representação da anatomia do rim e da organização estrutural do néfron pode se visualizada na figura 4. Cada rim é formado por um córtex (sendo dividido em córtex externo e justa medular) e pela medula (dividida em medula externa e interna). A principal função dos rins é realizar a filtração do plasma. A arquitetura renal possui uma organização essencial para a eliminação de resíduos metabólicos e para a regulação do volume e composição dos fluidos corporais (Kierszenbaum, 2008).

A unidade funcional e estrutural do rim é o néfron, constituído pelo corpúsculo renal e pelo túbulo renal, conforme ilustrado na Figura 4C. O corpúsculo renal, apresentado em maior detalhe na Figura 4C, é formado pelo glomérulo e pela cápsula de Bowman. O glomérulo é constituído por um conjunto de capilares glomerulares, associados ao mesângio, e é envolvido pela cápsula de Bowman. Esta é formada por duas camadas: a camada visceral, constituída por células especializadas denominadas podócitos, e a camada parietal, que delimita o espaço capsular. O túbulo renal, também representado na Figura 4C, é constituído pelo túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal, que se conecta ao ducto coletor. A organização macroscópica do rim, incluindo as regiões cortical e medular, cálices, pelve renal e hilo, é apresentada nas Figuras 4A e 4B (Junqueira e Carneiro, 2013).

Figura 4. Representação esquemática da anatomia do rim e da organização estrutural do néfron



Legenda: Em A, observa-se corte esquemático do rim, representando a topografia geral do órgão. Os esquemas B e C mostram com detalhes a localização cortical e medular dos componentes de túbulo urinífero que constitui um néfron justamedular e túbulo e ducto coletores. Adaptado de Junqueira e Carneiro (2013).

O rim é um órgão chave na homeostase, assegurando um ambiente fisiológico para trilhões de células do organismo humano (Younes-Ibrahim, 2021). Os rins desempenham múltiplas funções, incluindo a remoção de resíduos em excesso e toxinas, a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, controle da homeostase ácido-base e participam da regulação da pressão arterial por meio do controle da excreção de sódio e água e da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Osborn, 1991). Essas funções são realizadas principalmente pelos néfrons, nos quais os diferentes segmentos tubulares participam de processos específicos de reabsorção e secreção. O túbulo contorcido proximal é responsável pela reabsorção de grande parte da água e dos solutos filtrados, enquanto a alça de Henle contribui para a formação do gradiente osmótico medular. O túbulo contorcido distal e o ducto coletor participam do ajuste fino da composição da urina, incluindo a regulação de eletrólitos, água e equilíbrio ácido-base. Além disso, os rins estão envolvidos na gliconeogênese sistêmica (Silva e Mohebbi, 2022).

2.3.1 Rim e exercício físico

O sistema renal está diretamente envolvido nos ajustes hemodinâmicos e metabólicos necessários à manutenção da homeostase durante o exercício físico (Poortmans, 1984). Os rins participam da regulação do volume e da composição dos líquidos corporais, do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base e do controle da pressão arterial (DiBona, 2005). Durante o exercício, essas funções são ajustadas em resposta às alterações cardiovasculares, hormonais e metabólicas impostas pelo esforço, permitindo a manutenção do equilíbrio interno mesmo diante da redistribuição do fluxo sanguíneo para os tecidos metabolicamente mais ativos (Rocha *et al.*, 2023; Poortmans; Vanderstraeten, 1994).

Durante o exercício físico, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático promove vasoconstrição da circulação renal, contribuindo para a redistribuição do débito cardíaco em direção à musculatura esquelética ativa (DiBona, 2005). A redução do fluxo sanguíneo renal ocorre de maneira proporcional à intensidade relativa do exercício, sendo mediada principalmente pelo aumento da atividade simpática, com participação adicional de mecanismos hormonais, como a ativação do sistema renina–angiotensina–aldosterona e o aumento da vasopressina. Em exercícios extenuantes, o fluxo sanguíneo renal pode alcançar aproximadamente 25% dos valores observados em repouso (Poortmans, 1984; McAllister, 1998; Rocha *et al.*, 2023).

A redução do fluxo sanguíneo renal não implica necessariamente perda proporcional da capacidade de filtração. Durante o exercício, ocorre uma reorganização da hemodinâmica glomerular, e a fração de filtração pode aumentar mesmo diante de uma redução importante do fluxo plasmático renal, contribuindo para a manutenção da transferência de metabólitos e outras substâncias através do glomérulo (Poortmans e Vanderstraeten, 1994). Entretanto, exercícios de elevada intensidade podem reduzir a taxa de filtração glomerular, especialmente quando associados à desidratação e à ativação acentuada de mecanismos hormonais responsáveis pela conservação de água e sódio (Poortmans e Vanderstraeten, 1994; Poortmans, 1984).

Paralelamente às alterações hemodinâmicas, o exercício modifica a função tubular renal (Poortmans e Vanderstraeten, 1994). O aumento da concentração plasmática de vasopressina e aldosterona favorece a retenção de água e sódio,

respectivamente, contribuindo para a preservação do volume plasmático e da estabilidade hidroeletrolítica durante o esforço (Poortmans, 1984). A intensidade do exercício também influencia a excreção urinária de água, eletrólitos e proteínas. A proteinúria pós-exercício, por exemplo, pode ocorrer de maneira transitória e apresenta relação mais estreita com a intensidade do exercício do que com sua duração, sendo atribuída a alterações temporárias na permeabilidade glomerular e na reabsorção tubular (Poortmans e Vanderstraeten, 1994; Poortmans, 1984).

Essas modificações hemodinâmicas impõem ao tecido renal uma condição fisiológica particular, na qual a manutenção da função tubular precisa ocorrer apesar da redução da perfusão (Curthoys e Moe, 2014). O rim apresenta elevada demanda energética, especialmente em regiões envolvidas no transporte ativo de solutos, tornando a produção de ATP e a atividade das proteínas responsáveis pelo transporte iônico componentes importantes para a manutenção da função renal (Gewin, 2021). Nesse contexto, as Na^+/K^+ -ATPases, Ca^{2+} -ATPases e Mg^{2+} -ATPases participam da manutenção dos gradientes eletroquímicos e da homeostase iônica celular, processos essenciais para o funcionamento adequado das células renais. Assim, alterações na disponibilidade energética ou na atividade dessas enzimas podem repercutir sobre a capacidade de transporte tubular e sobre a homeostase celular (Tsukamoto et al., 1986; Féraille e Doucet, 2001)

Além disso, alterações na perfusão e no metabolismo durante o exercício podem influenciar o equilíbrio redox renal. A atividade metabólica mitocondrial constitui uma fonte fisiológica de espécies reativas de oxigênio, enquanto sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos atuam na manutenção do equilíbrio redox (Frankenfeld, 2014). Em condições de exercício intenso, o aumento da demanda metabólica pode ser acompanhado por elevação transitória do estresse oxidativo; por outro lado, a prática regular de exercício pode promover adaptações antioxidantes e mecanismos de proteção tecidual, dependendo da intensidade, duração e modalidade do treinamento (Lima et al., 2024).

A magnitude dessas respostas depende, portanto, das características do exercício e do estado de treinamento. McAllister (1998) analisou o controle do fluxo sanguíneo demonstrando que a redução da perfusão renal durante o exercício é menos pronunciada após períodos de treinamento, sugerindo adaptações na atividade simpática e na resposta vascular renal. Dessa forma, o treinamento físico regular pode modificar a resposta renal ao esforço, reduzindo a magnitude de determinadas

alterações hemodinâmicas diante de uma mesma intensidade relativa de exercício (McAllister, 1998).

Dessa forma, a resposta renal ao exercício deve ser compreendida como resultado da integração entre ajustes hemodinâmicos, regulação hormonal, metabolismo energético, transporte tubular e mecanismos de defesa redox que podem influenciar conjuntamente a resposta do tecido renal (Poortmans e Vanderstraeten, 1994; Poortmans, 1984; Tsukamoto et al., 1986; Féraille e Doucet, 2001; Frankenfeld, 2014; Becerra e Mansour, 2026).

2.3.2 Rim e Decanoato de Nandrolona

No sistema renal, doses supra fisiológicas de DN aumentam a produção de citocinas inflamatórias, de processos oxidativos (Martins, *et al.*, 2011; Lima, 2020) e induzem efeito tóxico direto nas células glomerulares, apresentando acúmulo de matriz mesangial e depleção das células do epitélio renal (Riezzo, *et al.*, 2014). Além disso, o uso de DN tem sido associado à hipertrofia renal (Lima, 2020), fibrose, caracterizada pela deposição excessiva de componentes da matriz extracelular, incluindo colágeno, e estresse oxidativo (Frankenfeld, 2014).

A associação entre essas alterações e a prática de exercício físico deve ser interpretada considerando a intensidade e as características do protocolo empregado, uma vez que diferentes modalidades e intensidades de exercício podem produzir respostas distintas sobre o tecido renal (Riezzo, *et al.*, 2014), podendo levar a alterações na função e na estrutura dos rins (Hughes, *et al.*, 1995). Esses efeitos podem estar relacionados à perturbação da homeostase redox, com alterações na atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT, aumento da peroxidação lipídica e acúmulo de espécies reativas de oxigênio, comprometendo o equilíbrio oxidativo renal (Heidari *et al.*, 2020).

A administração de DN tem sido associada a alterações histopatológicas renais, incluindo modificações na estrutura dos glomérulos, no espaço capsular, no tecido intersticial e nos túbulos renais (Jwad, 2017).

2.4 Citocinas pró e anti Inflamatórias

O perfil pró-inflamatório é caracterizado pela presença elevada de diversas moléculas inflamatórias na circulação. Entre os principais marcadores estão as interleucinas, como a IL-6, e o fator de necrose tumoral α (TNF- α). Esses elementos

desempenham papéis centrais na sinalização inflamatória e na resposta imunológica sistêmica (Ferrucci e Fabbri, 2018).

A prática de exercício físico pode promover alterações transitórias nos tecidos musculares, associadas à ativação de respostas inflamatórias e à liberação de citocinas. Inicialmente, podem ocorrer alterações na produção de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α e IL-6, seguidas pela atuação de mediadores regulatórios, como a IL-10, que contribui para a resolução da resposta inflamatória e para a recuperação tecidual (Maynard e Weaver, 2008; Gleeson *et al.*, 2011). A magnitude dessa resposta pode variar de acordo com características do exercício, como intensidade, duração e quantidade de massa muscular envolvida (Pedersen, 2017). Dessa forma, o exercício resistido pode induzir respostas inflamatórias e anti-inflamatórias de maneira dependente das características do protocolo empregado (Moldoveanu e Shek, 2001; Gleeson, *et al.*, 2011).

A quantidade de IL-10 liberada está diretamente relacionada à massa muscular envolvida na atividade e à intensidade do exercício realizado (Pedersen, 2017). Dessa forma, se a atividade física for suficientemente vigorosa para induzir uma resposta inflamatória, ocorre a liberação, primeiramente de uma sequência de citocinas pró-inflamatórias e em seguida, de citocinas reguladoras anti-inflamatórias (Moldoveanu e Shek, 2001).

2.5 Marcadores de Estresse Oxidativo

Organismos aeróbicos, como os seres humanos, geram continuamente radicais livres durante processos metabólicos normais. Esses radicais livres são definidos como moléculas ou fragmentos moleculares que apresentam um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais. Quando essas espécies derivam do oxigênio, são denominadas espécies reativas de oxigênio (EROS) (Kawamura e Muraoka, 2018).

A produção de EROS, espécies reativas de nitrogênio (RNS) e espécies reativas derivadas do ferro resulta de diferentes processos bioquímicos fundamentais para a manutenção da homeostase celular. O termo “estresse oxidativo” advém do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e os mecanismos antioxidantes de defesa, sendo que essas espécies podem promover danos oxidativos a biomoléculas e comprometer a integridade funcional dos tecidos (Halliwell e Gutteridge, 1985; Draper e Hadley, 1990; Moncada e Higgs, 1993) como a oxidação de lipídios, proteínas e DNA.

A prática de atividade física está profundamente relacionada ao controle dos mecanismos de estresse oxidativo e nitrosativo no organismo — processos que envolvem a geração e o acúmulo de EROS e RNS, respectivamente. Esses mecanismos desempenham papéis essenciais na sinalização intracelular, na regulação de diversas vias metabólicas e na manutenção da homeostase (Bonanni, *et al.*, 2022; Meng e Su, 2024). O estresse oxidativo gerado durante o exercício pode ter efeitos variados no organismo, dependendo de fatores como a intensidade e duração do esforço. Quando bem dosado, o exercício regular estimula o fortalecimento dos sistemas antioxidantes endógenos, promovendo o equilíbrio redox e favorecendo múltiplos benefícios fisiológicos. Em contrapartida, sessões excessivas ou mal estruturadas de exercício podem levar a um acúmulo de espécies reativas em níveis prejudiciais, contribuindo para danos oxidativos e comprometimento da função muscular (Meng e Su, 2024).

Os antioxidantes de primeira linha de defesa atuam na prevenção da formação de espécies reativas e radicais livres, preservando a homeostase redox celular. Entre os principais componentes desse sistema destacam-se a SOD e a CAT, enzimas responsáveis pela conversão de espécies reativas em moléculas menos agressivas às células (Ighodaro; Akinloye, 2019).

A capacidade redutora férrica (FRAP) é um índice da capacidade antioxidante total, ou seja, um marcador não enzimático. A FRAP é um método utilizado para estimar a capacidade antioxidante total de uma amostra, especialmente relacionada à ação de compostos antioxidantes não enzimáticos. O método baseia-se na capacidade dos antioxidantes presentes na amostra de reduzir o íon férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}) por meio da transferência de elétrons, refletindo, portanto, a capacidade redutora do sistema antioxidante (Benzie e Strain, 1996).

A SOD constitui uma das principais enzimas da defesa antioxidante celular. Sua função consiste em catalisar a dismutação do ânion superóxido (O_2^-), formando peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que posteriormente pode ser convertido em água pela ação da catalase e de outras enzimas antioxidantes. Dessa forma, a SOD contribui para reduzir a concentração de superóxido e limitar sua participação em reações capazes de gerar outras espécies reativas. Como o ânion superóxido é produzido continuamente durante processos metabólicos, especialmente na respiração mitocondrial, a atividade da SOD é fundamental para a manutenção da homeostase

redox celular e atua de forma integrada a outras enzimas antioxidantes (Ighodaro e Akinloye, 2019; Perry, *et al.*, 2010, Wang, *et al.*, 2018).

A CAT é um antioxidante comum que utiliza ferro ou manganês como cofator e catalisa a degradação ou redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) a água e oxigênio molecular, completando, assim, o processo de desintoxicação iniciado pela SOD. A CAT é abundante nas células e altamente eficiente, podendo degradar milhões de moléculas H_2O_2 em um segundo (Ighodaro e Akinloye, 2019).

As glutathione S-transferases (GSTs) constituem uma família de enzimas envolvidas na detoxificação celular, catalisando a conjugação da glutathione reduzida (GSH) a compostos eletrofílicos, o que facilita sua neutralização e eliminação. Além dessa função antioxidante, algumas isoformas da classe Alfa participam do metabolismo de hormônios esteroides, atuando como cetoesteroide isomerases. Nessa função, catalisam a conversão de intermediários da biossíntese de testosterona e progesterona, apresentando eficiência catalítica superior à da 3β -hidroxiesteroide desidrogenase para essa reação, o que sugere um papel importante da GST no metabolismo esteroideal *in vivo* (Johansson e Mannervik, 2001).

O óxido nítrico (NO) é uma molécula sinalizadora com diversas funções fisiológicas e múltiplos alvos moleculares. Um importante mecanismo de inativação do NO é sua reação com o ânion superóxido, formando peroxinitrito, uma espécie altamente reativa capaz de promover danos oxidativos, nitração e S-nitrosilação de biomoléculas, incluindo proteínas, lipídios e DNA (Forstermann e Sessa, 2012).

As proteínas carboniladas (PC) não são espécies reativas nem enzimas antioxidantes, mas, são consideradas um dos biomarcadores mais utilizados e confiáveis do dano oxidativo às proteínas. Sua formação ocorre pela oxidação direta de resíduos de aminoácidos ou pela reação das proteínas com produtos secundários da oxidação de lipídios e carboidratos, resultando na introdução de grupos carbonila em sua estrutura. Devido à elevada estabilidade desses compostos, as proteínas carboniladas constituem um marcador sensível do estresse oxidativo e da disfunção proteica (Dalle-Donne *et al.*, 2003).

O malondialdeído (MDA) é o principal e mais estudado produto da peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados, sendo amplamente utilizado como biomarcador de peroxidação lipídica e estresse oxidativo. Sua formação resulta da degradação oxidativa dos lipídios de membrana induzida por espécies reativas de oxigênio, refletindo a intensidade do dano oxidativo celular. Além de atuar como marcador

biológico, o MDA é uma molécula altamente reativa e citotóxica contribuindo para alterações estruturais e funcionais que podem comprometer a integridade celular (Del Rio, *et al.*, 2005).

2.6 Marcadores de lesão hepática e renal

2.6.1 Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

A relevância da identificação de biomarcadores de lesão renal foi reconhecida em 2008, quando a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) passaram a aceitar sete biomarcadores de nefrotoxicidade como parte do processo de avaliação da segurança de novos fármacos. Essa decisão resultou de uma colaboração entre a indústria farmacêutica, instituições acadêmicas e agências reguladoras, reunidas no *Predictive Safety Testing Consortium* (PSTC), representando um importante avanço na detecção precoce de lesões renais induzidas por medicamentos (Dieterle, *et al.*, 2010).

A molécula de lesão renal-1 (KIM-1), também conhecida como TIM-1 (*T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 1*), é um biomarcador amplamente reconhecido para a lesão renal aguda, mas suas funções biológicas vão além do seu uso diagnóstico. Entre os sete biomarcadores considerados qualificados para uso em estudos com ratos, o KIM-1 faz parte do grupo e representa indicativos de danos induzidos por medicamentos às células renais (Bonventre e Yang, 2010).

Em condições fisiológicas, a expressão de KIM-1 nos rins é mínima, porém aumenta significativamente nas células epiteliais do túbulo proximal após lesão renal aguda (Song, *et al.*, 2019). Essa proteína atua como um receptor capaz de reconhecer células apoptóticas por meio da ligação à fosfatidilserina exposta em sua membrana, promovendo sua fagocitose e remoção pelas células tubulares sobreviventes. Esse mecanismo favorece a reparação do epitélio tubular e contribui para a modulação da resposta inflamatória, reduzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios e auxiliando na recuperação do parênquima renal (Bonventre e Yang, 2010; Tutunea-Fatan, *et al.*, 2024).

2.6.2 ACTα2 (Actin Alpha 2, Smooth Muscle)

A ativação de células estreladas hepáticas em miofibroblastos proliferativos e fibrogênicos é reconhecida como o principal fator da fibrose hepática em lesões

hepáticas experimentais e humanas (Tsuchida e Friedman, 2017). As células estreladas hepáticas (*Hepatic Stellate Cells- HSCs*) estão localizadas no espaço de Disse, entre os hepatócitos e as células endoteliais sinusoidais, representando aproximadamente 10% das células residentes do fígado (Wake, 1971).

Em condições fisiológicas, apresentam fenótipo quiescente e têm como principal característica o armazenamento de vitamina A na forma de ésteres de retinila - ésteres de retinol dentro de gotículas lipídicas no citoplasma de células especializadas, especialmente as células estreladas hepáticas em gotículas lipídicas. Após uma lesão hepática, as HSCs são ativadas e sofrem transdiferenciação para um fenótipo semelhante ao de miofibroblastos, caracterizado por maior proliferação, contratilidade e produção de matriz extracelular. Esse processo está diretamente relacionado ao desenvolvimento da fibrose hepática (Mederacke, *et al.*, 2015).

Os EAA podem promover a infiltração de células inflamatórias no parênquima hepático e a ativação das células de Kupffer, favorecendo um ambiente pró-inflamatório caracterizado pela participação do NF- κ B e pelo aumento de mediadores como TNF- α (Petrovic, *et al.*, 2022). Esse processo contribui para a ativação das células estreladas hepáticas, promovendo maior síntese e deposição de colágeno e, conseqüentemente, favorecendo o desenvolvimento de fibrose hepática (Shalaby e Bahey, 2018).

A avaliação da ACT α 2 permite investigar possíveis alterações relacionadas à ativação de células fibroblásticas/miofibroblásticas e ao remodelamento fibrótico hepático. A exposição ao DN pode promover alterações estruturais e inflamatórias no parênquima hepático, processos que, quando persistentes, podem estimular a ativação dessas células e favorecer a deposição de matriz extracelular. Assim, a análise da ACT α 2 pode complementar a avaliação da lesão hepática, fornecendo informações sobre um possível componente de remodelamento e fibrogênese.

2.6.3 Caspase 3

A caspase-3 é uma protease efetora central da apoptose, participando da clivagem de proteínas celulares e das alterações morfológicas características da morte celular programada (Chen, *et al.*, 2013). A ativação dessa enzima pode ocorrer em resposta a diferentes estímulos, incluindo estresse oxidativo, exposição a agentes tóxicos, danos ao DNA e alterações na permeabilidade mitocondrial. Nesse processo, a mitocôndria desempenha papel fundamental na integração dos sinais de

sobrevivência e morte celular, podendo desencadear a liberação de fatores pró-apoptóticos e a ativação das caspases, culminando na fragmentação do DNA e na morte celular (Havasi e Borkan, 2011).

Nos rins, a apoptose constitui um importante componente da resposta à lesão renal, especialmente diante da exposição a agentes nefrotóxicos. A ativação das caspases e a consequente morte das células epiteliais tubulares podem ocorrer em resposta ao estresse oxidativo e a danos celulares, contribuindo para a progressão da lesão renal (Havasi e Borkan, 2011). No fígado, por sua vez, a ativação da caspase-3 também tem sido associada à lesão celular provocada por diferentes agentes tóxicos.

A atividade da caspase-3 na resposta hepática também pode ser observada em condições nas quais a redução de sua ativação está associada à proteção contra a morte celular. Emad *et al.*, (2024) em um estudo sob a combinação de fármacos, detectou a redução da expressão de caspase-3 clivada, acompanhada pela redução da expressão de TNF- α , sugerindo redução da apoptose hepática. Dessa forma, a caspase-3 constitui um importante indicador da ativação da via apoptótica e pode ser utilizada na investigação de alterações celulares associadas à exposição a agentes potencialmente tóxicos em diferentes tecidos, incluindo fígado e rim.

2.7 Atividade das ATPases

As células precisam manter diferenças de concentração de íons entre o meio interno e externo para funcionar. Esses gradientes fornecem energia para diversos processos celulares, mas precisam ser continuamente restaurados. As ATPases do tipo P fazem isso utilizando a energia do ATP para transportar íons contra seus gradientes. (Dyla, *et al.*, 2020).

Dessa forma, a atividade de ATPase total não corresponde necessariamente a uma única enzima, mas resulta da contribuição de diferentes ATPases presentes na fração analisada. A atividade pode ser determinada pela quantidade de fosfato inorgânico (Pi) liberado durante a hidrólise do ATP, sendo expressa em relação à quantidade de proteína da amostra. Em estudos que avaliam ATPases de membrana em tecidos, a atividade total constitui uma medida integrada da capacidade hidrolítica de ATP antes da discriminação das atividades específicas, como Na⁺/K⁺ATPase, Ca²⁺ATPase e Mg²⁺ATPase (Bychkova *et al.*, 2024).

A Ca^{2+} ATPase corresponde a uma atividade enzimática que utiliza a energia da hidrólise do ATP para promover o transporte de Ca^{2+} através de membranas, contribuindo para o controle da concentração intracelular desse íon. Nas ATPases do tipo P, a ligação do Ca^{2+} e a fosforilação da proteína desencadeiam alterações conformacionais que permitem transportar o cálcio de um lado para o outro da membrana. Esse mecanismo é fundamental para manter baixas concentrações de Ca^{2+} no citosol e para regular processos dependentes desse íon, como sinalização celular e controle da atividade enzimática. As Ca^{2+} ATPases podem estar presentes em diferentes membranas celulares; portanto, em uma análise de homogenato tecidual, a atividade medida pode refletir a contribuição de diferentes sistemas de transporte de Ca^{2+} (Dyla, *et al.*, 2020).

A Mg^{2+} ATPase representa a atividade de hidrólise de ATP dependente da presença de Mg^{2+} . O magnésio possui papel importante no metabolismo do ATP porque participa da formação do complexo Mg-ATP, que constitui a forma do nucleotídeo reconhecida por muitas enzimas dependentes de ATP. Estudos de caracterização demonstram que ATPases dependentes de Mg^{2+} podem apresentar atividade hidrolítica estimulada por concentrações milimolares de Mg^{2+} e propriedades distintas das Ca^{2+} ATPases transportadoras (Sørensen, 1983).

A Na^+/K^+ ATPase é uma ATPase do tipo P especializada no transporte ativo de Na^+ e K^+ através da membrana plasmática. A cada ciclo catalítico, a enzima utiliza a energia de uma molécula de ATP para transportar três íons Na^+ do meio intracelular para o extracelular e dois íons K^+ no sentido contrário. O processo envolve a ligação dos íons, fosforilação da proteína, mudança conformacional, liberação do Na^+ , ligação do K^+ e posterior desfosforilação, que retorna a enzima à conformação capaz de iniciar um novo ciclo. Dessa maneira, a Na^+/K^+ ATPase mantém os gradientes eletroquímicos de Na^+ e K^+ , essenciais para o potencial de membrana, transporte de solutos e homeostase celular (Jorgensen, *et al.*, 2003; Dyla, *et al.*, 2020).

No fígado, a manutenção da homeostase iônica e da integridade das membranas é necessária para funções metabólicas, transporte de substâncias e manutenção da função dos hepatócitos. Nos rins, a manutenção dos gradientes iônicos é essencial para os processos de reabsorção e secreção ao longo do néfron. Portanto, alterações nas ATPases podem ter implicações para a função tubular.

Dessa forma, as ATPases ajudam a investigar uma consequência funcional desse ambiente celular, porque estão diretamente envolvidas na utilização de ATP e na manutenção dos gradientes iônicos e da homeostase celular.

3 OBJETIVOS

Analisar os efeitos do TR associado à aplicação DN sobre o balanço redox, resposta inflamatória, marcadores funcionais e morfologia do fígado e rins de ratos Wistar.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos gerados pelo TR e pela administração de DN no fígado e nos rins sob o desempenho físico;
- Avaliar a atividade oxidativa gerada pelo TR e pela administração de DN no fígado e nos rins;
- Avaliar o impacto do TR e da administração de DN na resposta inflamatória no fígado e nos rins;
- Analisar o metabolismo hepático e renal, considerando marcadores de dano como Caspase-3 e ACT α 2 e a atividade de ATPases;
- Analisar a morfologia hepática e renal

4 METODOLOGIA

4.1 Animais de experimentação

Foram utilizados nesta pesquisa ratos machos da linhagem Wistar, com 12 semanas de idade, que corresponde a uma fase em que os animais são considerados adultos jovens, tendo atingido a maturidade sexual e fisiológica (Caceres *et al.*, 2015). A amostra foi advinda do Biotério Central do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Viçosa – Minas Gerais, Brasil. Os animais ficaram dispostos em caixas coletivas, sendo 4 por caixa, e receberam água e ração *ad libitum*. Ficaram alojados em uma sala com temperatura média de 22°C e com um ciclo claro/escuro invertido, cada qual com duração de 12 horas, iniciando-se o período

escuro às 06:00. Os animais foram pesados no primeiro dia de cada semana do período experimental, utilizando-se uma balança eletrônica digital (Marte – Brasil, modelo AS5500C). Todos os procedimentos adotados seguiram as normas estabelecidas pelas diretrizes brasileiras para o uso e cuidado de animais em atividades científicas e educacionais, conforme regulamentado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O experimento foi conduzido no Laboratório de Biologia do Exercício (BioEx), vinculado ao Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa, campus Viçosa. O projeto foi aprovado na Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Viçosa sob o número de parecer 44/2022 (ANEXO).

4.2 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra utilizou-se a fórmula de Charam (2013). O software utilizado foi SigmaPlot, v.11.0, adotando-se o nível de significância como 5%. Desta forma, encontrou-se um número aproximado de 6 ratos para cada grupo experimental.

4.3 Protocolo Experimental

4.3.1 Grupos Experimentais

Os animais foram randomicamente divididos em quatro grupos, sendo eles:

- C: animais controle submetidos à administração de solução de cloreto de sódio a 0,9%;
- CT: animais submetidos ao programa de TR, com administração de solução de cloreto de sódio a 0,9%;
- N: animais controle submetidos à administração de DN;
- NT: animais submetidos ao programa de TR, com administração de DN.

4.3.2 Administração de DN e solução de cloreto de sódio

Os animais dos grupos N e NT receberam duas doses semanais de 10 mg/kg de DN (Deca-Durabolin®; Organon LTDA, São Paulo, Brasil) cada, administradas nas quartas e sextas-feiras, totalizando 20 mg/kg por semana. As doses foram aplicadas 30 minutos antes do início das sessões de treinamento para o grupo NT, durante um

período de 8 semanas. A aplicação se deu anteriormente ao treinamento pelo fator disponibilidade de pessoas.

Os estudos com modelos animais envolvendo a aplicação de DN associada a treinamento físico são variáveis, de modo que as doses semanais se apresentaram entre 5 mg/kg a 38 mg/kg de DN (Atias *et al.*, 2025; Dantas *et al.*, 2021; Shirpoor *et al.*, 2019; Nascimento *et al.*, 2016; Lima *et al.*, 2015). Vieira *et al.* (2008) relataram uma dose terapêutica de 0,7 mg/kg/semana para ratos e determinaram 5,3 e 10,3 mg/kg/semana como doses intermediárias e suprafsiológicas, respectivamente.

Assim, a aplicação de 20 mg/kg se configura em uma faixa suprafsiológica no espectro de dosagens aplicadas em estudos pregressos.

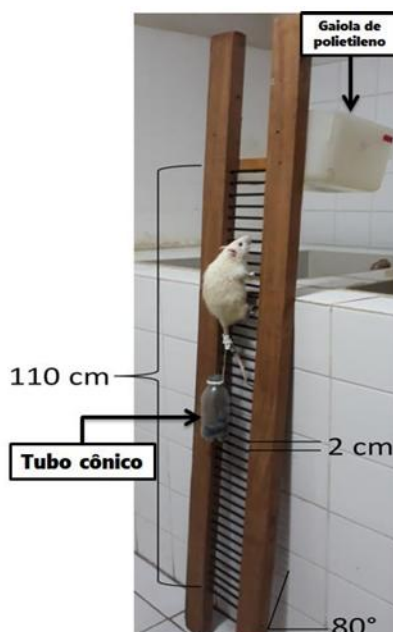
Os animais dos grupos C e CT receberam 0,2 ml/kg de solução de cloreto de sódio a 0,9%, também duas vezes por semana e 30 minutos antes das sessões de treinamento para o grupo CT, durante as mesmas 8 semanas.

A administração das substâncias foi feita de forma intramuscular na região posterior da coxa dos animais, com alternância dos lados a cada aplicação. Além disso, a dose foi recalculada para cada aplicação de acordo com o peso do animal.

4.3.3 Protocolo de treinamento físico resistido e teste de carga máxima suportada

Para o TR, foi utilizado o protocolo proposto por Hornberger e Farrar (2004) que consiste na utilização de uma escada vertical medindo 1,1 X 0,18m com separação de 2cm entre as grades posicionada em uma inclinação de 80° (Figura 5). De acordo com o método, o animal precisa realizar entre 8 a 12 subidas em movimento constante com um recipiente adaptado com peso preso à cauda. O protocolo do TR foi dividido em etapas: adaptação, teste de carga máxima suportada (CMS) e treinamento.

Figura 5. Escada vertical e aparato de sobrecarga externa para realização do TR.



Fonte: Moura, 2020

4.3.4 Fase de adaptação

A fase de adaptação aconteceu por duas semanas com frequência de três vezes por semana. Na primeira semana, os animais foram incentivados a escalar através de um estímulo em suas caudas para iniciar o movimento. No topo da escada, encontravam uma gaiola de polietileno (20 x 20 x 20 cm) onde descansavam por 120 segundos. Este procedimento foi repetido até que os animais voluntariamente subissem a escada três vezes consecutivas, sem o incentivo do estímulo, ao final da primeira semana.

Na segunda semana de adaptação, os ratos escalaram voluntariamente a escada de duas a três séries, sem o incentivo, com um aparato (tubo cônico) de 15g fixado à parte proximal da cauda com uma fita adesiva (1,5cm, 3M Tartan). Esse aparato foi posteriormente utilizado para aumentar a carga externa durante o período de TR.

4.3.5 Teste de Carga Máxima Suportada

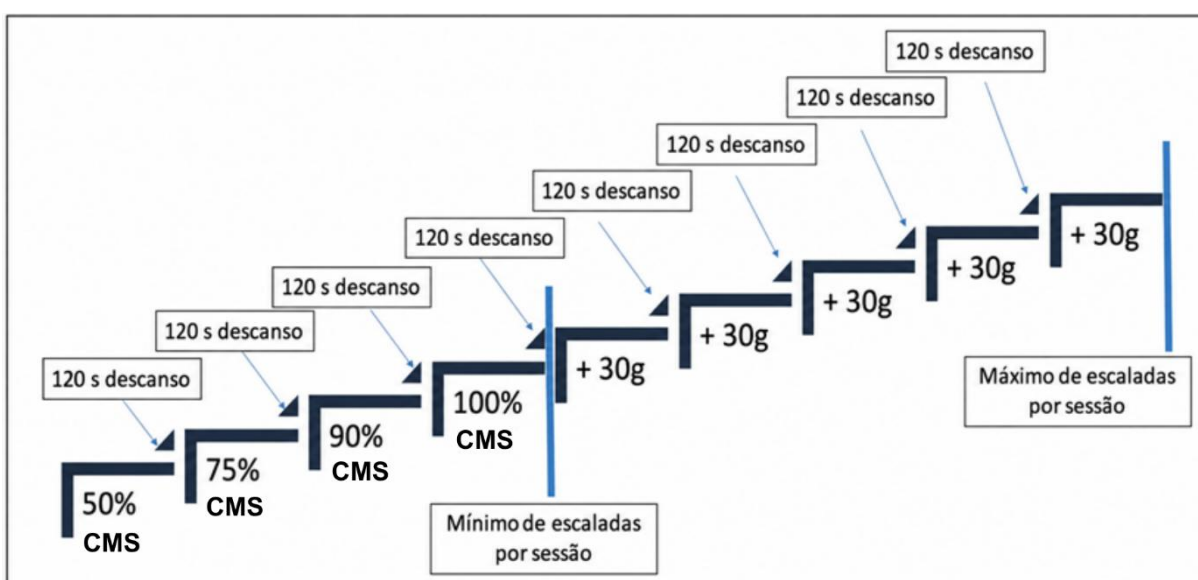
Após três dias do fim do período de adaptação à escalada em escada vertical, foi realizado um teste de CMS na escalada inicial. Foram adicionados pesos (de

material chumbado) no recipiente acoplado à cauda do animal, cujo valor foi equivalente a 75% da sua massa corporal. Uma vez que o animal conseguisse carregar essa carga com sucesso, descansava por 120 segundos e, em seguida, seria adicionada uma sobrecarga de 30 gramas. Este processo foi repetido até que o animal não conseguisse mais realizar a escalada sinalizando fadiga muscular. Este peso foi registrado como a CMS.

4.3.6 Treinamento resistido

O TR ocorreu 48 horas após o teste de CMS. O protocolo consistiu em quatro a nove escaladas carregando progressivamente cargas mais pesadas (Figura 6). Nas quatro primeiras escaladas, os animais carregaram 50%, 75%, 90% e 100% da CMS. A partir da escalada subsequente, foram adicionados 30 gramas extras, até que o animal não conseguisse mais escalar. O protocolo de TR ocorreu três vezes por semana, ao longo de oito semanas. Ao final da quarta semana de TR, foi realizado um novo teste de CMS para reajustar a carga de treinamento. Adicionalmente, ao término da oitava semana de TR, foi realizado outro teste para verificar o ganho de força dos animais.

Figura 6. Representação esquemática do protocolo de treinamento resistido



Legenda: Carga máxima carregada (CMS). Fonte: dados da pesquisa, 2025.

4.3.7 Eutanásia e coleta de amostras

A eutanásia dos animais foi realizada 96 horas após a última sessão de treinamento por decapitação, sem utilização de anestesia prévia, por meio de guilhotina própria para uso de roedores (Insight EB 271), com lâmina periodicamente amolada e a limpeza realizada após a morte de cada animal. A contenção física dos animais se deu através de um cone plástico para reduzir o estresse do manuseio, melhorar o posicionamento do animal e reduzir a possibilidade de injúria no operador (Ministério Ciência, 2018).

Este método foi utilizado de acordo com a Resolução Normativa 37, de 18 de janeiro de 2018 – CONCEA e foi utilizado pela necessidade de não haver interferência de fármacos nos órgãos dos animais, visto que esse projeto faz parte de um projeto guarda-chuva onde a contratilidade do miocárdio foi analisada, fator que seria alterado por anestésicos.

Após eutanásia, o fígado e os rins foram pesados, processados e armazenados em -80° para as análises de interesse, conforme descrito a seguir.

4.3.8 Determinação da Atividade das ATPases

Para determinar a atividade das ATPases, fragmentos de fígado e rim foram homogeneizados em tampão Tris-HCl 100 mM (pH 7,4), na proporção de 1:10, e centrifugados a $10.000 \times g$ por 10 minutos a 4°C . O sobrenadante foi submetido à precipitação proteica com sulfato de amônio saturado, na concentração final de 3,2 M, mantido em gelo por 20 minutos e posteriormente centrifugado a $10.000 \times g$ por 10 minutos a 4°C . O sobrenadante foi descartado e o pellet foi ressuspenso no volume original em tampão Tris-HCl 100 mM (pH 7,4), sendo utilizado para a determinação das atividades das ATPases.

A atividade da ATPase total foi determinada em meio de incubação contendo tampão Tris-HCl 100 mM (pH 7,4), NaCl 0,1 M, KCl 0,1 M, MgCl_2 0,1 M e CaCl_2 0,1 M. Em tubos de reação, foram adicionados 250 μL do meio de incubação e 50 μL de ATP 10 mM, com pré-incubação a 37°C por 10 minutos. Posteriormente, foram adicionados 50 μL da amostra, seguida de homogeneização e incubação a 37°C por 30 minutos. A reação foi interrompida pela adição de 100 μL de ácido tricloroacético (TCA) 10% gelado, seguida de centrifugação a $1.500 \times g$ por 10 minutos (Evans, 1969).

A atividade da Ca^{2+} ATPase foi determinada em tampão Tris-HCl 25 mM (pH 8,0), contendo CaCl_2 20 mM e ATP 4 mM, resultando em concentrações finais de 10

e 2 mM, respectivamente. Foram adicionados 250 μ L de CaCl_2 20 mM e 50 μ L de ATP 4 mM, com incubação a 37°C por 10 minutos. Em seguida, foram adicionados 50 μ L da amostra e a mistura foi incubada novamente a 37°C por 30 minutos. A reação foi interrompida com 100 μ L de TCA 10% gelado e, posteriormente, as amostras foram centrifugadas a 1.500 $\times$ g por 10 minutos (Hjertén e Pan, 1983) .

Para a determinação da Mg^{2+} ATPase, foi utilizado tampão Tris-HCl 75 mM (pH 7,6), contendo MgCl_2 10 mM e ATP 6 mM, correspondendo às concentrações finais de 5 e 3 mM, respectivamente. Foram adicionados 250 μ L de MgCl_2 10 mM e 50 μ L de ATP 6 mM, com incubação a 37°C por 10 minutos. Posteriormente, foram adicionados 50 μ L da amostra, seguida de homogeneização e incubação a 37°C por 30 minutos. A reação foi interrompida pela adição de 100 μ L de TCA 10% gelado e as amostras foram centrifugadas a 1,500 $\times$ g por 10 minutos (Ohnishi *et al.*, 1982).

A atividade da Na^+/K^+ ATPase foi avaliada em tampão Tris-HCl 75 mM (pH 7,6), contendo MgSO_4 10 mM, KCl 10 mM, NaCl 100 mM e EDTA 1 mM. Foi utilizada solução de ATP 6 mM preparada em tampão Tris-HCl 75 mM. Foram adicionados 250 μ L do meio de incubação e 50 μ L de ATP 6 mM, com pré-incubação a 37°C por 10 minutos. Em seguida, foram adicionados 50 μ L da amostra, seguida de homogeneização e incubação a 37°C por 30 minutos. A reação foi interrompida com 100 μ L de TCA 10% gelado e as amostras foram centrifugadas a 1,500 $\times$ g por 10 minutos (Bonting, *et al.*, 1962).

Para todas as atividades, foi realizado um controle da reação sem adição da amostra, permitindo descontar a hidrólise não específica do ATP. A atividade das ATPases foi determinada pela quantificação do fosfato inorgânico (Pi) liberado durante a hidrólise do ATP. Para isso, foi utilizado o kit de determinação de fósforo Bioclin K068-1, no qual o fosfato inorgânico reage com molibdato em meio ácido, formando fosfomolibdato, cuja intensidade de cor é proporcional à concentração de fósforo presente na amostra. Em placa de 96 poços, foram adicionados 100 μ L do reagente 1 e 10 μ L do sobrenadante, com homogeneização e incubação a 37°C por 5 minutos, seguida de leitura a 340 nm. Foi utilizado o padrão de fósforo do kit para construção da curva de calibração.

Os valores de atividade foram calculados após a subtração da hidrólise não específica obtida no controle da reação e normalizados pela concentração de proteínas, sendo expressos em μ g de fósforo/minuto/mg de proteína, conforme a

relação entre a concentração de fósforo, a concentração de proteína e o tempo de reação de 30 minutos.

4.3.9 Balanço redox

Fragmentos de fígado e rim armazenados a -80°C (aproximadamente 100 mg) foram homogeneizados em 1 mL de tampão fosfato (pH 7,4) e centrifugados a $10,000 \times g$ por 10 minutos a 4°C . Os sobrenadantes foram utilizados para a determinação das atividades enzimáticas da FRAP, SOD, CAT e GST, bem como para a quantificação do NO, MDA e proteínas totais. Os pellets resultantes da centrifugação foram utilizados para a determinação das proteínas carboniladas. As análises foram realizadas em leitor de microplacas ELISA (Multiskan SkyHigh, Thermo Scientific).

4.3.9.1 FRAP

Capacidade antioxidante total A capacidade antioxidante total foi estimada utilizando o método de poder redutor do ferro (FRAP), conforme descrito por Benzie e Strain (1996), utilizando o reagente TPTZ (2,4,6-tri(2-piridil)-s-triazina) como substrato. O método baseia-se na redução do complexo férrico-TPTZ (Fe^{3+} -TPTZ) para a forma ferrosa (Fe^{2+} -TPTZ). Foram adicionados 10 μL das amostras à solução FRAP (190 μL), composta por 25 mL de tampão acetato (300 mmol/L, pH 3,6), 2,5 mL de TPTZ (10 mmol/L) e 2,5 mL de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20 mmol/L). A absorbância foi lida a 593 nm. A redução do complexo Fe^{3+} -TPTZ pelos antioxidantes foi determinada com base em curva padrão de diluições seriadas de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, iniciando com 2 mmol/L. Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol/mL}$.

4.3.9.2 Superóxido dismutase

A atividade da SOD foi determinada com base na capacidade da enzima em catalisar a conversão do radical superóxido (O_2^-) em H_2O_2 , utilizando a auto-oxidação do pirogalol. Para o ensaio, foram adicionados 10 μL da amostra a 170 μL de tampão fosfato de sódio (pH 7,8). A reação foi iniciada pela adição de 20 μL de pirogalol (10 mM) e mantida por 30 minutos a 37°C . A absorbância foi determinada a 320 nm. A atividade da SOD foi expressa em unidades (U)/mg de proteína, considerando-se uma unidade como a quantidade de enzima capaz de inibir em 50% a velocidade de auto-oxidação do pirogalol (Dieterich *et al.*, 2000).

4.3.9.3 Catalase

A atividade da CAT foi determinada pela taxa de decomposição do H_2O_2 , conforme o método descrito por Aebi (1984). Foram adicionados 100 μL de H_2O_2 (20 mM) a 5 μL da amostra. Após 3 minutos, foram adicionados 150 μL de molibdato de amônio (32,4 mM) para interrupção da reação. Os brancos das amostras foram preparados substituindo-se o H_2O_2 por tampão fosfato de sódio (50 mM; pH 7,4). Os valores das amostras foram corrigidos pelos respectivos brancos. Uma curva padrão foi construída a partir de diluições seriadas de H_2O_2 para determinação da atividade da CAT. A leitura foi realizada a 374 nm. A atividade da CAT foi expressa em U/mg de proteína, sendo uma unidade definida como a quantidade de enzima capaz de decompor 1 mmol de H_2O_2 por minuto (Aebi, 1984).

4.3.9.4 Glutathione S-transferase

A atividade da GST foi determinada conforme o método descrito por Habig, Pabst e Jakoby (1974), baseado na formação do conjugado entre a glutathione reduzida (GSH) e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (CDNB). Para o ensaio, CDBN (0,1 M) e GSH (0,1 M) foram adicionados a tampão fosfato de sódio (0,1 M; pH 7,2), juntamente com 10 μL da amostra. Após a adição do CDBN, a variação da absorbância foi monitorada a 340 nm durante 60 segundos, com leituras realizadas nos intervalos de 30 e 90 segundos. Foi utilizado o coeficiente de extinção molar de $9,6 \text{ mmol L}^{-1} \times \text{cm}$ para o CDBN. A atividade da GST foi expressa em U/mg de proteína, considerando-se uma unidade como a quantidade de enzima capaz de catalisar a formação de 1 μmol de produto por minuto (Habig, Pabst e Jakoby, 1974).

4.3.9.5 Óxido nítrico

A produção de NO foi determinada pela reação de Griess, conforme descrito por Tsikas (2007). As amostras (50 μL) foram incubadas com igual volume do reagente de Griess (50 μL), constituído por 1% de sulfanilamida, 0,1% de N-(1-naftil) etilenodiamina e 2,5% de H_3PO_4 , durante 10 minutos à temperatura ambiente. A concentração de NO foi determinada a partir de uma curva padrão de nitrito de sódio (0–125 μM), com leitura da absorbância a 570 nm. Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol L}^{-1}$ (Tsikas, 2007).

4.3.9.6 Malondialdeído

A peroxidação lipídica foi avaliada pela quantificação de malondialdeído (MDA), conforme o método descrito por Buege e Aust (1978). Foram adicionados 200 µL do sobrenadante a 400 µL da solução de TBARS, constituída por ácido tricloroacético (15%), ácido tiobarbitúrico (0,375%) e HCl (0,25 M). A mistura foi mantida em banho-maria a 90°C durante 40 minutos. Após resfriamento em gelo, foram adicionados 600 µL de butanol. As amostras foram homogeneizadas e centrifugadas a 3.500 rpm por 5 minutos. A concentração de MDA foi determinada utilizando-se uma curva padrão com concentrações conhecidas de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMPO). A formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico foi determinada a 535 nm, e os resultados foram expressos em nmol/mg de proteína (Buege e Aust, 1978).

4.3.9.7 Proteínas carboniladas

A oxidação proteica foi determinada pelo método descrito por Levine *et al.*, (1994), por meio da quantificação dos grupos carbonila presentes nas proteínas. Os pellets obtidos após a centrifugação das amostras foram adicionados a 0,5 mL de solução de 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH; 10 mM), diluída em HCl 2 M, homogeneizados em vórtex e mantidos à temperatura ambiente, protegidos da luz, durante 30 minutos, com agitação periódica. Em seguida, foram adicionados 0,5 mL de TCA 10% gelado, e as amostras foram centrifugadas a 5.000 ×g por 10 minutos a 4°C. O sobrenadante foi descartado e o precipitado foi lavado três vezes com 1 mL de solução de acetato de etila e etanol (1:1; v/v), seguido de centrifugação. Posteriormente, foram adicionados 1 mL de dodecil sulfato de sódio (SDS) 6%, e as amostras foram centrifugadas. O sobrenadante foi utilizado para leitura a 370 nm. Os resultados foram expressos em nmol/mL, utilizando-se o coeficiente de extinção molar de $\epsilon_{370} = 22 \text{ mmol} \times \text{L}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ (Levine *et al.*, 1994).

4.3.9.8 Proteínas totais

A concentração de proteínas totais foi determinada pelo método de Bradford (1976), utilizando albumina sérica bovina como padrão. Os valores obtidos foram utilizados para a normalização dos resultados das atividades de SOD, CAT e GST e da concentração de MDA.

4.3.10 Avaliação da Resposta Inflamatória

A resposta inflamatória foi avaliada pela quantificação das concentrações de TNF- α , IL-6 e IL-10 em homogenatos de fígado e rim por ensaio imunoenzimático (*ELISA*) (Engvall et, al., 1971). Os homogenatos foram descongelados sobre gelo, homogeneizados e centrifugados a 10.000 $\times$ g por 5 minutos a 4°C, sendo os sobrenadantes utilizados para as análises. Para IL-6 e IL-10, foram utilizados os kits ELK1158 e ELK1144 da Elabscience, respectivamente, seguindo o protocolo do fabricante. Os padrões foram preparados por diluição seriada, obtendo-se concentrações de 500 a 7,82 pg/mL, e as amostras foram incubadas na placa por 80 minutos a 37°C, seguidas pelas etapas de incubação com anticorpo biotinilado e *Streptavidin-HRP*, ambas por 50 minutos a 37°C. Após adição do TMB e incubação por 20 minutos a 37°C, a reação foi interrompida e a absorbância determinada a 450 nm.

A concentração de TNF- α foi determinada utilizando o kit ELK1396 - Elabscience, seguindo o protocolo específico do fabricante. A curva padrão foi preparada nas concentrações de 1000 a 15,63 pg/mL, e o ensaio foi conduzido por incubação das amostras e padrões na placa, seguida das etapas com anticorpo biotinilado, *Streptavidin-HRP* e TMB. A absorbância foi determinada a 450 nm, e as concentrações das citocinas foram calculadas a partir das respectivas curvas padrão, considerando o fator de diluição das amostras quando aplicável.

Os valores de atividade foram calculados após a subtração da hidrólise não específica obtida no controle da reação e normalizados pela concentração de proteínas totais (PTN), sendo expressos em pg/mg/proteínas totais.

4.3.11 Avaliação da Apoptose

A concentração de caspase-3 (CASP3) foi determinada em homogenatos de fígado e rim por ensaio imunoenzimático (*ELISA*), utilizando o kit Rat CASP3 (E-EL-R0160; Elabscience). Os homogenatos foram descongelados sobre gelo, homogeneizados suavemente e centrifugados a 5.000 $\times$ g por 5–10 minutos, entre 2 e 8°C, sendo os sobrenadantes utilizados para a análise. Para o ensaio, os padrões foram preparados por diluição seriada, obtendo-se concentrações de 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,63; 0,31 e 0 ng/mL. Amostras e padrões foram adicionados em duplicata e

incubados por 90 minutos a 37°C, seguidos da adição do anticorpo biotinilado e incubação por 60 minutos a 37°C. Após as etapas de lavagem, foi adicionado o reagente HRP, com incubação por 30 minutos a 37°C. Posteriormente, foram adicionados 90 µL de TMB, com incubação por 15 minutos a 37°C, protegida da luz. A reação foi interrompida com 50 µL de solução de parada e a absorbância foi determinada imediatamente a 450 nm. A concentração de caspase-3 foi calculada pela média das duplicatas, após subtração do branco, utilizando-se uma curva padrão ajustada pelo modelo logístico de quatro parâmetros (4PL) e considerando o fator de diluição das amostras quando aplicável.

Os valores de atividade foram calculados após a subtração da hidrólise não específica obtida no controle da reação e normalizados pela concentração de proteínas totais (PTN), sendo expressos em µg/mg/proteínas totais.

4.3.12 Avaliação de Marcadores de Lesão

A concentração de KIM-1 foi determinada em homogenatos de rim por ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando o kit Elabscience E-EL-R3019, específico para rato. Os homogenatos foram descongelados sobre gelo, homogeneizados e centrifugados a 5.000 ×g por 5–10 minutos entre 2 e 8°C, sendo os sobrenadantes utilizados para a análise. O ensaio foi realizado pelo método Sandwich ELISA, com curva padrão obtida por diluição seriada nas concentrações de 20 a 0,31 ng/mL, além do branco. As amostras e padrões foram incubados por 90 minutos a 37°C, seguidos da adição do anticorpo biotinilado e do conjugado HRP, com incubação de 60 e 30 minutos, respectivamente. Após a adição do TMB e incubação por 15 minutos, a reação foi interrompida e a absorbância determinada a 450 nm. As concentrações foram calculadas por curva logística de quatro parâmetros (4PL), considerando o fator de diluição das amostras.

A concentração de ACTα2 foi determinada em homogenatos do fígado por ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando o kit FineTest ER1457. Os homogenatos foram descongelados sobre gelo e centrifugados a 5.000 ×g por 5 minutos, sendo o sobrenadante utilizado nas análises. A curva padrão foi preparada por diluição seriada, nas concentrações de 10 a 0,156 ng/mL, além do branco. As amostras e padrões foram adicionados em duplicata e incubados por 90 minutos a 37°C. Após as etapas de lavagem, foi adicionado o anticorpo biotinilado, seguido de incubação por 60 minutos, e posteriormente o conjugado SABC-HRP, com incubação por 30 minutos,

ambos a 37°C. Após adição do TMB e incubação de 10–20 minutos protegida da luz, a reação foi interrompida e a absorbância determinada imediatamente a 450 nm. As concentrações foram obtidas a partir da curva padrão ajustada por modelo logístico de quatro parâmetros (4PL), considerando o fator de diluição das amostras.

Os valores de atividade foram calculados após a subtração da hidrólise não específica obtida no controle da reação e normalizados pela concentração de proteínas totais (PTN), sendo expressos em µg/mg/proteínas totais.

4.3.13 Análise histológica

A análise histológica foi realizada para avaliar a organização e a composição dos tecidos hepático e renal (rim total), permitindo a comparação das características morfológicas entre os grupos experimentais. Após a eutanásia dos animais, os tecidos foram coletados e armazenados para análise histológica.

O fígado e os rins foram fragmentados e imersos em uma solução de formalina a 10%, seguido primeiro pelo processo de desidratação realizada por uma série crescente de concentração de álcool (70%, 80%, 90% 95% e álcool absoluto); em seguida, passaram pelo processo de clarificação, que substitui o álcool (insolúvel em parafina) pelo xilol (um agente intermediário), por fim, os fragmentos foram embutidos em parafina.

Foram extraídas seções semiseriadas com 3µm de espessura que foram coradas com hematoxilina/eosina, PAS (*Periodic Acid–Schiff* ou Ácido Periódico de Schiff) e Picrosirius Red. As lâminas foram montadas com Entellan (Merck, Alemanha) e foram fotografadas e analisadas em um fotomicroscópio (Olympus BX53, Tóquio, Japão) (Guimarães-Ervilha *et al.*, 2021).

Para a análise histológica, 10 imagens histológicas foram separadas em grupos com aumento de 200x de ampliação e passaram pelo teste de 266 pontos em áreas de teste padrão ($2,38 \times 10^6 \mu\text{m}^2$). Os pontos (interseções de linhas) foram numerados nos núcleos, citoplasma dos hepatócitos e nos capilares sinusóides. Nos rins foram mensurados o diâmetro médio dos glomérulos escolhidos aleatoriamente. A proporção de glicogênio nos túbulos proximais e distais foi determinada em 10 secções aleatórias, por animal na mesma lógica de contagem de pontos. Esses dados foram analisados através do software ImageJ (INS) (Guimarães-Ervilha *et al.*, 2021).

4.4 Análise estatística

A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para as comparações das variáveis entre os 4 grupos experimentais foi utilizada a análise de variância (ANOVA) *Two-Way*, seguida do *post-hoc* de Tukey. Os dados foram apresentados como média $\pm$ erro-padrão da média (EPM). Foi utilizado o programa estatístico Graph Pad Prism 8.0.2. O nível de significância adotado foi de 5%.

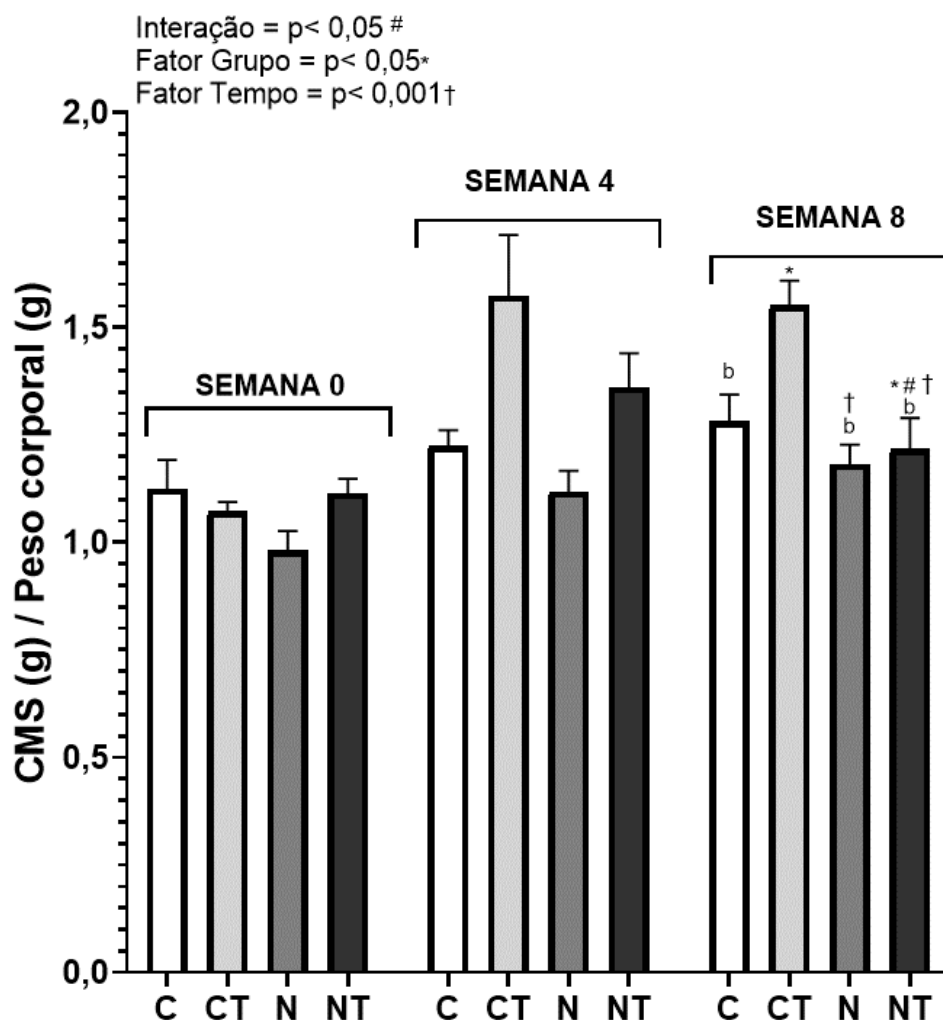
5 RESULTADOS

5.1 Desempenho físico

Os resultados dos testes de desempenho físico ao início e ao final do experimento estão ilustrados na Figura 7.

A comparação do desempenho físico ao início versus ao final do experimento, por ANOVA mista, considerando os fatores grupo e tempo, evidenciou aumento do desempenho físico ao longo do tempo ($p < 0,0001$), além de efeito de grupo ($p < 0,05$) e interação grupo $\times$ tempo ($p < 0,05$). As múltiplas comparações não mostraram diferenças nas semanas 0 e 4. Contudo, na semana 8, o grupo CT apresentou maior desempenho em comparação aos grupos C, N e NT ($p < 0,05$).

Figura 7. Efeitos do treinamento físico resistido e do decanoato de nandrolona sobre o desempenho físico ao início (0 semanas) e final do experimento (8 semanas).



Legenda: Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais / grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.2 Atividade de ATPases

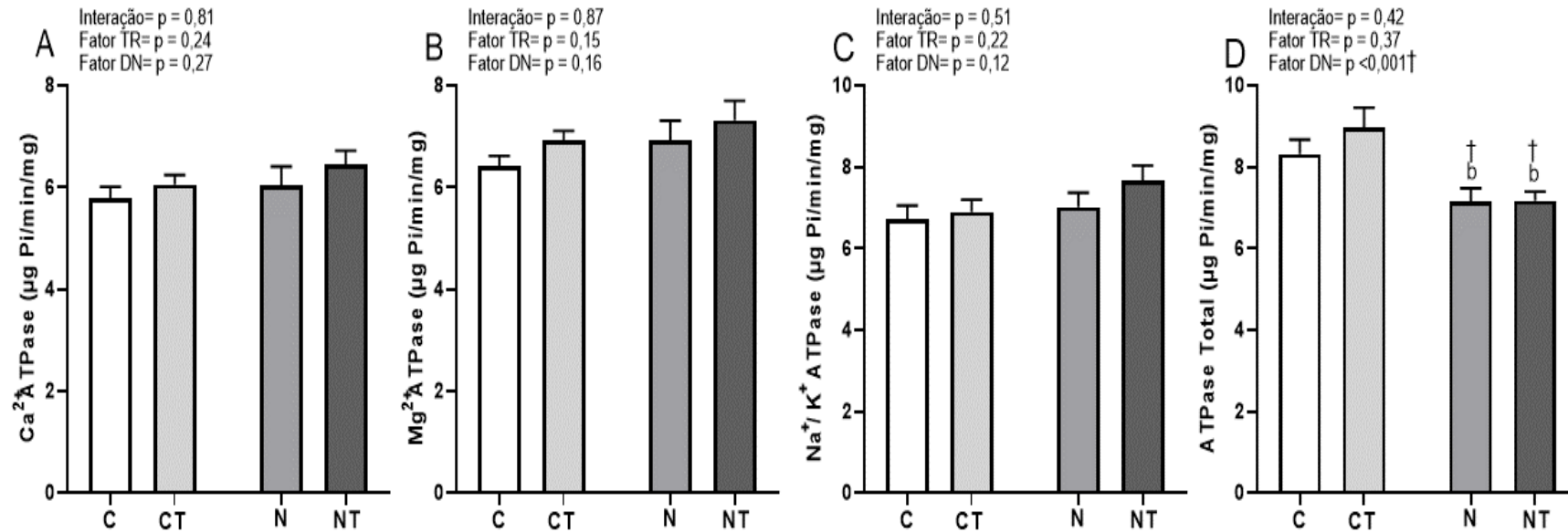
5.2.1 Atividade de ATPases no fígado

A atividade das ATPases no fígado está apresentada na Figura 8. Não foi constatada interação entre os fatores TR e DN, assim como não foram identificados efeitos significativos dos fatores TR e DN isoladamente à atividade da Ca^{2+} ATPase, Mg^{2+} ATPase e Na^+/K^+ ATPase (Figura 8-A, B, C respectivamente). As múltiplas

comparações também não evidenciaram diferenças significativas entre os animais dos grupos.

Por fim, na atividade total das ATPases (Figura 8-D), não foi observada interação entre os fatores TR e DN, tampouco efeito significativo do fator TR isoladamente ($p = 0,37$). Entretanto, o fator DN promoveu redução significativa da atividade total das ATPases ($p < 0,001$). Nas múltiplas comparações, os grupos N e NT, apresentaram menor atividade de ATPases em relação aos respectivos grupos C e CT, respectivamente ($p \leq 0,05$).

Figura 8. Atividade das ATPases no fígado



Legenda: Valores apresentados como média ± erro padrão da média x 10⁴ (n= 6 animais / grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a p ≤ 0,05 vs. C; ^b p ≤ 0,05 vs. CT; ^c p ≤ 0,05 vs. N; * p ≤ 0,05 fator treinamento, † p ≤ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.2.2 Atividade de ATPase nos rins

A atividade das ATPases no rim está apresentada na Figura 9. Não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,27$) quanto à atividade da Ca^{2+} ATPase (Figura 9-A). Entretanto, foram observados efeitos significativos dos fatores TR ($p < 0,05$) e DN ($p < 0,05$) isoladamente. As múltiplas comparações evidenciaram maior atividade de Ca^{2+} ATPase nos animais dos grupos CT e NT em relação aos do grupo C ($p \leq 0,05$).

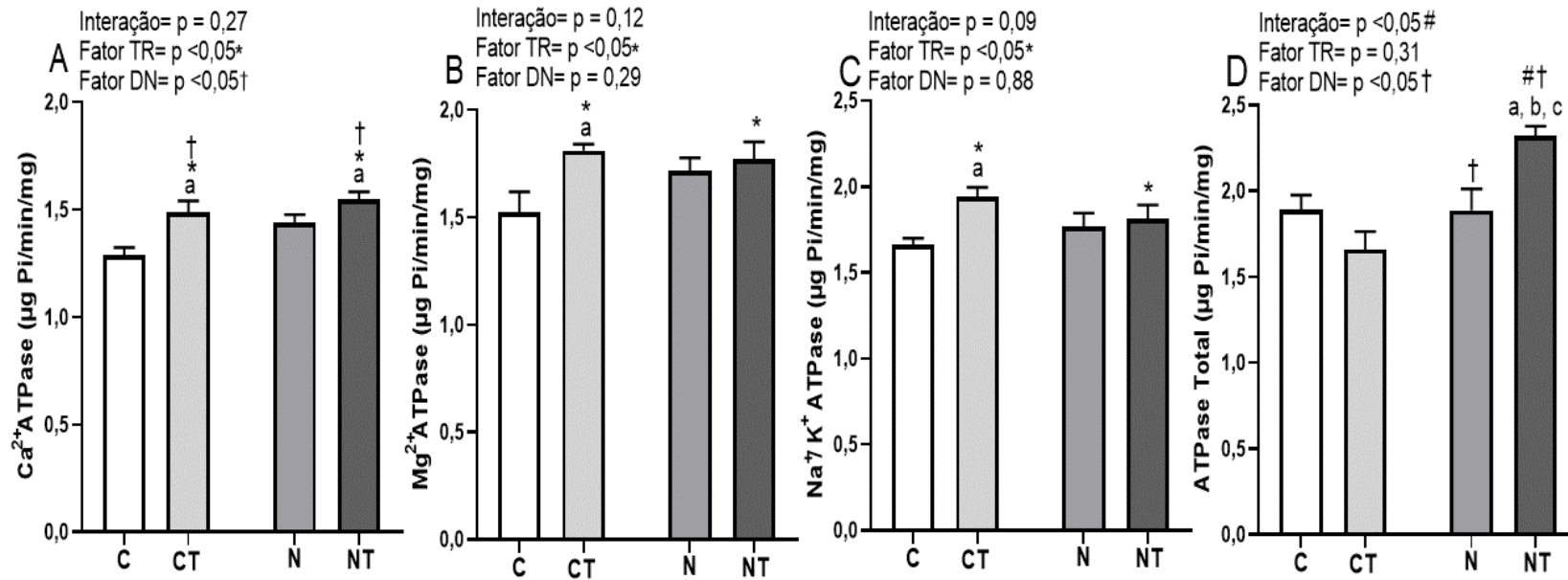
Não foi observada interação significativa entre TR e DN ($p = 0,12$) na atividade da Mg^{2+} ATPase (Figura 9-B). Houve efeito do fator TR aumentando a atividade de Mg^{2+} ATPase ($p < 0,05$), enquanto o fator DN não promoveu efeito significativo ($p = 0,29$). Nas múltiplas comparações, os animais do grupo CT apresentaram maior atividade de Mg^{2+} ATPase em relação aos do grupo C ($p \leq 0,05$).

Quanto à atividade da Na^+/K^+ ATPase (Figura 9-C), não foi constatada interação entre TR e DN ($p = 0,09$). Houve efeito do fator TR aumentando a atividade de Na^+/K^+ ATPase ($p < 0,05$), enquanto não foi observado efeito significativo do fator DN ($p = 0,88$). Nas múltiplas comparações, os animais do grupo CT apresentaram maior atividade de Na^+/K^+ ATPase em relação aos do grupo C ($p \leq 0,05$).

Por fim, na atividade total das ATPases (Figura 9-D), foi observada efeito na interação entre os fatores TR e DN ($p < 0,05$) e efeito do fator DN ($p < 0,05$), aumentando a atividade das ATPases Totais. As múltiplas comparações evidenciaram maior atividade de ATPases totais no grupo NT ($p \leq 0,05$). O fator TR isoladamente não apresentou efeito significativo ($p = 0,31$).

Em conjunto, os resultados demonstram que o TR aumentou a atividade das ATPases Ca^{2+} , Mg^{2+} e Na^+/K^+ ATPases, enquanto a análise da atividade total revelou maior atividade observada no grupo submetido à associação entre DN e TR.

9. Atividade das ATPases no rim



Legenda: Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média $\times 10^3$ ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; ^{*} $p \leq 0,05$ fator treinamento, [†] $p \leq 0,05$ fator nandrolona, [#] fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.3 Balanço redox

5.3.1 Balanço redox no fígado

O balanço redox hepático, avaliado a partir das atividades das enzimas antioxidantes e dos marcadores de dano oxidativo, está apresentado na Figura 10.

A capacidade antioxidante total, avaliada pelo FRAP (Figura 10-A), não apresentou interação entre TR e DN ($p = 0,76$), tampouco efeitos significativos dos fatores TR ($p = 0,17$) e DN ($p = 0,68$).

Na atividade da SOD (Figura 10-B), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,06$) nem efeito do fator TR isoladamente ($p = 0,39$). Entretanto, o fator DN diminuiu a atividade da SOD dos animais do grupo N e NT, sendo menor a atividade de SOD dos animais do grupo NT em relação ao grupo CT.

Na atividade da CAT (Figura 10-C), não houve interação entre TR e DN ($p = 0,45$), nem efeito significativo do fator TR ($p = 0,48$). Todavia, o fator DN diminuiu a atividade da CAT ($p < 0,05$) nos grupos N e NT.

A atividade da GST (Figura 10-D), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,85$). Entretanto, houve efeito tanto do fator TR ($p < 0,05$) quanto do fator DN ($p < 0,0001$) aumentando a atividade da enzima. As múltiplas comparações evidenciaram aumento da atividade de GST nos animais dos grupos N e NT em relação aos grupos C e do grupo NT em relação a C e CT.

Para NO (Figura 10-E), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,49$), nem efeito do fator DN ($p = 0,48$). Contudo, o fator TR aumentou a concentração de NO ($p < 0,05$). Nas múltiplas comparações, os animais dos grupos CT e NT apresentaram maiores concentrações de NO em relação aos animais do grupo C ($p \leq 0,05$).

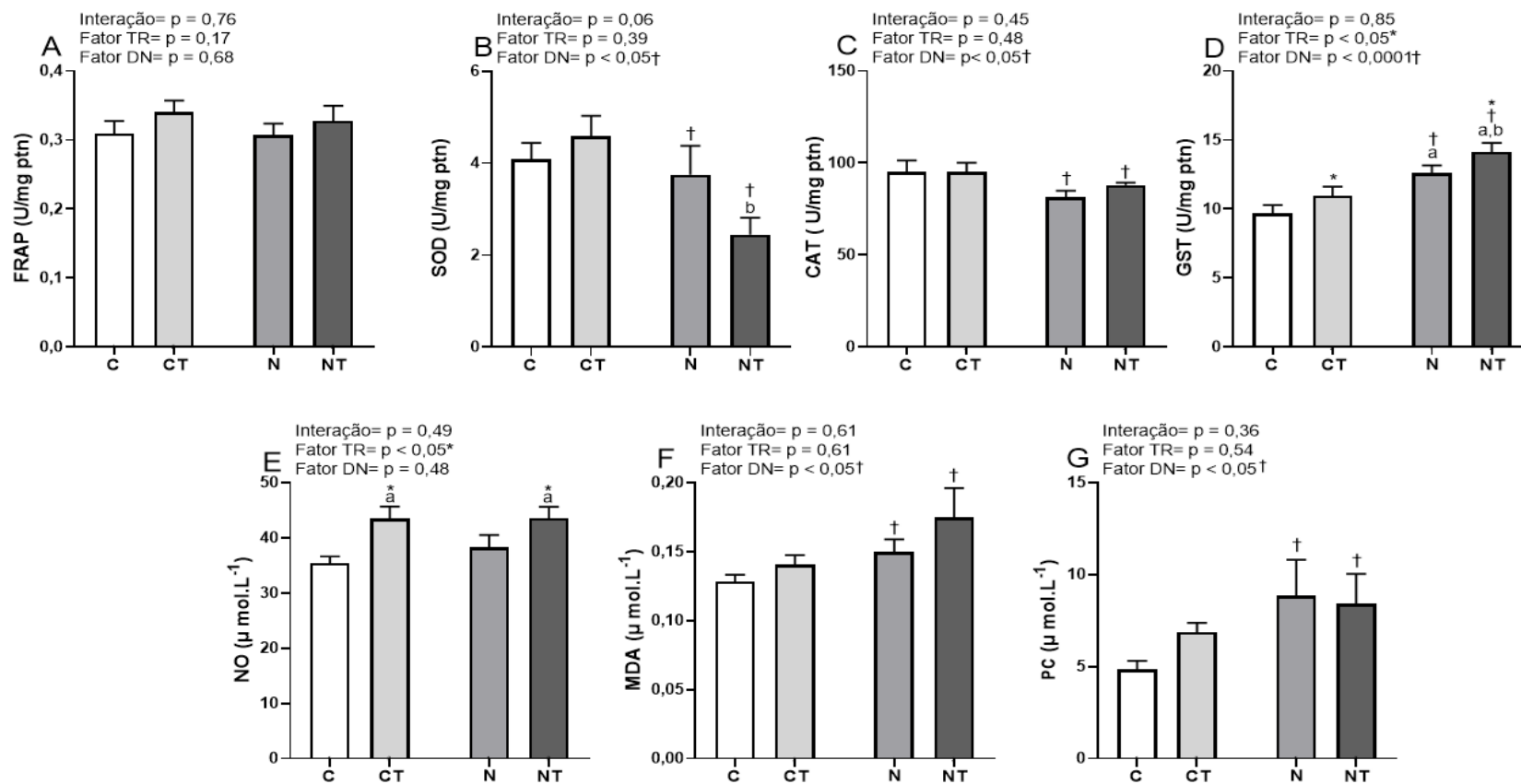
Para MDA (Figura 10-F) não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,61$), nem efeito do fator TR ($p = 0,61$). Entretanto, o fator DN aumentou a concentração de MDA ($p < 0,05$) nos animais dos grupos N e NT.

A concentração PC (Figura 10-G) não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,36$), nem efeito do fator TR ($p = 0,54$). Entretanto, o fator DN aumentou as concentrações de PC nos animais dos grupos N e NT ($p < 0,05$).

Em conjunto, os resultados do balanço redox hepático demonstram que a administração de DN esteve associada à redução da atividade das enzimas

antioxidantes SOD e CAT e ao aumento dos marcadores de dano oxidativo MDA e PC. A atividade da GST foi aumentada pelos fatores TR e DN, enquanto o TR também promoveu aumento da concentração de NO. A capacidade antioxidante total, avaliada pelo FRAP, não foi alterada pelos fatores experimentais. Esses achados indicam um perfil de desequilíbrio redox hepático associado à administração de DN, acompanhado por alterações na resposta antioxidante e por maior evidência de dano oxidativo.

Figura 10. Balanço redox hepático



Legenda: (A) Nível de poder antioxidante redutor férrico (FRAP); (B) Expressão de superóxido dismutase (SOD); (C) Expressão de catalase (CAT); (D) Expressão de GST; (E) Expressão de óxido nítrico (NO); (F) Expressão de malondialdeído (MDA); (G) Expressão de proteína carbonilada (PC). Valores apresentados como média ± erro padrão da média (n=6 animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a p ≤ 0,05 vs. C; ^b p ≤ 0,05 vs. CT; ^c p ≤ 0,05 vs. N; * p ≤ 0,05 fator treinamento, † p ≤ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.3.2 Balanço redox nos rins

O balanço redox renal, avaliado a partir das atividades das enzimas antioxidantes, da capacidade antioxidante total e dos marcadores de dano oxidativo, está apresentado na Figura 11.

A capacidade antioxidante total, avaliada pelo FRAP (Figura 11-A), não houve efeito do fator TR isoladamente ($p = 0,058$), o fator DN e a interação entre os fatores TR e DN diminuiu a capacidade FRAP ($p < 0,05$). As múltiplas comparações evidenciaram redução da capacidade antioxidante nos animais dos grupos CT, N e NT em relação aos do grupo C.

A atividade da SOD (Figura 11-B), não houve efeito da interação TR e DN ($p = 0,45$). Entretanto, o fator TR ($p < 0,05$) e DN ($p < 0,0001$) isoladamente aumentaram a atividade de SOD. As múltiplas comparações evidenciaram aumento da atividade de SOD nos animais do grupo CT, N e NT. O grupo N com maiores médias em comparação a C e os grupos N e NT em comparação aos do grupo C e CT.

Na atividade da CAT (Figura 11-C), não houve efeito na interação entre TR e DN ($p = 0,42$), nem efeito do fator TR ($p = 0,85$). Todavia, o fator DN reduziu da atividade de CAT ($p < 0,05$).

A atividade da GST (Figura 11-D), não houve efeito na interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,38$). Entretanto, tanto o fator TR ($p < 0,05$) quanto o fator DN ($p < 0,0001$) apresentaram efeitos isoladamente aumentando a atividade de GST. As múltiplas comparações evidenciaram o grupo N com maiores médias em comparação a C e os grupos N e NT em comparação aos do grupo C e CT.

Para o óxido nítrico (NO) (Figura 11-E), não houve efeito na interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,82$), nem efeito do fator TR ($p = 0,37$) isoladamente. Contudo, o fator DN aumentou a concentração de NO ($p < 0,05$). As múltiplas comparações evidenciaram o grupo N com maiores médias em comparação a CT.

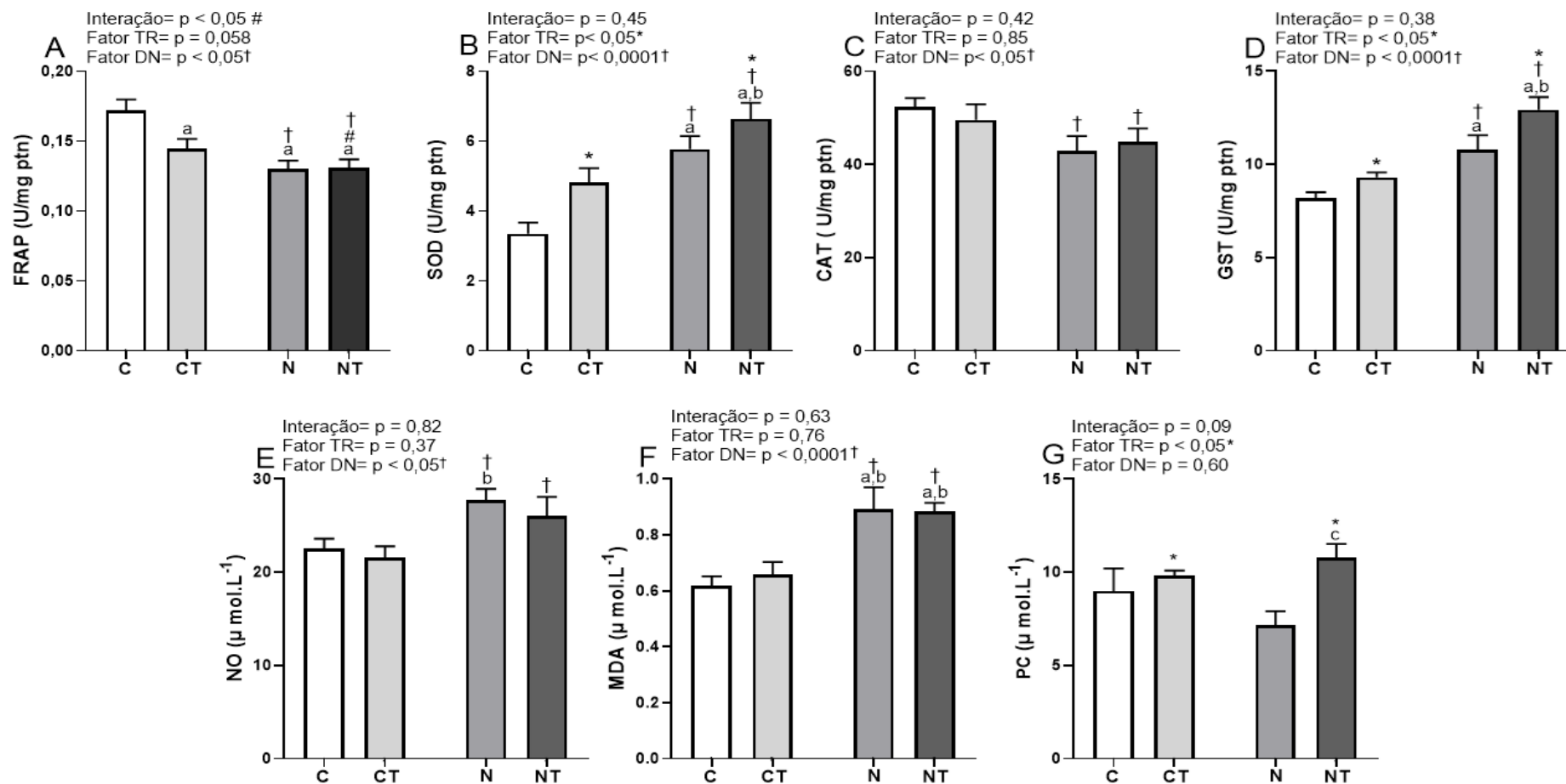
A concentração de MDA (Figura 11-F) não houve efeito na interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,63$), nem efeito do fator TR ($p = 0,76$). Entretanto, o fator DN aumentou a concentração de MDA ($p < 0,0001$). As múltiplas comparações evidenciaram os animais dos grupos N e NT obtiveram maiores médias em comparação aos animais dos grupos C e CT, respectivamente.

A concentração de PC (Figura 11-G) não houve efeito na interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,09$), nem efeito do fator DN ($p = 0,60$). Entretanto, o fator TR aumentou

a concentração de PC ($p < 0,05$). As múltiplas comparações evidenciaram que, o grupo NT obteve aumento significativo em relação ao grupo N.

Em conjunto, os resultados demonstram que a administração de DN promoveu alterações importantes no balanço redox renal, caracterizadas pela redução da atividade da CAT e da FRAP, acompanhadas por aumento das concentrações de MDA e NO. Por outro lado, a atividade da SOD e da GST foi aumentada pelos fatores TR e DN isoladamente, sugerindo uma resposta adaptativa das defesas antioxidantes. O TR também aumentou a concentração de PC.

Figura 11. Balanço redox renal



Legenda: (A) Nível de poder antioxidante redutor férrico (FRAP); (B) Expressão de superóxido dismutase (SOD); (C) Expressão de catalase (CAT); (D) Expressão de GST; (E) Expressão de óxido nítrico (NO); (F) Expressão de malondialdeído (MDA); (G) Expressão de proteína carbonilada (PC). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.4 Resposta inflamatória

A síntese dos resultados bioquímicos pode ser visualizada na tabela 1 (apêndice).

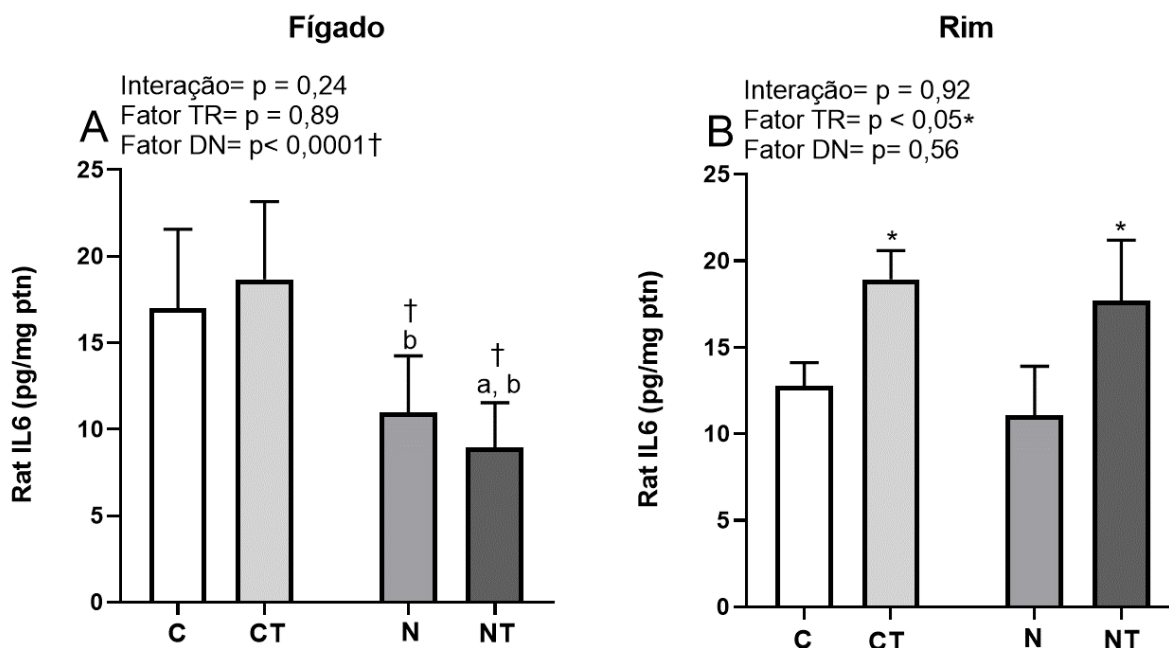
5.4.1 IL-6

A concentração de IL-6 no fígado e no rim está apresentada na Figura 12. No fígado (Figura 12-A), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,24$), nem efeito do fator TR isoladamente ($p = 0,89$). Entretanto, o fator DN diminuiu a concentração de IL-6 ($p < 0,0001$). As múltiplas comparações evidenciaram menores concentrações de IL-6 nos animais dos grupos N e NT, em relação aos animais dos grupos CT, C e CT, respectivamente ($p \leq 0,05$).

Nos rins (Figura 12-B), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,92$), nem efeito do fator DN ($p = 0,56$). Contudo, houve efeito do fator TR ($p < 0,05$) aumentando a concentração de IL-6 no parênquima renal.

Em conjunto, os resultados demonstram que o efeito sobre a IL-6 foi dependente do tecido, com redução da concentração dessa citocina no fígado pelo DN, enquanto foi observado aumento no rim pelo TR.

Figura 12. Concentração de IL-6 (pg/mg ptn) no fígado (A) e rim (B)



Legenda: Concentração de IL-6 (pg/mg/ptn) no fígado (A) e rim (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

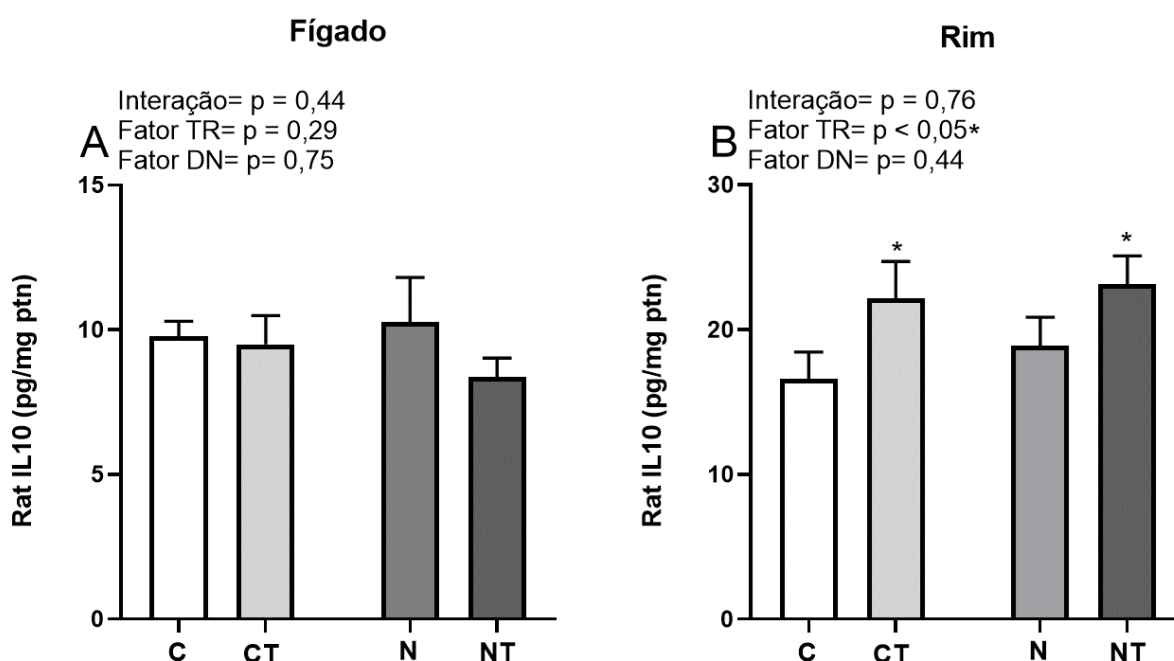
5.4.2 IL-10

A concentração de IL-10 no fígado e no rim está apresentada na Figura 13. No fígado (Figura 13-A), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,44$), nem efeito do fator TR ($p = 0,29$) ou DN ($p = 0,75$) sobre a concentração de IL-10.

No rim (Figura 13-B), igualmente não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,76$), nem efeito do fator DN ($p = 0,44$). Contudo, houve efeito do fator TR ($p < 0,05$) aumentando a concentração de IL-10 renal.

Em conjunto, os resultados demonstram que a concentração de IL-10 não foi significativamente alterada pela administração de DN ou pelo TR, no fígado. Quanto ao rim o TR aumentou a concentração, indicando uma possível modulação da resposta anti-inflamatória renal, independentemente da administração de DN.

Figura 13. Concentração de IL-10 (pg/mg ptn) no fígado (A) e rim (B)



Legenda: Concentração de IL-10 (pg/mg/ptn) no fígado (A) e rim (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

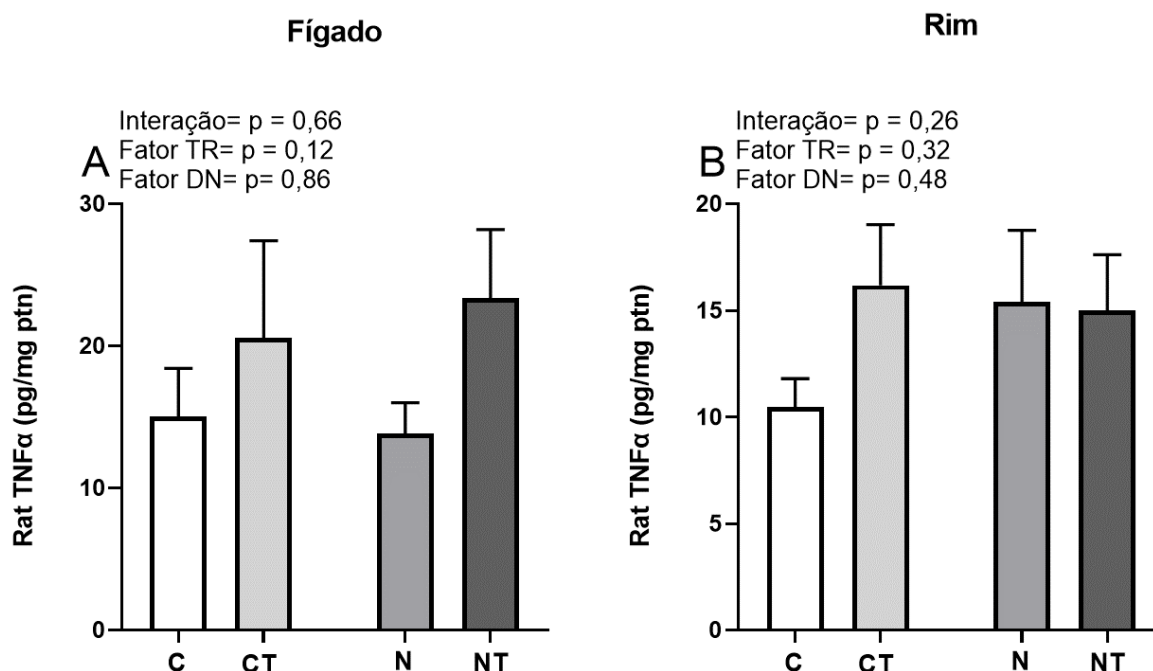
5.4.3 TNF- α

A concentração de (TNF- α) no fígado e no rim está apresentada na Figura 14. No fígado (Figura 14-A), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,66$), nem efeito do fator TR ($p = 0,12$) ou do fator DN ($p = 0,86$) sobre a concentração de TNF- α .

No rim (Figura 14-B), igualmente não houve interação entre TR e DN ($p = 0,26$), nem efeito do fator TR ($p = 0,32$) ou do fator DN ($p = 0,48$) sobre a concentração de TNF- α .

Em conjunto, os resultados demonstram que a concentração de TNF- α não foi significativamente modificada pela administração de DN ou pelo TR, tanto no fígado quanto no rim. Dessa forma, nas condições experimentais avaliadas, não foram observadas alterações significativas nesse marcador inflamatório nos órgãos analisados.

Figura 14. Concentração de TNF α (pg/mg ptn) no fígado (A) e rim (B)



Legenda: Concentração de TNF α (pg/mL) no fígado (A) e rim (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey. Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.5 Avaliação da Apoptose

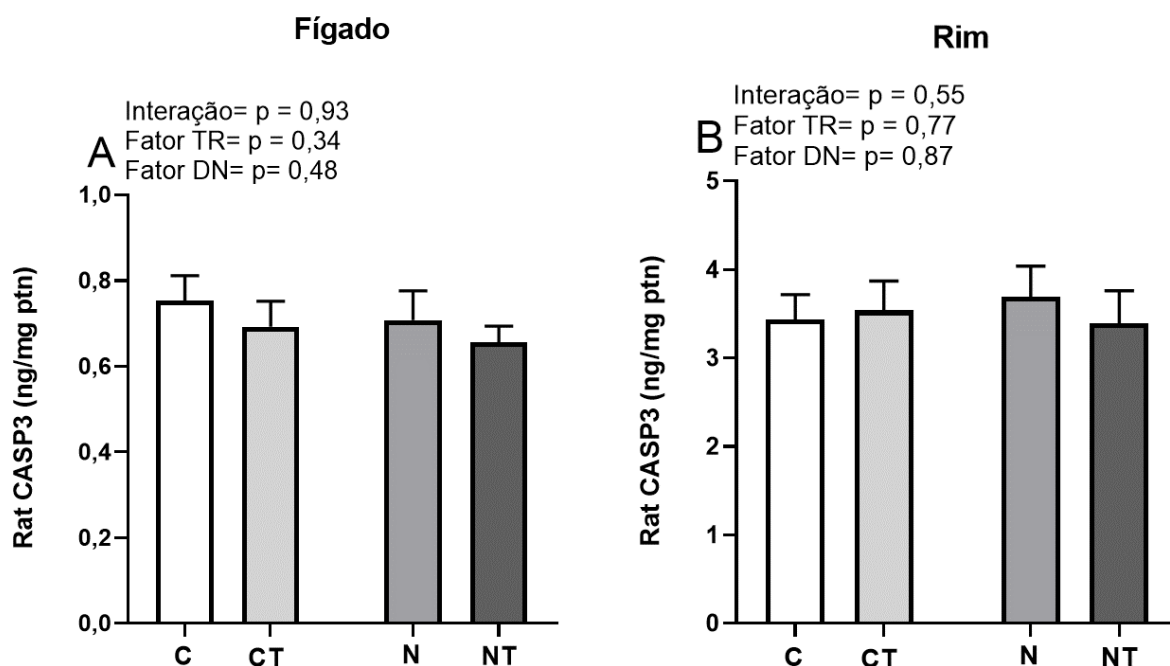
5.5.1 Caspase 3

A concentração de caspase-3 no fígado e no rim está apresentada na Figura 15. No fígado (Figura 15-A), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,93$), nem efeito do fator TR ($p = 0,34$) ou do fator DN ($p = 0,48$) sobre a concentração de caspase-3.

No rim (Figura 15-B), não houve interação entre TR e DN ($p = 0,55$), nem efeito do fator TR ($p = 0,77$) ou do fator DN ($p = 0,87$) sobre a concentração de caspase-3.

Em conjunto, os resultados demonstram que a administração de DN e o TR não promoveram alterações significativas na concentração de caspase-3, tanto no fígado quanto no rim, indicando ausência de efeito detectável dos fatores experimentais sobre esse marcador de apoptose nas condições avaliadas.

Figura 15. Concentração de Rat CASP3 (ng/mg ptn) no fígado (A) e rim (B)



Legenda: Concentração de Rat CASP3 (ng/mg/ptn) no fígado (A) e rim (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey. Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.6 Avaliação da Lesão Tecidual

Os marcadores de lesão tecidual estão descritos nos gráficos 16 A (fígado) e B (rins).

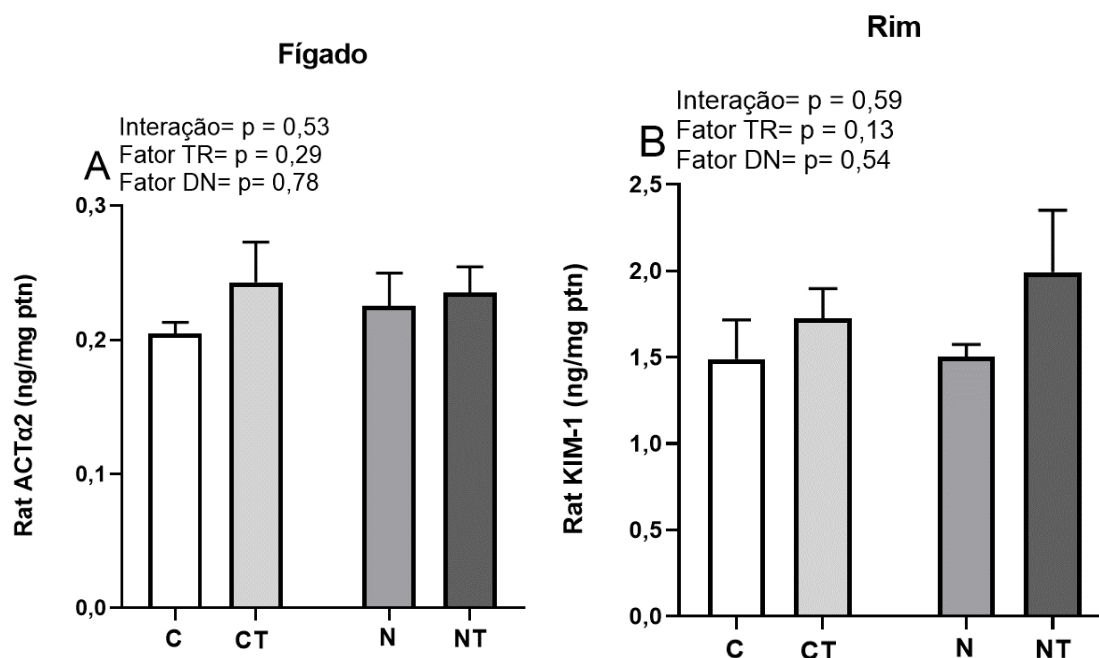
A concentração de ACT α 2 no fígado está apresentada na Figura 16-A. No fígado (Figura 16-A), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,53$), nem efeito do fator TR ($p = 0,29$) ou do fator DN ($p = 0,78$) sobre a concentração de ACT α 2.

As múltiplas comparações também não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos. Dessa forma, os resultados indicam que a administração de DN e o TR, isoladamente ou em combinação, não promoveram alterações significativas na concentração hepática de ACT α 2 nas condições experimentais avaliadas.

A concentração de KIM-1 nos rins está apresentada na Figura 16-B. Nos rins (Figura 16-B), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,59$), nem efeito do fator TR ($p = 0,13$) ou do fator DN ($p = 0,54$) sobre a concentração de KIM-1.

As múltiplas comparações também não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos. Dessa forma, os resultados indicam que a administração de DN e o TR, isoladamente ou em combinação, não promoveram alterações significativas na concentração renal de KIM-1 nas condições experimentais avaliadas.

Figura 16. Concentração de Rat ACT α 2 (ng/mg ptn) no fígado (A) e concentração de Rat KIM-1 (ng/mg ptn) nos rins (B)



Legenda: Concentração de Rat ACT α 2 (ng/mg/ptn) no fígado e Concentração de Rat KIM-1 (ng/mg/ptn) nos rins. Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey. Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.7 Histomorfometria

A síntese dos resultados histomorfométricos do fígado e do rim podem ser visualizados nas tabelas 2, 3 e 4 (apêndice).

5.7.1 Proporção volumétrica do fígado

A proporção volumétrica dos elementos do parênquima hepático está apresentada na figura 17 enquanto os componentes do parênquima hepático podem ser visualizados na figura 18. Na proporção dos hepatócitos (Figura 17-A) não houve efeito do fator TR ($p = 0,69$). Houve efeito da interação entre DN e TR ($p < 0,05$) e efeito do fator DN ($p < 0,001$) diminuindo a proporção de hepatócitos. As múltiplas comparações evidenciaram que os grupos CT e NT tiveram diminuição mais acentuada em relação ao grupo C, enquanto o grupo N maior diminuição em relação aos grupos C e CT.

Na proporção de capilares sinusóides (Figura 17-B), não houve efeito do fator TR ($p = 0,98$). Porém, houve interação entre DN e TR ($p < 0,05$) aumentando proporção de capilares sinusóides. Houve efeito do fator DN ($P < 0,05$) aumentando a proporção dos capilares sinusóides, principalmente no grupo N em relação ao grupo C.

Na proporção de vasos sanguíneos (Figura 17-C) não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,11$), nem efeito do fator TR ($p = 0,59$). Houve efeito do fator DN ($p < 0,0001$) aumentando a proporção de vasos sanguíneos. As múltiplas comparações evidenciaram que o grupo NT teve maior aumento quanto o grupo C e o grupo N aumento mais acentuado, quanto aos grupos C e CT.

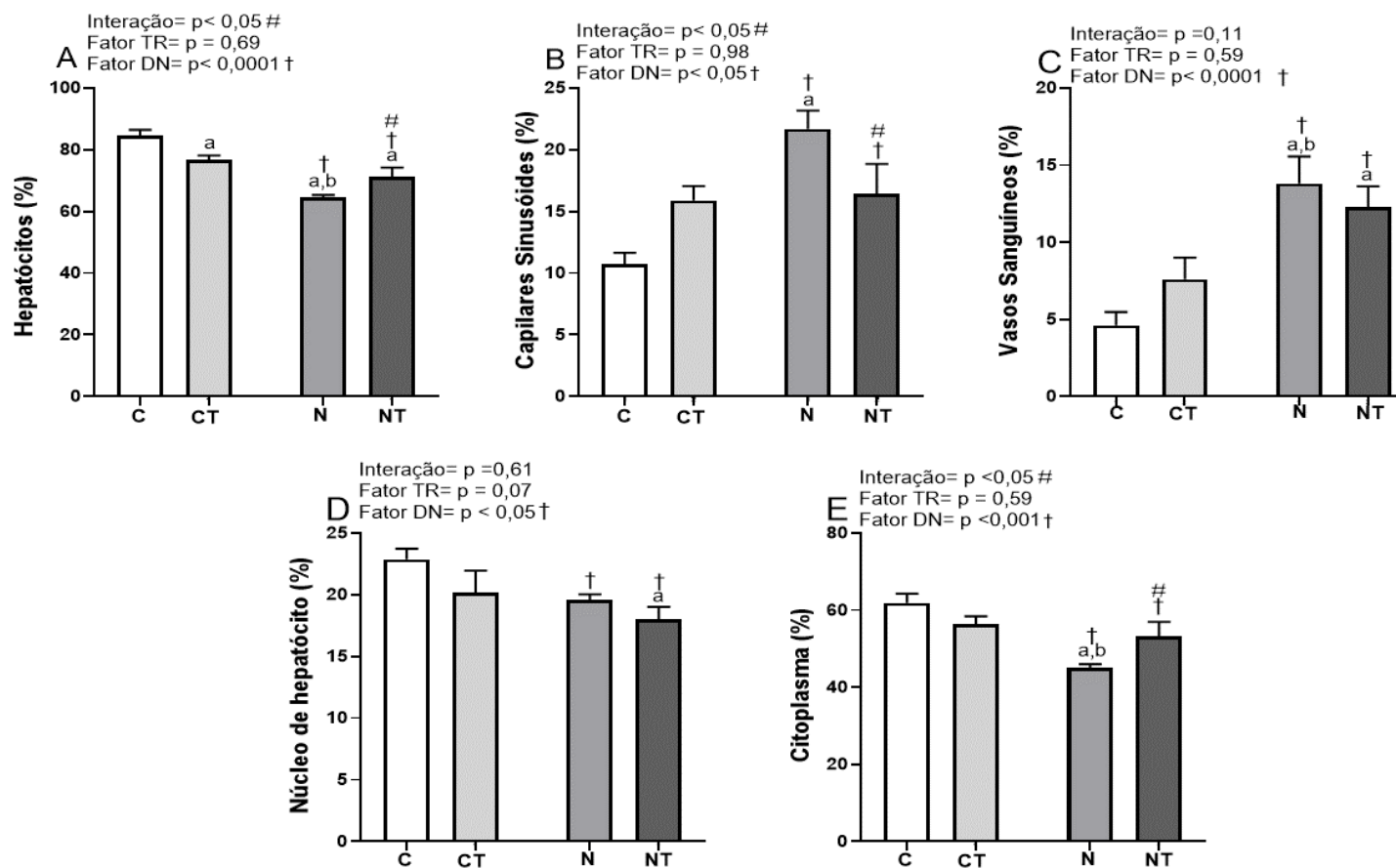
Para o núcleo dos hepatócitos (Figura 17-D), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,61$), nem efeito do fator TR ($p = 0,07$). Houve efeito do fator DN ($p < 0,05$) diminuindo a proporção dos núcleos dos hepatócitos. As múltiplas comparações evidenciaram que o grupo NT obteve maior diminuição em relação ao grupo C.

Na proporção de citoplasma dos hepatócitos (Figura 17- E), houve efeito da interação entre os fatores TR e DN ($p < 0,05$) e do fator DN ($p < 0,001$) diminuindo a proporção dos citoplasmas dos hepatócitos. As múltiplas comparações evidenciaram que o grupo N teve diminuição mais acentuada, em relação ao grupo C e CT.

Em conjunto, os resultados da coloração HE indicam que o DN promoveu alterações na composição volumétrica do fígado, caracterizadas principalmente pela redução da proporção de hepatócitos e do citoplasma, acompanhada por aumento das proporções de capilares sinusóides e vasos sanguíneos. O TR apresentou efeito

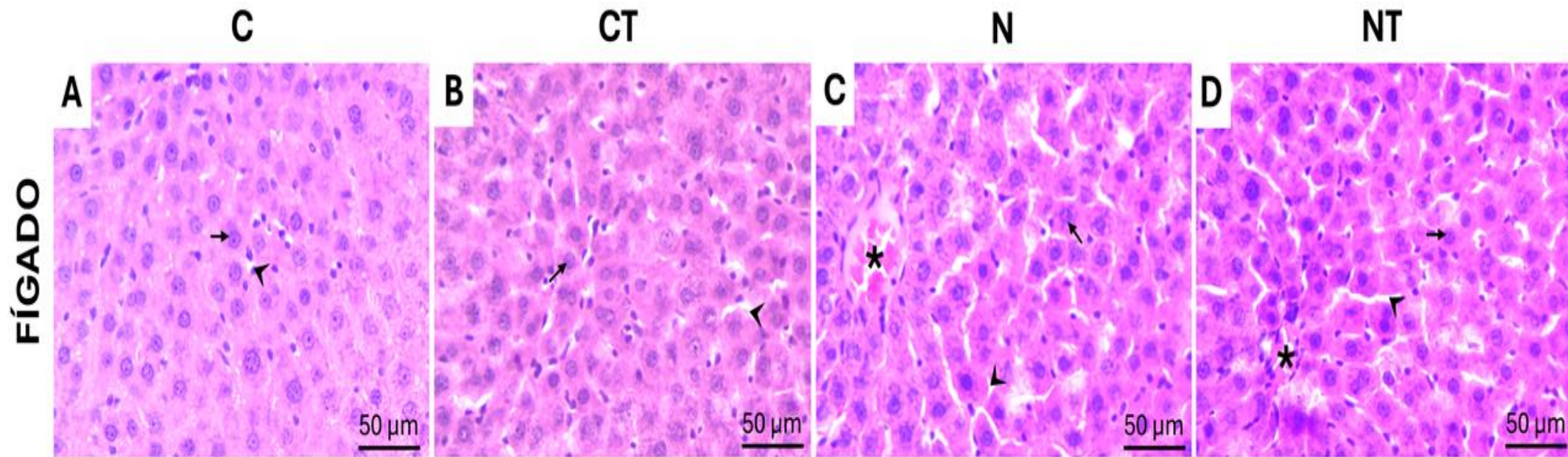
isolado limitado, mas sua interação com o DN foi significativa para hepatócitos, vasos, citoplasma e capilares sinusóides.

Figura 17. Proporção volumétrica (%) dos elementos teciduais do fígado



Legenda: Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 20226.

Figura 18. Componentes do parênquima hepático



Legenda: Fotomicrografias representativas do fígado corado por hematoxilina e eosina (HE). Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; no fígado, as setas finas (→) indicam hepatócitos, as cabeças de seta (▼) indicam os capilares sinusoides e os asteriscos (*) indicam vasos sanguíneos. A barra de escala corresponde a 50 µm em todos os painéis.

5.7.2 Proporção volumétrica dos rins

A proporção volumétrica dos elementos do parênquima renal está apresentada na figura 19 enquanto os componentes do parênquima renal podem ser visualizados na figura 20.

A proporção de glomérulos (Figura 19-A) não sofreu efeito da interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,50$) nem efeito do fator TR ($p = 0,30$). Contudo, sofreu efeito do fator DN ($p < 0,05$) diminuindo a proporção nos grupos N e NT.

A proporção de cápsulas de Bowman (19-B) não sofreu efeito da interação entre TR e DN ($p = 0,57$), nem efeito do fator TR ($p = 0,69$) ou efeito do fator DN ($p = 0,47$).

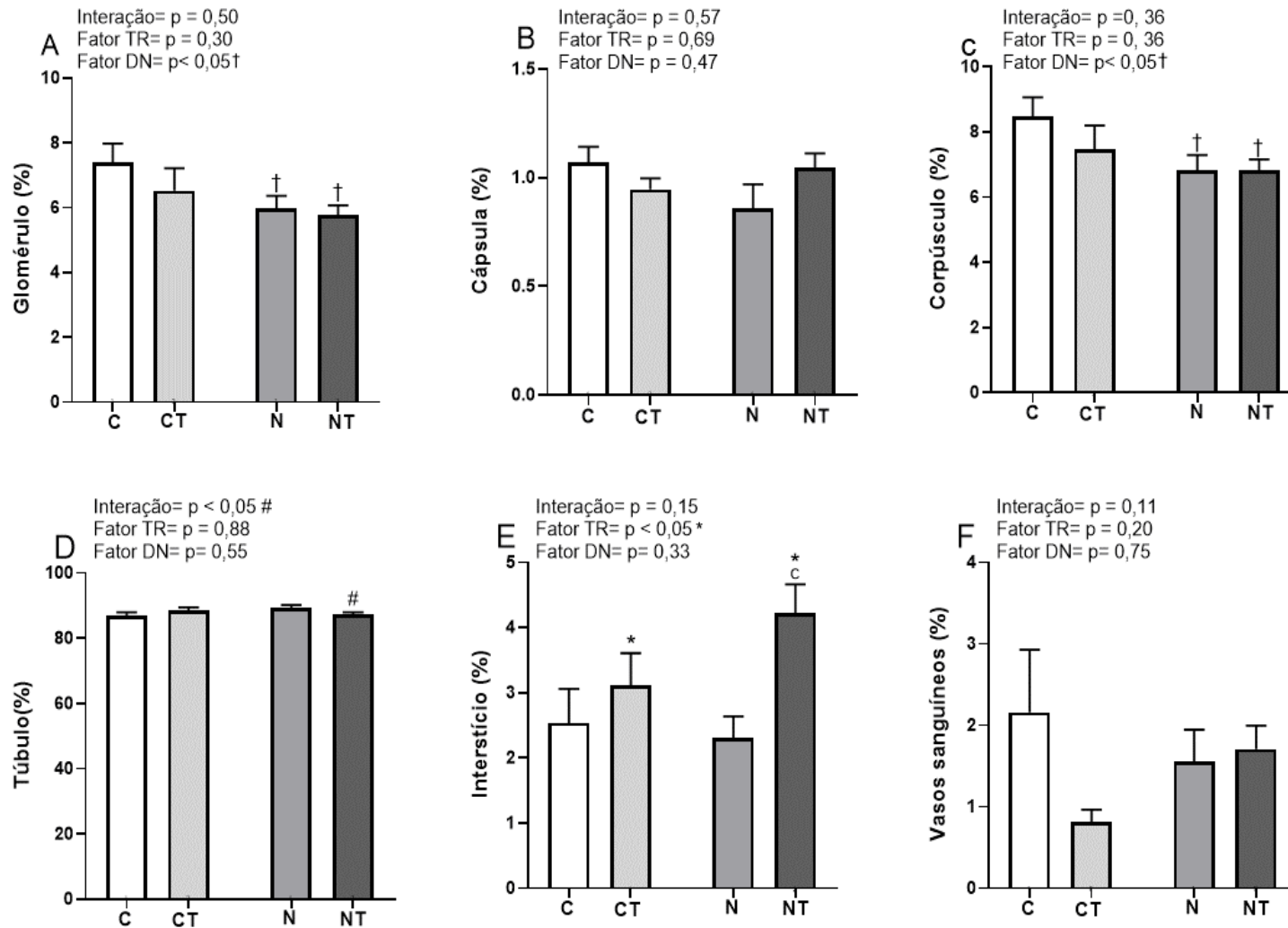
A proporção de corpúsculos renais (Figura 19-C), não sofreu efeito da interação entre TR e DN ($p = 0,36$), nem efeito do fator TR ($p = 0,36$). Contudo, o fator DN ($p < 0,05$) diminuiu a proporção de corpúsculos renais nos grupos N e NT.

A proporção de túbulos (Figura 19-D) apresentou efeito da interação entre TR e DN ($p < 0,05$) diminuindo a proporção. Não houve efeito isolado de TR ($p = 0,88$) nem de DN ($p = 0,55$).

A proporção de interstícios (19- E), não sofreu interação significativa entre os fatores ($p = 0,15$) nem efeito do DN ($p = 0,33$). O fator TR aumentou a proporção de interstícios ($p < 0,05$), principalmente no grupo NT em relação ao grupo N.

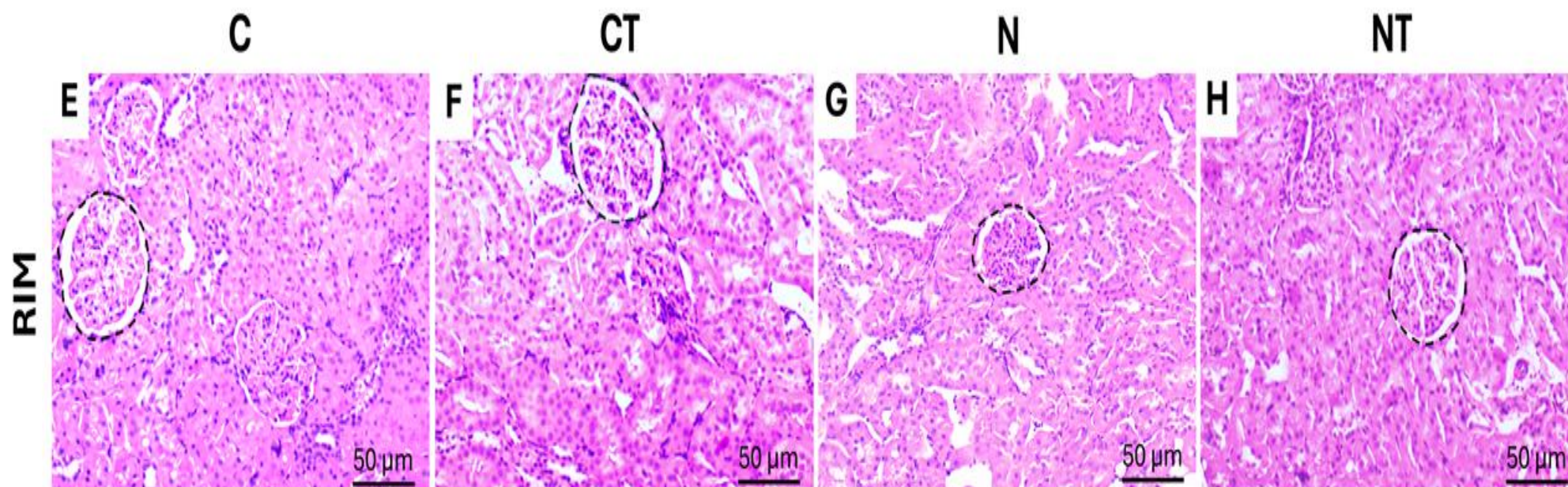
A proporção de vasos sanguíneos (19-F) não sofreu efeito da interação entre TR e DN ($p = 0,11$), nem efeito do fator TR ($p = 0,20$) ou efeito do fator DN ($p = 0,75$).

Figura 19. Proporção volumétrica dos elementos teciduais dos rins



Legenda: Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (n= 6 animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a p $\leq$ 0,05 vs. C; ^b p $\leq$ 0,05 vs. CT; ^c p $\leq$ 0,05 vs. N; p $\leq$ 0,05 vs. NT; * p $\leq$ 0,05 fator treinamento, † p $\leq$ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Figura 20. Componentes do parênquima renal



Legenda: Fotomicrografias representativas dos rins corados por hematoxilina e eosina (HE). Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido. No rim, os círculos tracejados delimitam os corpúsculos renais, constituídos pelo glomérulo e pela cápsula de Bowman. A barra de escala corresponde a 50 μm em todos os painéis.

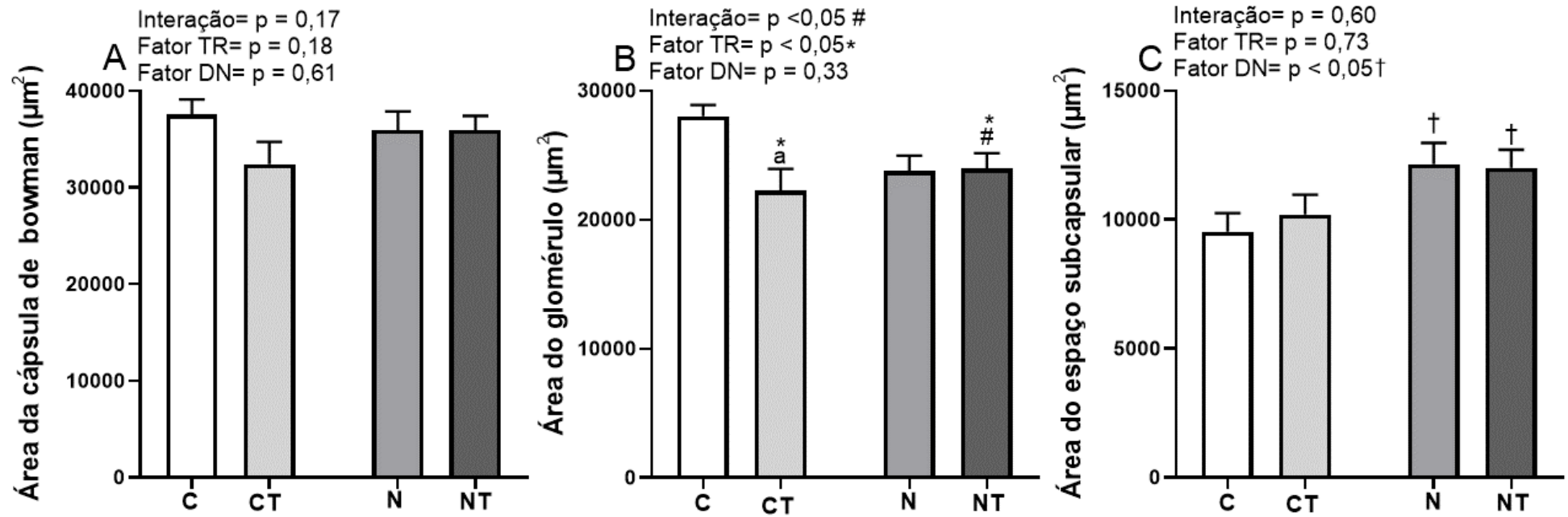
5.7.2.1 Áreas dos componentes renais

A proporção volumétrica dos elementos do parênquima hepático está apresentada na Figura 21. A área da cápsula de Bowman (Figura 21-A) não sofreu efeito da interação entre TR e DN ($p = 0,17$), nem efeito do fator TR ($p = 0,18$) ou efeito do fator DN ($p = 0,61$).

A área do glomérulo (Figura 21-B) sofreu efeito isolado do TR ($p < 0,05$) diminuindo a área glomerular em relação ao grupo C. Além disso, houve efeito da interação entre os fatores DN e TR ($p < 0,05$) aumentando a área, mostrando um possível efeito compensatório do TR. Não houve efeito isolado do DN ($p = 0,33$).

A área do espaço subcapsular (Figura 21- C) não sofreu efeito da interação entre TR e DN ($p = 0,60$), nem efeito do fator TR ($p = 0,73$). Contudo, o fator DN aumentou a área do espaço subcapsular nos grupos N e NT.

Figura 21. Área dos componentes renais



Legenda: Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

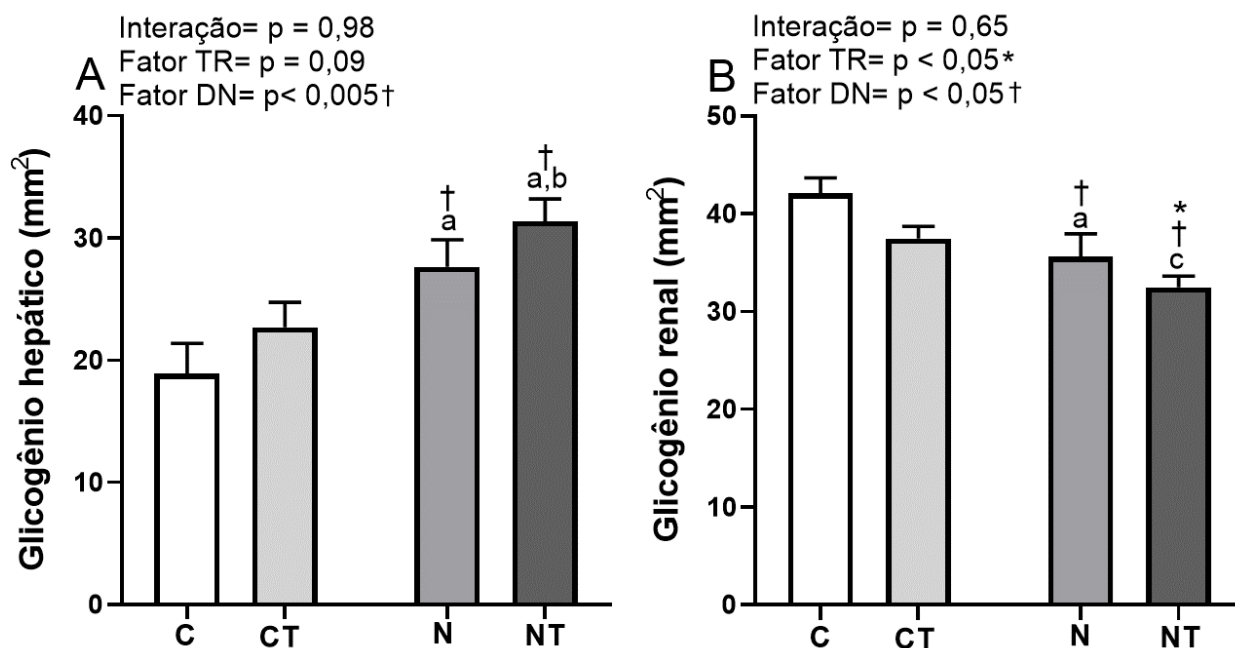
5.7.3 Conteúdo de glicogênio

Os dados de glicogênio e colágeno hepático e renal estão demonstrados na figura 22 e 23.

Na quantificação do glicogênio hepático (Figura 22-A), não houve interação entre DN e TR ($p = 0,98$) ou efeito isolado do TR ($p = 0,09$). Entretanto, houve efeito significativo do DN ($p = 0,0006$), com aumento do conteúdo de glicogênio nos animais tratados com DN. Os grupos N (Figura 23-C) aumento do conteúdo de glicogênio significativo em relação ao grupo C e NT (Figura 23-D) tiveram aumento do conteúdo de glicogênio significativo em relação ao grupo C e CT.

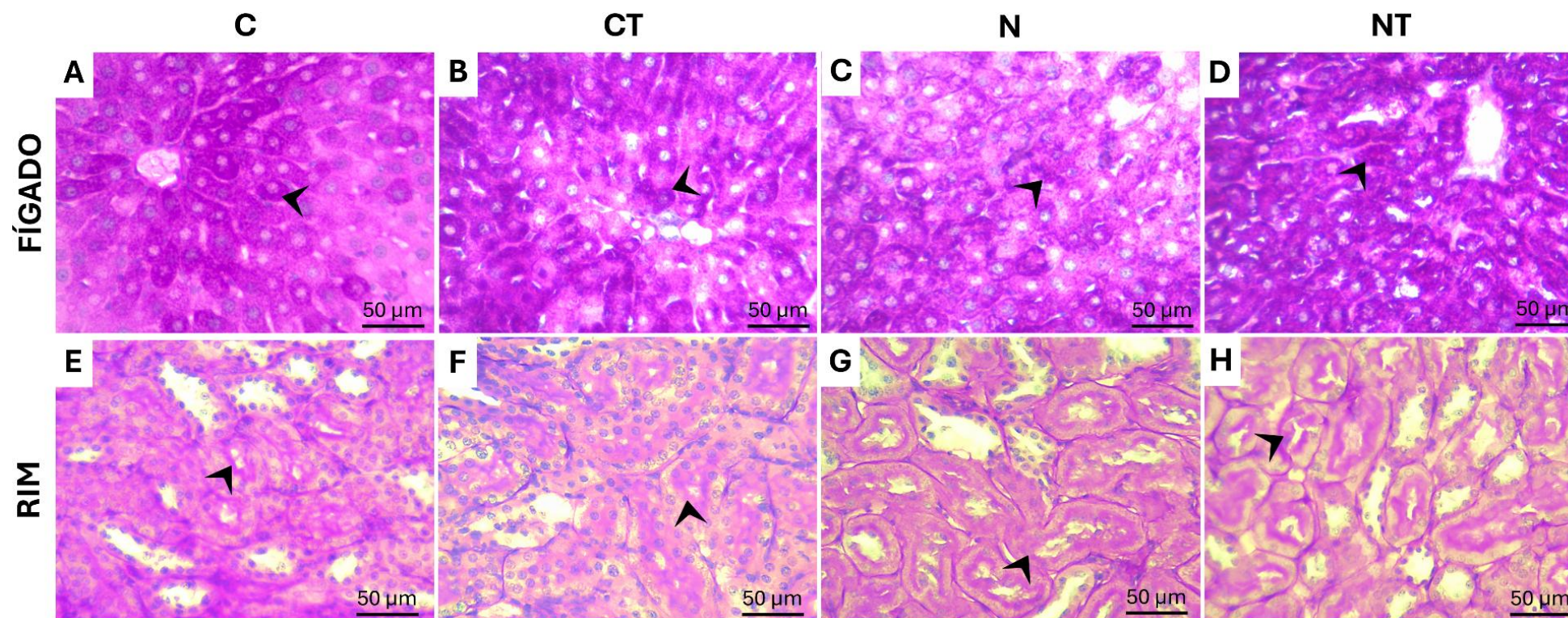
Nos rins (Figura 23-B), não houve interação entre DN e TR ($p = 0,65$). Entretanto, houve efeito tanto do TR ($p < 0,05$) quanto do DN ($p < 0,05$) reduzindo o conteúdo de glicogênio renal. O grupo N (Figura 23-G) teve redução quanto ao grupo C e o grupo NT (Figura 23-H) apresentou redução quanto ao grupo N.

Figura 22. Conteúdo de glicogênio hepático e renal (mm²)



Legenda: Glicogênio hepático (A) e Glicogênio renal (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, [†] $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Figura 23. Áreas com concentração de glicogênio hepático e renal (mm²)



Legenda: Fotomicrografias representativas do fígado corado por PAS. Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; as cabeças de seta (▼) indicam regiões com maior intensidade de marcação compatível com a presença de glicogênio. A barra de escala corresponde a 50 µm em todos os painéis.

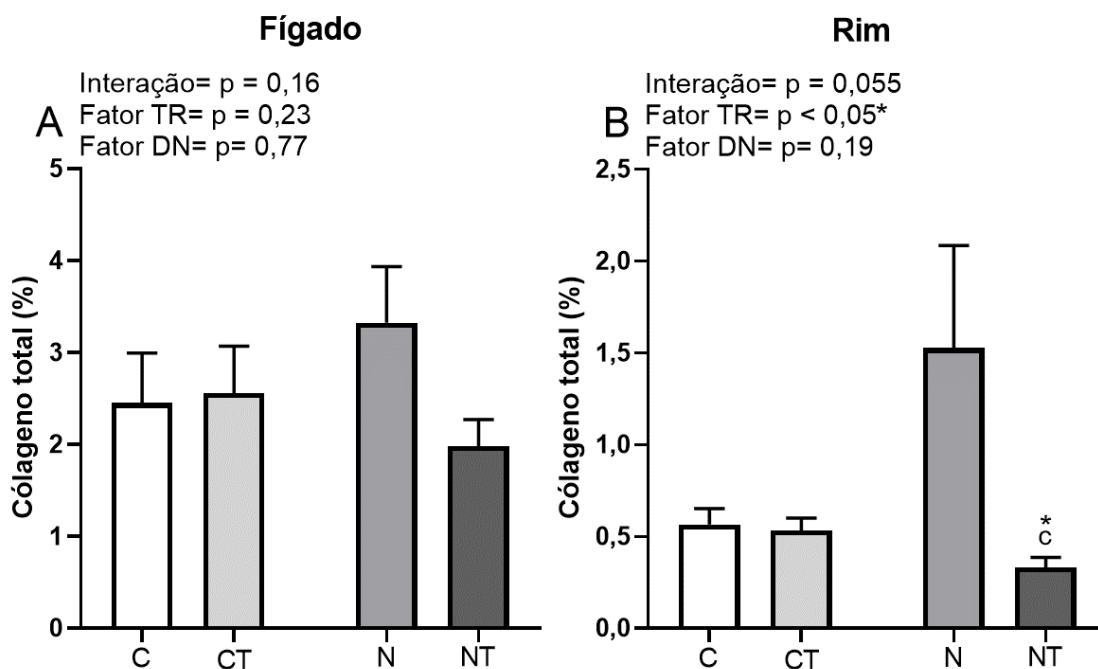
5.7.4 Colágeno total

A quantificação de colágeno total no fígado e no rim está apresentada na figura 24. No fígado (Figura 24-A), não houve interação entre os fatores TR e DN ($p = 0,16$), nem efeito do fator TR ($p = 0,23$) ou do fator DN ($p = 0,77$).

No rim (Figura 24-B), não houve interação entre TR e DN ($p = 0,055$), nem efeito ou do fator DN ($p = 0,19$). Contudo, houve efeito isolado do fator TR reduzindo o colágeno total no grupo NT ($p < 0,05$).

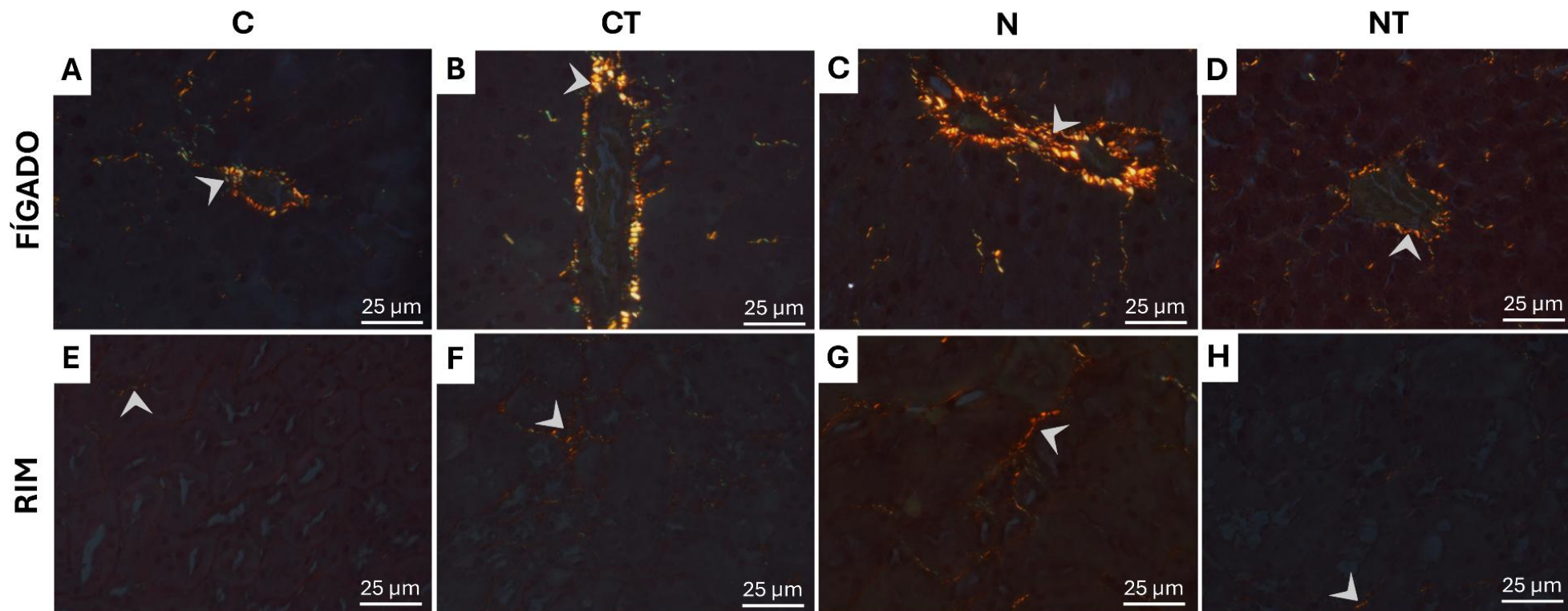
A figura 25 apresenta regiões com colágeno em ambos os parênquimas, sem diferenças significativas entre os grupos.

Figura 24. Colágeno total (%) hepático (A) e renal (B)



Legenda: Colágeno total (%) hepático (A) e renal (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Figura 25. Fotomicrografias representativas do fígado e dos rins por coloração Picrosirius Red



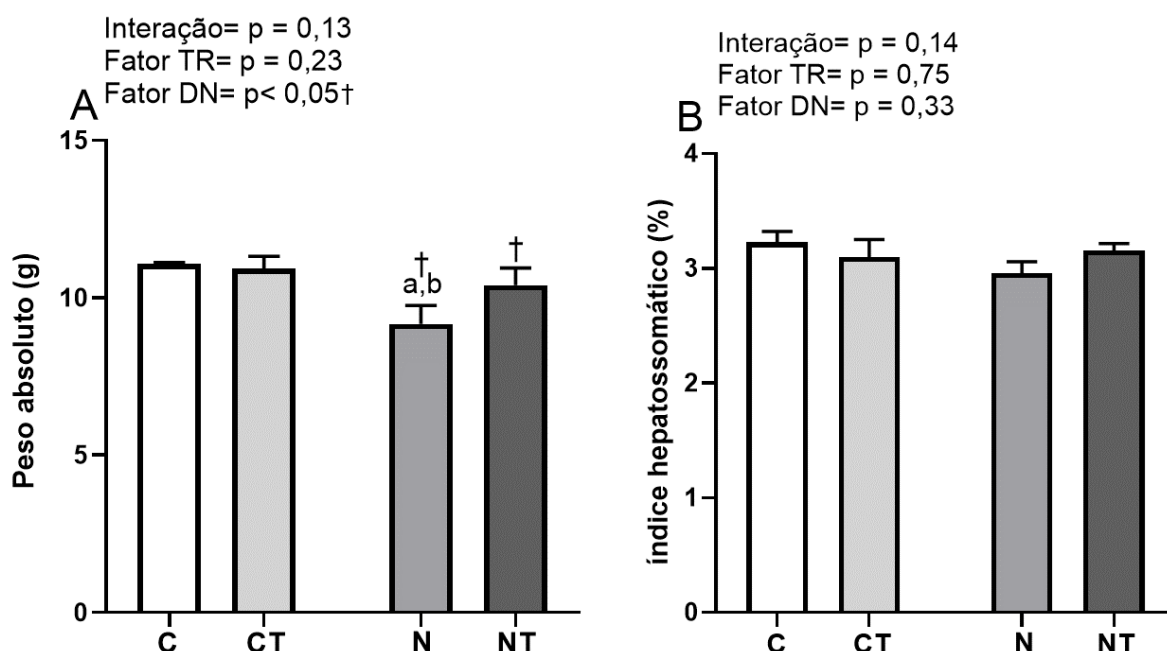
Legenda: Fotomicrografias representativas do fígado e dos rins submetidas à coloração por Picrosirius Red e analisadas sob luz polarizada para visualização das fibras colágenas. Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; As cabeças de seta brancas (►) indicam regiões compatíveis com fibras colágenas, evidenciadas pela coloração em tons alaranjados, amarelos e esverdeados sob luz polarizada. A intensidade e a distribuição das cores podem ser comparadas entre os grupos experimentais. A barra de escala corresponde a 25 µm em todos os painéis.

5.7.5 Peso do fígado

Os dados de peso do fígado estão descritos na figura 26. O peso absoluto do fígado (26- A) não sofreu efeito do fator interação entre DN e TR ($p = 0,13$) nem efeito do fator TR ($p = 0,23$). O fator DN ($p < 0,05$) diminuiu o peso absoluto do fígado, onde o grupo N apresentou menor peso em relação aos grupos C e CT.

O índice hepatossomático (26-B) não sofreu efeito fator interação entre DN e TR ($P = 0,14$), do fator TR ($p = 0,75$) ou do DN ($p = 0,33$).

Figura 26. Peso absoluto (g) (A) e índice hepatossomático (%) (B)



Legenda: Peso absoluto (g) (A) e índice hepatossomático (g) (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média ($n = 6$ animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a $p \leq 0,05$ vs. C; ^b $p \leq 0,05$ vs. CT; ^c $p \leq 0,05$ vs. N; * $p \leq 0,05$ fator treinamento, † $p \leq 0,05$ fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

5.7.6 Peso dos rins

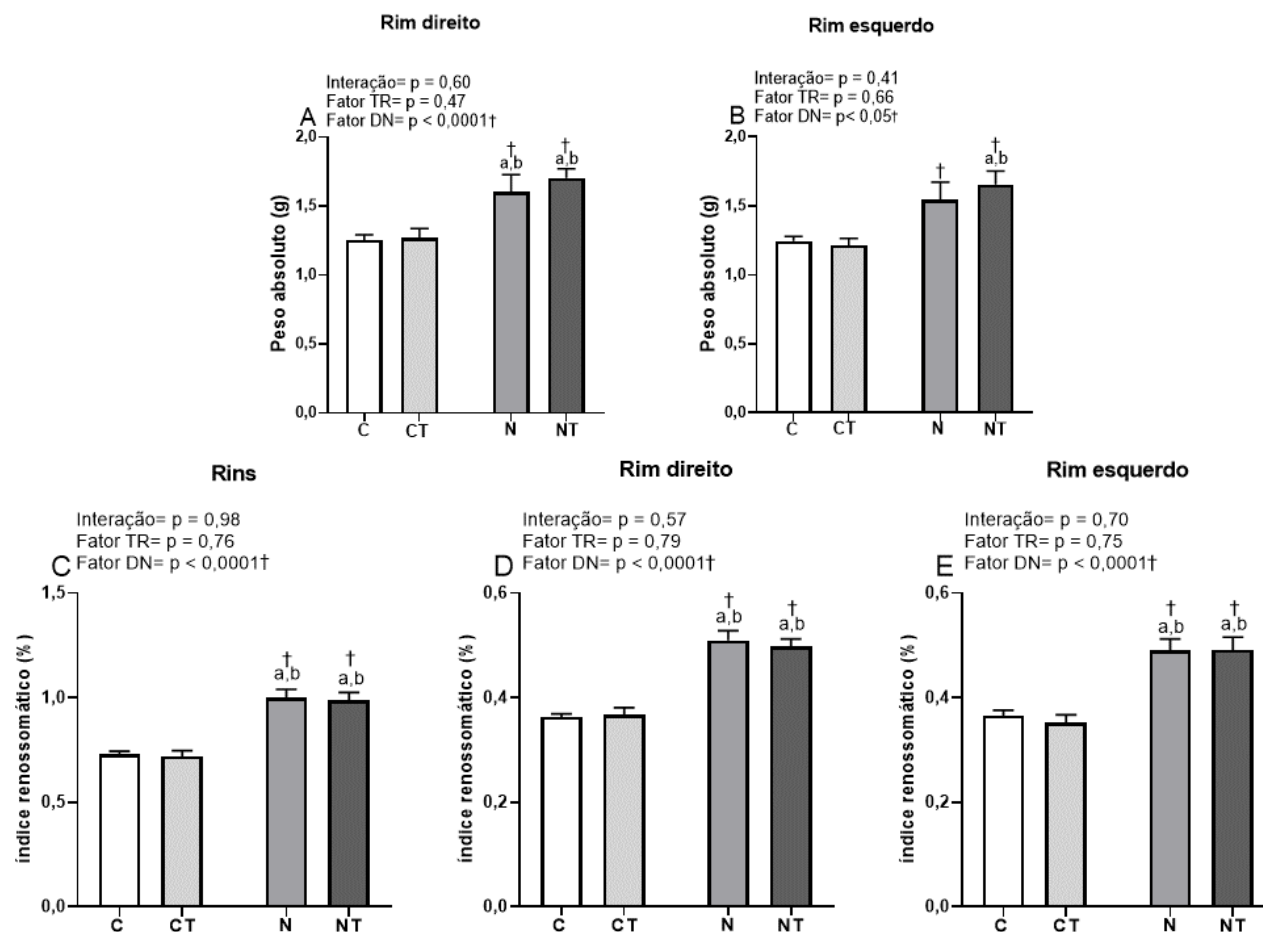
Os dados de peso dos rins estão descritos na figura 27. O peso absoluto do rim esquerdo (Figura 27-A) não sofreu efeito do fator interação entre DN e TR ($p = 0,41$) nem efeito do fator TR ($p = 0,66$). O fator DN ($p < 0,05$) aumentou o peso onde o grupo NT apresentou maior peso em relação aos grupos C e CT. Já o rim direito (Figura 27-B), também não sofreu efeito do fator interação entre DN e TR ($p = 0,60$) nem efeito do fator TR ($p = 0,47$). O fator DN ($p < 0,0001$) aumentou o peso, onde o grupo NT e N apresentaram maior peso em relação aos grupos C e CT.

O índice renossomático dos rins totais (27-C) não sofreu efeito do fator interação entre DN e TR ($p = 0,98$) nem efeito do fator TR ($p = 0,76$). O fator DN ($p < 0,0001$) aumentou o índice renossomático dos dois rins, onde o grupo NT e N apresentaram maior peso em relação aos grupos C e CT.

O índice renossomático do rim direito (27-D) não sofreu efeito do fator interação entre DN e TR ($p = 0,98$) nem efeito do fator TR ($p = 0,76$). O fator DN ($p < 0,0001$) aumentou o índice renossomático dos dois rins, onde o grupo NT e N apresentaram maior peso em relação aos grupos C e CT.

O índice renossomático do rim esquerdo (27-E) não sofreu efeito do fator interação entre DN e TR ($p = 0,70$) nem efeito do fator TR ($p = 0,75$). O fator DN ($p < 0,0001$) aumentou o índice renossomático dos dois rins, onde o grupo NT e N apresentaram maior peso em relação aos grupos C e CT.

Figura 27. Peso dos rins absoluto (A e B) e índice renossomático (C,D e E)

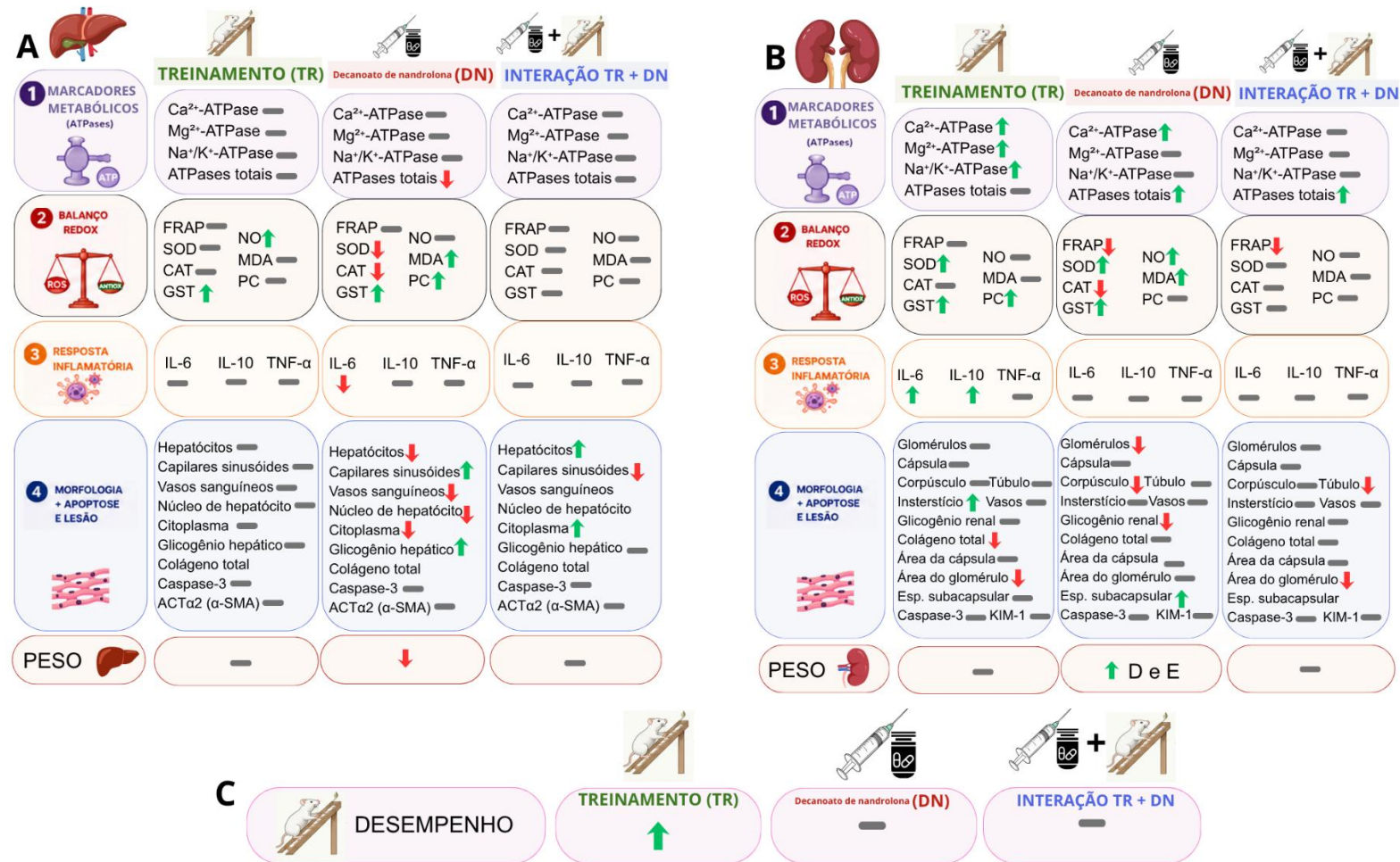


Legenda: Peso do rim esquerdo (g) (A) e peso do rim direito (g) (B). Valores apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (n= 6 animais/grupo). ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^a p $\leq$ 0,05 vs. C; ^b p $\leq$ 0,05 vs. CT; ^c p $\leq$ 0,05 vs. N; p $\leq$ 0,05 vs. NT; * p $\leq$ 0,05 fator treinamento, † p $\leq$ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026

5.7.7 Síntese dos achados

A Figura 28 sintetiza, de forma esquemática, os achados desse estudo.

Figura 28. Síntese dos achados do protocolo desse estudo sob o fígado (A), os rins (B) e desempenho físico (C)



Legenda: Síntese dos achados da pesquisa. Fígado (A) rins (B) desempenho físico (C). Efeitos: Setas Verdes: Aumento; Setas Vermelhas: Diminuição; Travessão: Não houve efeito. Figura elaborada e editada utilizando a plataforma Canva (Canva Pty Ltd., 2026), com apoio do ChatGPT (OpenAI, 2026). Fonte: dados da pesquisa, 2026.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo destaca-se por seu caráter inovador ao avaliar, de maneira simultânea e integrativa, as respostas do fígado e rim, órgãos vitais essenciais para a homeostase metabólica, diante da sobrecarga imposta pela administração de DN e pelo exercício. De forma abrangente, os resultados (Figura 28) demonstram que a administração de DN promoveu alterações no equilíbrio redox, caracterizadas por alterações em marcadores de dano oxidativo e na atividade do sistema antioxidante, além de desencadear alterações morfológicas em ambos os tecidos. Em contrapartida, a intervenção física não foi capaz de reverter integralmente as alterações oxidativas e o remodelamento morfológico associados à administração do anabolizante.

6.1 Desempenho físico

O protocolo de TR promoveu aumento significativo do desempenho físico entre as semanas 0 e 8 é compatível com adaptação ao protocolo de treinamento. A melhora observada no CT pode estar relacionada às adaptações neurais características das fases iniciais do treinamento resistido, incluindo maior recrutamento e sincronização das unidades motoras, que contribuem para o aumento da capacidade de produção de força (Aagaard *et al.*, 2002).

Em contrapartida, a ausência dessa progressão no grupo NT sugere que a associação com DN esteve relacionada a menor progressão do desempenho observada no grupo NT. Esse resultado difere de estudos que observaram aumento do desempenho com a associação entre DN e treinamento resistido, possivelmente em razão das diferenças entre os protocolos experimentais, particularmente quanto à duração e à dose acumulada de DN (Lima *et al.* 2015; Nascimento *et al.*, 2016).

A partir dessa comparação, destaca-se uma importante diferença metodológica em relação ao presente estudo. Nos trabalhos anteriormente mencionados, a dose total acumulada de DN variou entre 60 e 80 mg/kg por animal, administrada ao longo de quatro a seis semanas. Em contrapartida, no presente estudo, os animais receberam uma dose total acumulada de 160 mg/kg de DN, correspondente à administração semanal de 20 mg/kg durante oito semanas. Essa diferença na dosagem total pode gerar diferentes respostas aos órgãos metabólicos que são essenciais não apenas para o metabolismo da droga, mas também para a manutenção do desempenho físico. A manutenção do desempenho físico depende da

adequada integração entre diferentes sistemas fisiológicos, destacando-se a participação do fígado e dos rins na manutenção da homeostase durante o exercício. O fígado exerce papel fundamental na regulação do metabolismo energético, especialmente por meio da glicogenólise e da gliconeogênese, contribuindo para a manutenção da glicemia e para o fornecimento de substratos energéticos aos músculos durante o exercício (Trefts *et al.*, 2015; Gonzalez *et al.*, 2016). Paralelamente, os rins participam da manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base, processos essenciais para preservar a homeostase do organismo diante das alterações provocadas pelo exercício físico (Suzuki, 2015). Dessa forma, alterações na função desses órgãos podem comprometer mecanismos homeostáticos necessários à adequada resposta ao exercício e, conseqüentemente, influenciar a capacidade de manutenção do desempenho físico.

6.2 Atividade de ATPases no fígado

O cenário de toxicidade induzido pela administração de DN reflete-se de maneira direta na disfunção hepática, alterando a dinâmica energética celular. Os resultados demonstram que não foram observadas diferenças estatísticas nas atividades das ATPases específicas Ca^{2+} , Mg^{2+} e Na^+/K^+ entre os grupos experimentais. Em contraposição, a queda na atividade da ATPase total global aponta um comprometimento na capacidade hidrolítica global de ATP e na eficiência metabólica do parênquima hepático, indicando um desgaste generalizado na capacidade de processamento de energia no fígado (Abam *et al.*, 2021). Porém, conforme os resultados mostraram, o DN comprometeu a eficiência energética global do fígado de forma difusa, sem causar uma falha pontual e isolada nas ATPases específicas.

Esse comprometimento na bioenergética celular é corroborado pelos achados de Salem e Alnahdi (2019), que avaliaram parâmetros hepáticos, renais e de estresse oxidativo em animais submetidos a diferentes dosagens de DN, identificando dano citolítico e disfunção mitocondrial associados a doses elevadas. Os autores quantificaram comprometimento funcional de origem mitocondrial que evidencia alterações estruturais nas organelas produtoras de energia, justificando, do ponto de vista molecular, a restrição na capacidade do parênquima hepático em sustentar a atividade ótima da ATPase total.

6.3 Atividade de ATPases nos rins

Na análise das ATPases renais, os resultados demonstram que o exercício físico isolado foi o principal impulsionador do incremento das bombas iônicas específicas de transporte transmembrana, enquanto a nandrolona isolada exerceu impacto restrito sobre essas isoformas. Contudo, quando o treinamento foi associado ao uso do esteroide, observou-se aumento da atividade total das ATPases. Ao estabelecer um paralelo com o fígado, onde o tratamento com DN promoveu redução da atividade total das ATPases, o tecido renal apresentou resposta distinta, caracterizada pelo aumento da atividade hidrolítica global de ATP no grupo submetido à associação entre DN e TR. Essa resposta pode estar relacionada à elevada demanda energética do tecido renal, especialmente para a manutenção do transporte tubular, processo que depende de sistemas ATP-dependentes, como a Na^+/K^+ -ATPase (Tian e Liang, 2021; Fedosova *et al.*, 2022).

6.4 Balanço Redox Hepático

Os resultados desta dissertação indicam que a exposição ao DN, isolado ou em associação ao TR, altera o perfil redox hepático através de um mecanismo de sobrecarga metabólica. Como principal centro de metabolismo, biotransformação e manutenção da homeostase do organismo, o fígado atua metabolizando hormônios, toxinas e outros xenobióticos para transformá-los em compostos elimináveis. Contudo, quando esse sistema é submetido a uma carga suprafisiológica excessiva, instala-se uma ruptura no equilíbrio pró-oxidante/antioxidante que desencadeia a cascata progressiva de eventos observada neste estudo: o comprometimento direto das defesas primárias, a mobilização tardia de sistemas compensatórios, a modulação hemodinâmica induzida pelo exercício e, por fim, a consolidação do dano macromolecular estrutural.

Essa ruptura inicial do sistema metabólico e antioxidante hepático reflete-se na administração de DN, que promove a redução significativa das atividades da SOD e da CAT. Na prática clínica e experimental, a SOD e a CAT realizam a dismutação do ânion superóxido e a decomposição do peróxido de hidrogênio, respectivamente. A diminuição dessas enzimas sugere que a capacidade antioxidante enzimática do hepatócito foi superada pela carga de ROS. Esses dados alinham-se aos achados de Sadowska-Krępa *et al.*, (2020), que documentaram uma supressão abrupta superior a 50% na atividade da CAT e da SOD no fígado de roedores submetidos a altas doses

de andrógenos, mesmo quando associados ao treinamento de resistência. Em complemento, Frankenfeld *et al.*, (2014) corroboram essa exaustão ao esclarecerem que a nandrolona hiperativa vias produtoras de radicais livres, a exemplo da NOX, no parênquima hepático de ratos Wistar, o que causou uma queda rápida das atividades de defesa da SOD e da CAT. Isso demonstra que a droga exerce um efeito deletério direto sobre o parênquima hepático, comprometendo a segurança metabólica basal do tecido.

Diante do esgotamento funcional das defesas primárias, observou-se aumento da atividade da GST nos grupos submetidos ao TR e ao DN. Do ponto de vista adaptativo, o incremento da GST sugere o recrutamento de vias de detoxificação de fase II para a conjugação de xenobióticos e metabólitos eletrofílicos. Este resultado é consistente com os achados de Roşca *et al.*, (2020), que demonstraram que a administração crônica e suprafisiológica de esteroides anabólicos pode alterar o balanço redox e estimular respostas compensatórias dos sistemas antioxidantes e de tióis, mesmo diante de estresse oxidativo e redução da capacidade antioxidante total. Praticamente, isso evidencia que o organismo tenta responder ao estresse farmacológico ativando rotas alternativas de proteção.

A capacidade antioxidante total, mensurada pelo método FRAP indica a participação de antioxidantes não enzimáticos de baixo peso molecular no controle da homeostase redox tecidual (Benzie e Strain, 1996; Chaves *et al.*, 2013). A preservação desse índice, portanto, não reflete ausência de estresse oxidativo, mas a ativação de mecanismos de reserva que, embora presentes e auxiliados por compostos não enzimáticos (Salem e Alnahdi, 2019; Sadowska-Krępa *et al.*, 2020), não foram suficientes para impedir a instalação de danos estruturais. Paralelamente, o treinamento resistido modulou os níveis de NO. O TR exerceu efeito principal sobre o aumento das concentrações de NO no parênquima hepático.

A administração de DN não alterou significativamente os níveis de NO. Praticamente, o aumento de NO pelo exercício decorre do incremento do fluxo sanguíneo que gera o fenômeno de shear stress (atrito de cisalhamento), atuando como estímulo mecânico essencial para a ativação da produção endotelial de NO (Carneiro, 2024; Rodrigues *et al.*, 2013). Essa resposta adaptativa do exercício vascular e metabólico é estritamente distinta e independente das vias de toxicidade associadas ao uso do esteroide.

Apesar das adaptações enzimáticas (GST) e da manutenção da capacidade redutora (FRAP), o DN resultou em aumento significativo dos marcadores de dano macromolecular. Os grupos N e NT apresentaram elevação expressiva nas concentrações de MDA e de PC em comparação aos grupos C e CT. O MDA destaca-se como o principal produto da peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados, indicando a degradação oxidativa dos lipídios de membrana, enquanto as PC refletem o dano oxidativo direto às proteínas ou a ação de subprodutos da lipoperoxidação. Do ponto de vista prático e toxicológico, a ineficácia do TR em atenuar essas alterações demonstra que o estímulo mecânico do exercício não possui efeito hepatoprotetor global capaz de bloquear a toxicidade induzida pelo DN. Sadowska-Krępa *et al.*, (2020) observaram padrão similar de intensa peroxidação lipídica em estudos com doses suprafisiológicas de andrógenos, enquanto Roşca *et al.*, (2020) discutem a variabilidade das respostas de oxidação proteica conforme o biomarcador analisado.

Ao traçar uma perspectiva comparativa com o parênquima renal, observa-se uma progressão anatômica e funcional distinta na rota dos xenobióticos. O fígado constitui o principal órgão de biotransformação de fármacos e xenobióticos, apresentando elevada capacidade enzimática para realizar reações de fase I e fase II, além de participar de processos de transporte e eliminação dos metabólitos (Almazroo e Venkataramanan, 2017). Em contrapartida, o rim atua subsequentemente nas etapas de filtração, excreção e reabsorção tubular, lidando com os metabólitos circulantes (Yang e Han, 2019).

Embora ambos os órgãos apresentem vulnerabilidade e comprometimento da homeostase tecidual decorrente da exposição à nandrolona e ao exercício, sem que o treinamento resistido seja capaz de reverter tal quadro, a magnitude da agressão oxidativa e das alterações associadas à biotransformação pode se manifestar de maneira distinta entre os tecidos. No caso da nandrolona decanoato, estudos experimentais em ratos demonstram alterações do equilíbrio redox tanto no fígado quanto no rim, incluindo redução da atividade de enzimas antioxidantes e aumento de marcadores de dano oxidativo, indicando que ambos os órgãos podem ser afetados pela exposição crônica ao esteroide (Frankenfeld *et al.*, 2014).

6.5 Balanço Redox renal

O parênquima renal, em virtude de sua elevada demanda metabólica e papel

central na regulação da homeostase fisiológica, apresenta expressiva suscetibilidade a desequilíbrios no balanço redox desencadeados por agentes xenobióticos e estressores metabólicos. Os resultados da presente investigação mostram que a administração de DN, seja de forma isolada ou em associação ao TR, induziu alterações substanciais na homeostase oxidativa dos rins. Diferente do fígado — onde o FRAP se manteve estável — os rins sofreram uma queda abrupta nesse parâmetro nos grupos tratados com DN. Esse declínio indica redução da capacidade antioxidante não enzimática diante do estresse oxidativo, um comportamento biológico que encontra forte paralelo nos achados de Alqahtani e Aref (2025), os quais demonstraram uma diminuição significativa na Capacidade Antioxidante Total em tecido renal associada ao DN.

Neste ambiente de esgotamento, a sobrecarga metabólica atua como gatilho para disfunções funcionais no parênquima renal. Ao contrário do fígado, onde o NO aumentou como resposta adaptativa ao TR, no rim o aumento do NO foi uma resposta direta às alterações bioquímicas e morfológicas associadas à exposição ao DN. Esse achado corrobora a literatura ao demonstrar que doses suprafisiológicas de andrógenos induzem uma sinalização nitro-oxidativa exacerbada, assemelhando-se aos padrões de estresse induzidos por xenobióticos (Couto-Santos *et al.*, 2024). Frente a essa agressão e ao esgotamento do FRAP, o tecido renal demonstrou uma modulação positiva aguda e compensatória de suas defesas enzimáticas primárias. Na análise da SOD, os animais expostos ao esteroide (N e NT) exibiram as maiores médias — uma resposta divergente do fígado, que sofreu supressão da SOD. Embora Salem e Alnahdi (2019) associem doses suprafisiológicas de DN à redução da SOD por exaustão, a elevação observada sinaliza uma adaptação aguda voltada à dismutação de radicais superóxido gerados pela altíssima demanda metabólica.

Contudo, essa tentativa inicial de neutralização de radicais encontra um obstáculo enzimático na etapa seguinte. A análise da CAT constatou uma redução estatisticamente significativa associada ao fator DN. Esse declínio reproduz a mesma falha de desintoxicação de peróxidos observada no fígado, reafirmando vulnerabilidade da CAT frente à toxicidade androgênica (Frankenfeld *et al.*, 2014; Salem e Alnahdi, 2019). Diante dessa ineficiência, a atividade da GST atuou como uma via de detoxificação de resgate. Apresentando efeitos isolados do TR e do DN, o aumento da GST nos grupos N e NT denota um esforço celular secundário idêntico ao reportado no tecido hepático. Como sugerido por Couto-Santos *et al.* (2024), essa

modulação de enzimas de fase II atua como uma estratégia do epitélio tubular para neutralizar espécies reativas sob estresse prolongado.

Apesar dos esforços compensatórios da SOD e da GST, o bloqueio da CAT resulta em ineficiência na limpeza celular, culminando em danos macromoleculares. O DN promoveu uma intensificação significativa da peroxidação lipídica, sugerida pela elevação nos níveis de MDA nos grupos com DN, em comparação aos controles. A literatura valida que a degradação da membrana celular mediada pelo acúmulo de MDA é um dos mecanismos primários de nefrotoxicidade induzida por EAA (Salem e Alnahdi, 2019; Memudu e Dongo, 2023; Alqahtani e Aref, 2025). Em contraste, a análise do dano oxidativo protéico mostrou uma divergência notável. Diferente do MDA (e diferente do fígado, onde a oxidação proteica foi induzida pelo DN), as PC renais responderam primariamente ao fator TR, com níveis significativamente elevados nos grupos submetidos ao exercício. Esta observação sugere que o intenso estresse mecânico e metabólico imposto pelas contrações máximas eleva a taxa de rotatividade e oxidação proteica no rim, independentemente da ação do esteroide. Entretanto, como apontado por Frankenfeld *et al.* (2014), a combinação da sobrecarga suprafisiológica e do exercício atua como um indicador de comprometimento irreversível da integridade da proteína.

Em suma, a análise integrada do balanço redox renal sugere que a administração isolada de DN e a sua associação ao TR impõem respostas bioquímicas deletérias e complementares sobre o parênquima. Enquanto a exposição crônica ao esteroide compromete o sistema de defesa antioxidante global (FRAP) e desestabiliza as membranas celulares via estresse nitro-oxidativo e lipoperoxidação (NO e MDA), a demanda metabólica associada ao TR contribui para o aumento do dano oxidativo proteico (PC). Consequentemente, a cascata gerada por esse desarranjo redox multifatorial pode provocar a perda de integridade estrutural e da falência funcional do tecido.

6.6 Resposta inflamatória hepática e renal

A investigação do perfil inflamatório, fundamentada na quantificação de citocinas como IL-6, IL-10 e TNF- α , visa esclarecer a interface entre a sobrecarga metabólica/oxidativa e a modulação do sistema imunológico tecidual. A análise conjunta desses parâmetros permite verificar se a exposição suprafisiológica de DN e a demanda mecânico-metabólica do TR promovem uma resposta inflamatória

generalizada ou se induzem modulações tecido-específicas e seletivas nas condições experimentais avaliadas (Pedersen e Febbraio, 2009).

No presente estudo, a administração de DN promoveu redução significativa da concentração de IL-6 no tecido hepático, enquanto o TR aumentou a concentração de IL-6 renal, indicando uma resposta tecido-específica. A IL-6 exerce funções pleiotrópicas no fígado, participando da resposta de fase aguda, da homeostase dos hepatócitos e de processos relacionados à regeneração hepática, de modo que alterações em sua concentração tecidual não devem ser interpretadas exclusivamente como aumento ou redução da inflamação (Schmidt-Arras e Rose-John, 2016). Nesse contexto, a menor concentração de IL-6 observada após a exposição à DN pode refletir uma modulação da sinalização inflamatória e/ou metabólica hepática, embora o presente estudo não permita determinar o mecanismo responsável por essa alteração.

Em protocolos em que há exercício há uma tendência em haver aumento nas concentrações de IL-6 que é liberada pelos músculos exercendo efeitos anti-inflamatórios (Pedersen, 2006; Pedersen, *et al.*, 2001; Pedersen, 2017). Esse padrão indica que, nas condições experimentais avaliadas, o aumento da IL-6 renal esteve predominantemente relacionada ao TR.

A Redução hepática observada no presente estudo, portanto, não deve ser interpretada isoladamente como evidência de menor ou maior inflamação hepática. Considerando que os animais tratados com DN apresentaram simultaneamente alterações importantes no balanço redox, incluindo redução de SOD e CAT e aumento de MDA e proteínas carboniladas, a menor concentração de IL-6 pode indicar uma resposta tecido-específica à exposição ao esteroide. Entretanto, considerando o caráter pleiotrópico dessa citocina e a ausência de análises adicionais de suas vias de sinalização, não é possível estabelecer, a partir dos resultados obtidos, o mecanismo responsável pela redução da IL-6 hepática. A IL-6 participa de diferentes processos hepáticos, incluindo respostas inflamatórias, metabólicas e de regeneração, e seus efeitos dependem do contexto celular e da via de sinalização envolvida (Wang, *et al.*, 2024).

O TNF- α também não apresentou alterações significativas nos grupos avaliados, nem no fígado, nem no rim. Esse resultado contrasta parcialmente com estudos que demonstraram ativação de vias inflamatórias após a exposição à nandrolona. A administração de DN em diferentes modelos experimentais foi

associada ao aumento de TNF- α , juntamente com IL-6 e outros mediadores inflamatórios.

Esses achados contrastam com o padrão pró-inflamatório frequentemente descrito na literatura para outros tecidos. O estudo de Magalhães *et al.*, 2020, por exemplo, demonstrou que altas doses de DN causaram um aumento nos níveis de IL-1 β , TNF- α e IL-6 no tecido adiposo. Seguindo essa mesma linha de resposta inflamatória exacerbada, Gomes *et al.*, (2016) evidenciaram de forma clara o aumento nas expressões tanto de IL-6 quanto de TNF- α na próstata ventral de ratos submetidos à administração de DN e ao treinamento resistido. Em contraste, no presente estudo, a exposição à DN esteve associada à redução da concentração hepática de IL-6, enquanto não foram observadas alterações significativas no tecido renal. Dessa forma, os resultados indicam que a resposta da IL-6 à exposição à DN não ocorreu de maneira uniforme entre os tecidos avaliados.

Embora as diferenças observadas entre os estudos possam estar relacionadas às características do tecido analisado, às condições experimentais, à dose e ao protocolo de treinamento empregados, o presente estudo não permite determinar qual desses fatores foi responsável pelo padrão observado.

Em relação à IL-10, o TR aumentou a concentração renal. A IL-10 é uma das principais citocinas reguladoras da resposta inflamatória, atuando na limitação da ativação de células imunes e na contenção da produção de mediadores pró-inflamatórios. No contexto do exercício, a IL-10 pode ser estimulada secundariamente à liberação de IL-6 pelo músculo esquelético, participando de uma resposta anti-inflamatória sistêmica (Petersen; Pedersen 2005). Nesse contexto, o aumento nos níveis de IL-10 renal indica que, nas condições experimentais avaliadas, podem sinalizar mecanismos anti-inflamatórios. O aumento renal de IL-10 observado no presente estudo, portanto, não deve ser interpretado isoladamente como evidência de menor ou maior inflamação renal. Considerando que os animais submetidos ao TR apresentaram maior concentração dessa citocina, independentemente da administração de DN, esse resultado pode indicar uma resposta imunorregulatória associada ao treinamento. Entretanto, considerando o caráter pleiotrópico da IL-10 e a ausência de análises adicionais de suas vias de sinalização, não é possível estabelecer, a partir dos resultados obtidos, o mecanismo responsável pelo aumento da IL-10 renal. A IL-10 participa da modulação da resposta inflamatória e da

manutenção da homeostase tecidual, e seus efeitos dependem do contexto celular e dos estímulos envolvidos (Gleeson *et al.*, 2011).

O aumento renal de IL-6 e IL-10 observado no presente estudo, associado ao treinamento resistido, não deve ser interpretado isoladamente como evidência de maior ou menor inflamação renal. A IL-6 pode exercer funções distintas durante o exercício, atuando tanto na resposta inflamatória quanto na regulação metabólica e na comunicação entre os tecidos. Por sua vez, a IL-10 apresenta importante função imunorregulatória, contribuindo para a modulação e resolução da resposta inflamatória. A elevação simultânea dessas citocinas nos animais submetidos ao TR pode, portanto, refletir uma resposta adaptativa e regulatória ao exercício. Entretanto, considerando o caráter pleiotrópico da IL-6 e da IL-10 e a ausência de análises adicionais de suas vias de sinalização, não é possível estabelecer, a partir dos resultados obtidos, o mecanismo responsável por essas alterações.

6.7 Resposta Apoptótica hepática e renal

A caspase-3 é uma das principais proteases efetoras da apoptose, participando da clivagem de proteínas celulares e da execução das alterações bioquímicas e morfológicas características da morte celular programada. Dessa forma, sua avaliação permite investigar se o estímulo experimental está associado à ativação de mecanismos apoptóticos (Hughes e Gobe 2007).

No presente estudo, a avaliação da caspase-3 não demonstrou diferenças significativas entre os grupos experimentais, nem no fígado, nem no rim. Essa manutenção dos níveis basais da enzima evidencia a complexidade da resposta celular ao estresse farmacológico e mecânico, uma vez que a interação entre o exercício físico e a nandrolona sobre os níveis de caspase-3 varia expressivamente conforme o tecido examinado, com evidências apontando em direções opostas dependendo do órgão. No músculo cardíaco, por exemplo, a coadministração de nandrolona com exercício reduziu parcialmente as mudanças apoptóticas; exames histológicos mostraram hipertrofia de cardiomiócitos com angiogênese leve, em vez de apoptose acentuada (Hassan *et al.*, 2013). De maneira análoga, em investigações no parênquima renal, o exercício anaeróbico combinado à nandrolona diminuiu dramaticamente a expressão das proteínas apoptóticas caspase-3 e Bax, ao mesmo tempo em que aumentou os níveis de Sirt1 e de proteínas de autofagia, culminando na redução da fibrose e do dano renal (Alqahtani e Aref, 2025).

A ausência de ativação dessa via apoptótica clássica ganha relevância fisiológica e toxicológica quando contraposta ao severo dano oxidativo e metabólico estabelecido de forma tecido-específica. O fígado dos animais expostos ao DN apresentou um nítido quadro de exaustão das defesas primárias (redução das atividades de CAT e SOD) e degradação macromolecular, evidenciada pela elevação marcante de malondialdeído (MDA) e proteínas carboniladas. De forma análoga, o parênquima renal sofreu forte lipoperoxidação (aumento de MDA) e esgotamento da sua capacidade antioxidante global (queda expressiva de FRAP e CAT), a despeito da tentativa compensatória de elevação da GST e da SOD neste órgão.

Esse acúmulo patológico de MDA em ambos os tecidos reflete um dano direto à estrutura da membrana lipídica que, aliado à falência bioenergética severa no fígado (queda da atividade da ATPase total) e à hiperestimulação do transporte iônico no rim, sugere que a sobrecarga tóxica imposta pelo esteroide induziu vias de morte celular não dependentes de caspase-3. Isso inclui processos como necrose primária, autofagia exacerbada ou ferroptose — um tipo de morte celular programada estritamente dependente do acúmulo de ferro e da peroxidação lipídica. Essa multiplicidade nos mecanismos de toxicidade induzida por esteroides anabólicos androgênicos (EAA) encontra respaldo na literatura; o estudo de Zelleroth *et al.*, (2019), ao avaliar culturas celulares expostas a altas concentrações de andrógenos, demonstrou que a citotoxicidade e a via de morte celular dependem intimamente do composto utilizado, evidenciando que certos EAA desencadeiam a perda de integridade da membrana e necrose sem promover a ativação concomitante das caspases 3 e 7. Assim, a integração dos resultados metabólicos, enzimáticos e oxidativos sugere que as alterações estruturais observadas após a exposição à DN podem estar associadas predominantemente a processos de degradação e comprometimento da integridade celular, em detrimento de uma ativação predominante da via apoptótica clássica.

6.8 Marcadores de lesão tecidual: ACT α 2 e KIM-1

Adicionalmente, a análise de colágeno total hepático e a expressão da ACT α 2 demonstraram a ausência de fibrose consolidada ou de transdiferenciação significativa de células estreladas em miofibroblastos ativos durante o período experimental de 8 semanas. Segundo Mederacke *et al.* (2015) e Tsuchida e Friedman (2017), a ativação de células estreladas hepáticas (HSCs) e o depósito patológico de

matriz extracelular exigem um estímulo inflamatório e necrótico sustentado. Portanto, a manutenção dos níveis basais de ACT α 2 e colágeno no presente estudo sugere que o tempo e a dosagem administrada induziram estresse metabólico, esteatose/desarranjo citoplasmático e ectasia vascular, mas não atingiram o limiar temporal para desencadear um processo cirrótico ou fibrótico irreversível.

KIM-1 é uma glicoproteína transmembrana cuja expressão é normalmente baixa no rim saudável, mas aumenta principalmente nas células do túbulo proximal após lesão tubular. Por essa característica, KIM-1 é considerada um importante biomarcador de lesão renal, especialmente de injúria tubular proximal. Além de sua função como biomarcador, a molécula participa de processos relacionados à remoção de células apoptóticas e à modulação da resposta inflamatória durante o reparo tubular (Karmakova, *et al.*, 2021).

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas na concentração de KIM-1 renal entre os grupos experimentais. Esse resultado é relevante quando interpretado conjuntamente com as alterações bioquímicas e histomorfométricas observadas no rim. A ausência de alteração desse marcador não exclui a ocorrência de alterações renais, especialmente quando observando outros parâmetros bioquímicos e morfológicos demonstram alterações no tecido. Contudo, uma possível interpretação é que as alterações induzidas pelo DN não tenham provocado uma resposta tubular proximal suficientemente intensa ou persistente para aumentar a expressão de KIM-1 no momento da coleta. KIM-1 apresenta forte associação com lesão do túbulo proximal e sua resposta pode depender da intensidade, duração e natureza da injúria (Zhang; Liu, 2025; Karmakova, *et al.*, 2021).

6.9 Proporção volumétrica do fígado e remodelamento hepático

A avaliação histomorfométrica do parênquima hepático demonstrou que a administração de DN comprometeu substancialmente a integridade da microarquitetural do órgão. A proporção de hepatócitos foi significativamente reduzida nos animais tratados com DN. Esse perfil de desarranjo estrutural demonstra que a sobrecarga tóxica do fármaco induz retração e perda de massa funcional dos hepatócitos, acompanhada de ectasia sinusoidal e congestão vascular. A redução da proporção de hepatócitos é compatível com estudos experimentais que demonstram alterações estruturais provocadas pela exposição à nandrolona (Shalaby e Bahey, 2018; Jwad, 2017). Além disso, esses resultados indicam que a exposição ao DN

modificou a organização celular do parênquima hepático e que o TR, embora tenha influenciado a resposta quando associado ao esteroide, não foi capaz de restaurar completamente a proporção de hepatócitos aos valores observados no grupo controle.

A redução da proporção de hepatócitos também deve ser interpretada conjuntamente com a diminuição da proporção de seu citoplasma. No presente estudo, o DN apresentou efeito significativo sobre a redução evidente no grupo N. A redução do componente citoplasmático pode refletir modificações na composição e na integridade dos hepatócitos, especialmente diante das alterações metabólicas e oxidativas observadas no mesmo tecido. Shalaby e Bahey (2018) demonstraram que a nandrolona pode provocar degeneração citoplasmática, vacuolização e alterações mitocondriais nos hepatócitos, fenômenos que podem modificar a organização e a proporção dos componentes celulares.

Outro achado relevante foi o aumento da proporção de capilares sinusóides nos animais tratados com DN. A dilatação dos capilares sinusóides e o aumento da densidade vascular observados nos animais tratados com DN podem refletir mecanismos adaptativos e de congestão secundária à hepatotoxicidade. Conforme postulado por Trefts *et al.*, (2017), as células endoteliais sinusoidais fenestradas são altamente responsivas a agressões metabólicas e estresse oxidativo, o que pode levar a alterações hemodinâmicas locais e perda da homeostase microvascular. Embora tenha ocorrido uma interação estatística significativa entre DN e TR para os componentes citoplasmáticos e hepatocitários, o TR não foi capaz de restabelecer a proporção original do parênquima aos níveis dos animais controle. Isso indica que a toxicidade androgênica se sobrepõe à capacidade de regeneração funcional e estrutural estimulada pelo exercício, corroborando as constatações de Petrovic *et al.*, (2022) quanto à persistência da lesão celular frente a doses suprafisiológicas de esteroides.

Esse aumento é compatível com alterações vasculares descritas na literatura após exposição à nandrolona. Shalaby e Bahey (2018) observaram dilatação e congestão dos vasos intra-hepáticos em animais tratados com DN, acompanhadas de alterações degenerativas dos hepatócitos e inflamação. Outro estudo experimental com nandrolona identificou alargamento dos sinusóides, hemorragia e alterações das células de Kupffer, além de alterações ultraestruturais dos sinusóides e do espaço de Disse (Saad Al-Dhuayan, 2018). Nesse sentido, o aumento da proporção de capilares sinusóides observado no presente estudo pode representar uma alteração do

compartimento vascular sinusoidal associada ao remodelamento hepático induzido pelo DN. Entretanto, como a análise realizada foi morfométrica e não avaliou diretamente fluxo sanguíneo, pressão sinusoidal ou função endotelial, não é possível afirmar que o aumento observado tenha representado de fato vasodilatação funcional. O resultado deve, portanto, ser interpretado como uma alteração estrutural da composição volumétrica do tecido.

Em relação aos núcleos dos hepatócitos, embora tenha sido observada redução nos grupos tratados com DN, a alteração estrutural observada parece estar mais relacionada à redução da proporção hepatocitária e do componente citoplasmático do que a uma modificação significativa da proporção nuclear.

A proporção de vasos sanguíneos também apresentou aumento significativo associado ao DN. Esse resultado, juntamente com o aumento dos capilares sinusóides, reforça a existência de remodelamento do compartimento vascular hepático após exposição ao DN também estudados por Shalaby e Bahey (2018) que identificaram dilatação e congestão dos vasos intra-hepáticos após administração de DN.

A redução do peso hepático observada pode refletir alterações na massa ou na composição do tecido hepático, devendo, entretanto, ser interpretada em conjunto com os demais achados morfológicos e bioquímicos. No presente estudo, essa redução ocorreu concomitantemente a alterações no balanço redox, no conteúdo de glicogênio, na atividade das ATPases e na proporção dos componentes do parênquima hepático, sugerindo que a alteração do peso do órgão pode estar associada a modificações estruturais e metabólicas induzidas pelo DN (Shalaby, e Bahey, 2018).

6.10 Proporção volumétrica e alterações histomorfométricas renais

A administração de DN no parênquima renal também promoveu alterações morfométricas marcantes, caracterizadas pela redução da proporção volumétrica de glomérulos e corpúsculos renais, além de um aumento expressivo na área do espaço subcapsular. A redução da proporção de glomérulos e corpúsculos renais sugere alteração na composição do compartimento glomerular do parênquima renal.

Essa interpretação é consistente com estudos experimentais que descrevem alterações glomerulares após exposição à nandrolona. Em ratos tratados com DN, foram observados glomérulos distorcidos e retraídos, com perda significativa de

capilares glomerulares, além de alterações no epitélio tubular (Shalaby e Shaer, 2019). Outro estudo envolvendo nandrolona associada ou não a exercício intenso identificou alterações estruturais renais, fibrose e proliferação celular, além de alterações funcionais e dano oxidativo (Tofighi, *et al.*, 2018).

A exposição à nandrolona pode comprometer estruturas relacionadas à integridade do compartimento glomerular. Tofighi *et al.* (2018), ao avaliar ratos submetidos à administração de nandrolona decanoato com ou sem exercício extenuante, observaram aumento da expressão dos genes que codificam as proteínas do diafragma de filtração glomerular, nefrina e podocina, além de aumento da cistatina C, redução do clearance de creatinina e alterações histológicas, incluindo fibrose e proliferação celular renal. Embora esses achados não permitam estabelecer uma relação direta com a redução da proporção glomerular observada no presente estudo, eles demonstram que a exposição à nandrolona pode estar associada a alterações estruturais e funcionais que envolvem o compartimento glomerular. Nesse contexto, a redução da proporção glomerular observada no presente estudo pode representar uma alteração morfológica adicional associada à exposição à DN, embora o mecanismo responsável por essa alteração não possa ser determinado a partir dos parâmetros avaliados.

O alargamento do espaço subcapsular nos grupos submetidos ao treinamento e ao esteroide, indica alteração da relação espacial entre o glomérulo e a cápsula de Bowman, podendo estar associado a alterações estruturais do corpúsculo renal. Esse quadro corrobora as evidências de Riezzo *et al.*, (2014) e Abbas *et al.*, (2024), que descreveram dano celular glomerular direto, aumento do espaço urinário de Bowman, congestão e colapso mesangial em roedores tratados com DN

A diminuição proporcional das unidades de filtração foi acompanhada por uma pode estar associado a hipertrofia do órgão, confirmada pelo aumento significativo do peso absoluto e índice renossomático dos rins esquerdo e direito nos grupos N e NT. Essa hipertrofia renal induzida por andrógenos encontra amplo suporte nos trabalhos de Frankenfeld *et al.*, (2014) e Lima *et al.*, (2020), que atribuem o ganho de massa renal a processos combinados de edema intersticial, hipertrofia celular compensatória frente à perda da eficiência de filtração e congestão vascular. Paralelamente, o TR exerceu efeito significativo sobre a proporção do interstício renal, elevando-a no grupo NT. Essa expansão intersticial pode ser decorrente da vasoconstrição reflexa recorrente durante o esforço extenuante mediada pelo sistema nervoso simpático, que

reduz transitoriamente o fluxo plasmático renal (Poortmans, 1984; Rocha *et al.*, 2023), sobreposta ao estresse nitro-oxidativo crônico induzido pela droga.

A proporção de túbulos renais apresentou interação significativa entre DN e TR, sem efeitos principais isolados do TR ou DN. A importância desse achado é reforçada pelo papel do túbulo renal na manutenção da homeostase, especialmente por sua elevada demanda energética associada aos processos de transporte e reabsorção. Apesar do remodelamento histológico observado no glomérulo e nos túbulos, os níveis de KIM-1 e de caspase-3 permaneceram estatisticamente inalterados entre os grupos. Como discutido por Song *et al.*, (2019) e Tutunea-Fatan *et al.*, (2024), a superexpressão de KIM-1 correlaciona-se preferencialmente com necrose tubular aguda e perda extensa do epitélio tubular. Embora tenham sido observadas alterações morfológicas no tecido renal, os resultados obtidos não permitem estabelecer que essas alterações tenham sido acompanhadas por lesão tubular significativa ou por ativação aumentada da via apoptótica avaliada pela caspase-3. Portanto, embora a proporção tubular total não tenha apresentado efeito isolado do DN no presente estudo nem apresentado lesão tubular marcada pelo KIM-1, isso não significa ausência de alterações tubulares qualitativas. A análise morfológica volumétrica avalia a proporção ocupada pelo compartimento, mas não necessariamente identifica alterações celulares específicas dentro desse compartimento.

6.11 Conteúdo de glicogênio e colágeno hepático e renal

Em complementação a esse quadro bioenergético, a análise histoquímica revelou um acúmulo patológico do conteúdo de glicogênio hepático nos animais tratados com DN. Esse acúmulo sinaliza um bloqueio ou desregulação nas cascatas enzimáticas de mobilização de energia celular. Da Silva *et al.*, (2010), corrobora os achados de que esse acúmulo nas reservas de glicogênio cardíaco após a administração de DN em ratos, indicando que diferentes tecidos viscerais apresentam alterações na dinâmica glicêmica em resposta ao esteroide

De forma alinhada, Cunha *et al.*, (2005) apontam que doses suprafisiológicas de nandrolona podem interferir na atividade do glicogênio fosforilase ou nos eixos regulatórios da gliconeogênese e glicogenólise, resultando na retenção anormal de glicogênio nos depósitos hepáticos.

Do ponto de vista metabólico e funcional, o acúmulo de glicogênio observado no fígado pode estar relacionado à redução da atividade da ATPase total. O glicogênio

hepático constitui uma importante reserva energética e exerce papel fundamental na manutenção da homeostase da glicose, sendo continuamente sintetizado e mobilizado de acordo com as demandas metabólicas do organismo (Soon e Torbenson, 2023). A glicólise e o metabolismo mitocondrial participam da conversão de substratos provenientes do metabolismo da glicose em energia celular, sendo o metabolismo hepático da glicose diretamente relacionado tanto à manutenção da homeostase quanto à produção de energia (Pan *et al.*, 2024).

Evidências experimentais recentes demonstram que o glicogênio intracelular representa uma importante fonte de intermediários glicolíticos no fígado, estabelecendo uma relação direta entre o metabolismo do glicogênio e a disponibilidade de substratos para a glicólise (TeSlaa *et al.*, 2021). As ATPases constituem importantes componentes do metabolismo energético celular, utilizando a energia proveniente da hidrólise de ATP para a realização de processos essenciais, como o transporte ativo de íons através das membranas celulares (Moreno, *et al.*, 2020; Dyla *et al.*, 2020). Assim, o aumento do conteúdo de glicogênio concomitante à redução da atividade total das ATPases observado nos animais expostos à DN pode refletir alterações na homeostase energética hepática. Entretanto, considerando que os níveis intracelulares de ATP e o fluxo das vias glicolítica e oxidativa não foram diretamente avaliados no presente estudo, essa associação deve ser interpretada como uma possível explicação mecanística, e não como uma relação causal estabelecida.

No que tange ao perfil metabólico, a quantificação do glicogênio renal evidenciou efeitos principais significativos do TR e do DN, culminando na depleção progressiva dos estoques locais e na menor reserva observada no grupo NT. Do ponto de vista fisiológico, o rim participa ativamente da gliconeogênese sistêmica e da homeostase metabólica (Silva e Mohebbi, 2022). O consumo acelerado das reservas glicogênicas renais correlaciona-se diretamente com a elevada demanda bioenergética imposta pelas bombas iônicas. Enquanto o TR estimula a atividade das ATPases específicas para a manutenção dos gradientes eletroquímicos e de transporte, a exposição à nandrolona exige respostas adicionais relacionadas aos processos de depuração xenobiótica e manutenções celulares (Riezzo *et al.*, 2014; Heidari *et al.*, 2020). Essa sobrecarga conjugada acelera a via glicogenolítica renal para suprir a alta taxa de hidrólise de ATP exigida pelo parênquima, resultando no

esgotamento dos estoques locais de glicogênio, sobretudo no grupo submetido à associação (NT).

Essa disfunção bioenergética e a depleção drástica das reservas locais interferem de maneira crítica sobre a função fisiológica natural do rim. O parênquima renal depende estritamente de um suprimento contínuo e elevado de ATP para desempenhar suas atribuições primárias de filtração glomerular, reabsorção tubular ativa de solutos e excreção de escórias metabólicas e compostos xenobióticos ao longo do néfron.

O esgotamento do glicogênio e a sobrecarga nas ATPases comprometem a manutenção dos gradientes osmóticos e eletroquímicos imprescindíveis para o transporte tubular eficiente. Em conjunto com alterações estruturais como a degeneração epitelial e a dilatação tubular descritas por Abbas *et al.*, (2024), o parênquima renal sob estresse conjugado compromete diretamente a capacidade de depuração sanguínea e o balanço hidroeletrólítico. Assim, nota-se uma divergência clara nos mecanismos de resposta tecidual: enquanto o fígado sofre um bloqueio metabólico caracterizado pela incapacidade de degradar e mobilizar as reservas de glicogênio acumuladas, o que resulta em um represamento de substratos que não conseguem ser convertidos em energia, o parênquima renal apresenta elevada demanda energética associada aos processos de transporte tubular e manutenção dos gradientes iônicos (Adeva-Andany *et al.*, 2014; Gewin, 2021; Hall *et al.*, 2018). Esse elevado consumo energético está relacionado principalmente à atividade das ATPases e de outros transportadores responsáveis pela reabsorção de água e solutos ao longo do néfron (Laski e Kurtzman, 1996; Féraillé e Doucet, 2001).

No rim, o TR promoveu redução do conteúdo de colágeno, com menor valor observado no grupo NT em comparação ao grupo N. Considerando que o acúmulo excessivo de componentes da matriz extracelular, incluindo o colágeno, está associado ao processo de fibrose renal, esse resultado sugere que o treinamento resistido pode ter atenuado o remodelamento da matriz extracelular associado à exposição ao DN. Essa interpretação é consistente com estudos experimentais que demonstram redução da fibrose renal após o treinamento físico, inclusive em protocolos de treinamento resistido em escada (Santos *et al.*, 2018; Yamakoshi *et al.*, 2021).

Quanto ao colágeno total hepático, segundo Mederacke *et al.*, (2015) e Tsuchida e Friedman (2017), a ativação de células estreladas hepáticas (HSCs) e o

depósito patológico de matriz extracelular exigem um estímulo inflamatório e necrótico sustentado. Portanto, a manutenção dos níveis basais de ACT α 2 e colágeno no presente estudo sugere que o tempo e a dosagem administrada induziram estresse metabólico, esteatose/desarranjo citoplasmático e ectasia vascular, mas não atingiram o limiar temporal para desencadear um processo cirrótico ou fibrótico irreversível (Mederacke *et al.*, 2015; Tsuchida e Friedman, 2017).

Juntamente com os resultados histológicos, o aumento dos capilares sinusóides, reforça a existência de remodelamento do compartimento vascular hepático após exposição ao DN. O aumento da proporção de capilares sinusoides observado no presente estudo pode estar relacionado a modificações na arquitetura vascular do parênquima hepático, especialmente quando considerado em conjunto com as alterações histológicas descritas na literatura.

De forma semelhante, Shalaby e Bahey (2018) observaram dilatação e congestão dos vasos intra-hepáticos em ratos submetidos à administração de DN, acompanhadas de alterações degenerativas nos hepatócitos e aumento da infiltração inflamatória. Esses achados indicam que a exposição à DN pode promover alterações tanto no compartimento vascular quanto no parênquima hepático, contribuindo para modificações na organização estrutural do tecido. Alterações na microvasculatura hepática, incluindo modificações na morfologia e na organização dos sinusoides, também são descritas em diferentes condições de lesão hepática, podendo estar associadas a alterações do fluxo sanguíneo, congestão e remodelamento do parênquima (DeLeve, 2007; Marzano *et al.*, 2015).

Assim, o aumento da proporção de capilares sinusóides observado no presente estudo pode estar associado a alterações na organização vascular e/ou do parênquima hepático induzidas pela exposição ao esteroide. Entretanto, a avaliação morfométrica isolada não permite determinar se esse aumento decorre de dilatação dos sinusoides, alteração na distribuição relativa dos componentes do parênquima ou outras modificações da arquitetura hepática, sendo necessária a associação com análises histológicas e/ou parâmetros específicos da microvasculatura para estabelecer sua natureza (Marzano *et al.*, 2015; DeLeve, 2007).

6.12 Integração sistêmica dos achados: Bioenergética, Dano Redox, Remodelamento Morfológico e desempenho físico

A figura 28 sintetiza a integração entre os achados do estudo. A integração dos

parâmetros bioquímicos, redox, histomorfométricos e de desempenho evidencia alterações metabólicas e estruturais substanciais decorrentes da intervenção com nandrolona. A análise conjunta dos tecidos demonstra que a exposição a doses supra fisiológicas do esteroide ultrapassa os mecanismos basais de manutenção da homeostase, resultando no comprometimento das reservas funcionais celulares, desequilíbrio bioenergético e possível ausência de ganho de desempenho.

No parênquima hepático, a conjugação dos dados demonstra um quadro de bloqueio bioenergético associado à alteração estrutural. O uso isolado de DN induziu o acúmulo patológico de glicogênio e uma queda expressiva na atividade da ATPase total, sinalizando que o fígado apresenta limitações na quebra de suas reservas para gerar energia útil (ATP). A nandrolona sozinha atuou como um agente de alto estresse tóxico: saturou rapidamente as defesas antioxidantes primárias (supressão de SOD e CAT) e provocou a peroxidação de lipídios e proteínas (aumento de MDA e proteínas carboniladas). Morfologicamente, essa resposta resultou na perda da integridade do parênquima, evidenciada pela retração da proporção e do citoplasma dos hepatócitos, além de acentuada congestão vascular sinusoidal. Assim, a ausência de ganho significativo de desempenho no grupo NT pode representar a manifestação funcional de um organismo submetido simultaneamente à demanda adaptativa do TR e à sobrecarga metabólica e oxidativa decorrente da exposição ao DN.

De maneira distinta, os rins não sofreram um bloqueio de reservas, mas sim uma sobrecarga por hipermetabolismo. A exposição isolada à nandrolona reduziu a capacidade antioxidante total não enzimática do órgão (redução do FRAP) e inibiu a CAT, estabelecendo um ambiente de estresse nitro-oxidativo (aumento de Óxido Nítrico e MDA). Sob o efeito do esteroide, a estrutura de filtração do rim sofreu modificações morfométricas, culminando na diminuição da proporção de glomérulos e corpúsculos renais, associada a um inchaço e hipertrofia compensatória do órgão (aumento do peso renal). Embora não seja possível afirmar que as alterações renais tenham causado diretamente a ausência de ganho de desempenho, é plausível considerar que a maior demanda bioenergética renal, associada ao desequilíbrio redox provocado pelo DN, tenha contribuído para aumentar a sobrecarga sistêmica durante o treinamento. Isso é particularmente relevante porque os rins participam da manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-base, condições essenciais para a homeostase durante o exercício. Portanto, no grupo NT, a associação entre elevada demanda energética renal, redução das reservas de glicogênio e maior estresse

oxidativo pode ter contribuído para limitar a capacidade de adaptação ao TR, ajudando a explicar por que esses animais não apresentaram o aumento significativo de desempenho observado no grupo CT.

O TR isolado impôs um estresse mecânico e fisiológico que estimulou adaptações teciduais específicas. No rim, estimulou de forma expressiva as bombas iônicas (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+/K^+ ATPases), depletou o glicogênio local e elevou os marcadores de oxidação proteica inerentes à contração muscular extenuante, além de promover um aumento significativo do interstício. No fígado, o TR induziu o aumento de Óxido Nítrico, atuando como um mediador vasodilatador decorrente do atrito mecânico (*shear stress*) do fluxo sanguíneo, mas, quando o TR foi associado à nandrolona (grupo NT), não foi observado um efeito protetor global. O exercício físico somou uma expressiva demanda metabólica à sobrecarga bioquímica já existente. Nos rins, essa associação maximizou a sobrecarga celular: a atividade total de hidrólise de ATP atingiu seu pico, consumindo drasticamente os estoques de glicogênio e exigindo do parênquima renal uma elevada taxa funcional para sustentar simultaneamente os ajustes ao treinamento e a depuração do esteroide.

Os resultados demonstram O aumento da peroxidação lipídica, acompanhado pela redução do volume das células funcionais observada no fígado e nos glomérulos, constitui um achado relevante no contexto das alterações induzidas pela DN. O aumento de MDA indica maior ocorrência de peroxidação lipídica e está associado ao dano oxidativo às estruturas celulares, especialmente às membranas, em decorrência da ação de espécies reativas sobre os ácidos graxos poli-insaturados (Heidari *et al.*, 2020). Esse desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e a capacidade antioxidante pode comprometer a integridade celular e contribuir para alterações morfológicas observadas nos tecidos. No presente estudo, a associação entre alterações nos marcadores de estresse oxidativo e modificações histomorfométricas sugere que o desequilíbrio redox pode participar dos processos de lesão tecidual induzidos pela DN.

A progressão contínua das alterações teciduais pré-clínicas observadas pode culminar em comprometimento funcional crônico sistêmico. A evolução da disfunção hepática, associada à desregulação glicogênica e à depressão da atividade hidrolítica global, limitaria a biotransformação de xenobióticos e o controle glicêmico, predispondo o organismo a quadros de hipoglicemia e a falhas na depuração metabólica (Lima *et al.*, 2020; Heidari *et al.*, 2020). Paralelamente, a persistência do

remodelamento morfológico e da hiperatividade iônica nos rins sinalizaria um declínio estrutural das unidades de filtração. A atrofia progressiva dos glomérulos e a subsequente falência do transporte tubular ativo tenderiam a evoluir para insuficiência renal, caracterizada por uremia e severo desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base (Riezzo *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2020). A elucidação desses mecanismos celulares reforça a relevância fisiopatológica da toxicidade androgênica e a criticidade clínica de órgãos depuradores frente à exposição suprafisiológica a estes compostos.

6.13 Limitações e perspectivas futuras

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados e que poderão subsidiar futuras investigações envolvendo o TR associado à administração de DN. Em primeiro momento, uma limitação do estudo foi o uso de salina ao invés de um veículo oleoso, tal qual compõe as características do DN.

A análise da atividade das ATPases, dos marcadores de balanço redox, das citocinas inflamatórias e dos parâmetros histomorfométricos fornece importantes compreensões sobre os mecanismos envolvidos nas alterações estruturais e metabólicas no fígado e nos rins, contudo, não permite elucidar por completo os processos moleculares responsáveis por essas respostas. Nesse sentido, estudos futuros poderão investigar a expressão proteica e gênica das ATPases avaliadas, bem como mecanismos regulatórios pós-transcricionais e pós-traducionais associados à sua atividade.

Além disso, a avaliação de componentes adicionais do sistema antioxidante, especialmente do sistema glutathiona-dependente, e de marcadores de estresse nitrosativo poderá contribuir para esclarecer os mecanismos relacionados às alterações observadas na GST e no óxido nítrico. A ausência de alterações significativas em alguns marcadores, como caspase-3, KIM-1 e TNF- α , também reforça a necessidade de ampliar a investigação por meio da utilização de diferentes marcadores de apoptose, inflamação e lesão renal, uma vez que a avaliação de um único marcador não contempla integralmente esses processos.

Uma das principais limitações do presente estudo foi a avaliação do desempenho físico, que restringe a compreensão dos mecanismos responsáveis pela ausência de aumento significativo observada no grupo NT. Embora o grupo CT tenha apresentado aumento significativo do desempenho entre as semanas 0 e 8, o grupo

NT não apresentou progressão significativa, não sendo possível estabelecer, a partir dessa variável isoladamente, se a resposta esteve relacionada a alterações de força muscular, adaptações neurais, resistência à fadiga ou capacidade metabólica. Dessa forma, a associação observada entre a exposição ao DN e a ausência de ganho significativo de desempenho deve ser interpretada com cautela, não sendo possível estabelecer uma relação causal entre as alterações hepáticas e renais identificadas e o desempenho físico.

Sendo assim, recomenda-se que estudos futuros possam analisar mecanismos pós-transcricionais e pós-traducionais relativos às proteínas investigadas, bem como a expressão gênica de vias sinalizadoras de biogênese mitocondrial e fibrogênese, a fim de que o conhecimento sobre a temática seja aprofundado. Além disso, uma limitação deste estudo foi a eutanásia e a coleta das amostras em um ponto temporal único, associada à ausência de mensurações funcionais dinâmicas *in vivo* (como a depuração de creatinina, proteinúria e transaminases séricas circulantes), o que certamente poderia conferir maior robustez à análise integrada entre a lesão tecidual local e a função orgânica sistêmica. Estudos futuros devem ampliar a avaliação funcional por meio da associação de diferentes testes de desempenho físico, permitindo distinguir alterações na força, potência, resistência e fadiga. A investigação de parâmetros musculares, incluindo massa muscular, hipertrofia, composição de fibras, proteínas relacionadas à contração e vias de sinalização anabólica, também poderá esclarecer se a ausência de progressão do grupo NT decorre de uma limitação da adaptação muscular ao TR. Adicionalmente, a avaliação de parâmetros metabólicos durante o exercício, como utilização de glicogênio, lactato e disponibilidade de substratos energéticos, poderá esclarecer a participação das alterações bioenergéticas hepáticas e renais na resposta funcional. Por fim, estudos com diferentes doses e períodos de exposição ao DN, associados a diferentes volumes e intensidades de TR, poderão determinar se a ausência de ganho de desempenho observada no grupo NT depende da dose acumulada do esteroide, da duração da exposição ou da magnitude da demanda imposta pelo treinamento.

Cabe ressaltar, todavia, que até o presente momento são escassos os estudos que analisaram de forma simultânea e associada os efeitos dos protocolos de TR e DN sobre o perfil bioenergético de bombas iônicas, o balanço redox e a histologia tecidual detalhada de fígado e rins em conjunto, sendo esta pesquisa pioneira neste aspecto integrativo. Ademais, a maior parte das pesquisas sobre a temática restringe

seus resultados às respostas musculares ou cardíacas isoladas, de modo que a avaliação concomitante e comparativa dos eixos metabólico-depuradores hepático e renal se configurou como uma importante lacuna explorada nesta dissertação.

6.14 Implicações práticas

Embora a presente dissertação se trate de um estudo pré-clínico, o que limita a extrapolação direta dos resultados para seres humanos, seus achados fornecem importantes compreensões sobre os efeitos da associação entre a administração de DN e o TR sobre o fígado e os rins. O modelo experimental utilizado possibilitou avaliar, de maneira controlada, alterações bioenergéticas, redox e morfológicas que dificilmente poderiam ser investigadas de forma integrada em humanos, contribuindo para uma melhor compreensão dos potenciais efeitos sistêmicos decorrentes da exposição a doses suprafisiológicas de esteroides anabólicos androgênicos.

Os achados indicam que o uso de DN, mesmo associado à prática de treinamento resistido, pode promover alterações na homeostase hepática e renal, incluindo modificações na atividade das ATPases, no metabolismo do glicogênio, no balanço redox e na organização histomorfométrica dos tecidos. Embora o treinamento tenha produzido respostas adaptativas em determinadas variáveis, especialmente relacionadas às defesas antioxidantes e à atividade das ATPases renais, não foi observado um efeito protetor global capaz de impedir as alterações associadas ao esteroide. Esses resultados reforçam que a prática de exercício físico não deve ser considerada, isoladamente, como um mecanismo capaz de neutralizar os potenciais efeitos adversos decorrentes do uso indiscriminado de EAA.

Na perspectiva prática, os achados sugerem que o uso de DN em associação ao TR não proporcionou vantagem adicional sobre o desempenho físico e pode limitar a adaptação esperada ao treinamento. Assim, a utilização de esteroides anabólicos com o objetivo de potencializar o desempenho não deve ser interpretada como estratégia capaz de substituir ou potencializar de forma previsível as adaptações promovidas pelo treinamento resistido, especialmente diante da ausência de ganho significativo observada no grupo NT.

Dessa forma, os resultados reforçam a importância da prevenção do uso não terapêutico e indiscriminado de esteroides anabólicos androgênicos, especialmente entre atletas e praticantes de treinamento resistido, destacando que os possíveis efeitos adversos não se restringem ao sistema musculoesquelético ou ao

desempenho físico, podendo também envolver órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase, como fígado e rins. Além disso, os achados podem contribuir para ações educativas e de conscientização direcionadas a praticantes de exercício físico, profissionais de Educação Física e demais profissionais envolvidos com a saúde e o desempenho esportivo, bem como subsidiar futuras pesquisas destinadas à identificação de estratégias de prevenção e redução dos danos associados à exposição aos EAA.

7 CONCLUSÃO

A administração de DN, isoladamente ou associada ao (TR), promoveu alterações bioquímicas, bioenergéticas e morfológicas no fígado e nos rins de ratos Wistar. No presente modelo experimental, a associação entre DN e TR:

- O TR aumentou o desempenho físico dos animais do grupo CT ao final do protocolo, enquanto o grupo NT não apresentou aumento significativo;
- O DN reduziu a atividade total das ATPases hepáticas, sem alterações significativas nas atividades das Ca^{2+} -, Mg^{2+} - e Na^+/K^+ -ATPases específicas;
- O TR aumentou as atividades das Ca^{2+} -, Mg^{2+} - e Na^+/K^+ -ATPases renais, enquanto a associação DN + TR aumentou a atividade total das ATPases renais;
- O DN aumentou o conteúdo de glicogênio hepático, enquanto DN e TR reduziram o conteúdo de glicogênio renal, com menor reserva no grupo NT;
- No fígado, o DN reduziu SOD e CAT e aumentou GST, MDA e proteínas carboniladas, caracterizando alterações no balanço redox e maior dano oxidativo;
- Nos rins, o DN reduziu CAT e FRAP e aumentou SOD, GST, NO e MDA, evidenciando alteração do balanço redox renal;
- O TR aumentou a atividade de GST no fígado e nos rins e aumentou a concentração de NO no fígado, enquanto o DN aumentou o NO renal;
- O DN reduziu a proporção de hepatócitos e de citoplasma e aumentou as proporções de capilares sinusóides e vasos sanguíneos no fígado, indicando alterações na organização morfológica hepática;

- No rim, o DN reduziu a proporção de glomérulos e corpúsculos renais e aumentou a área do espaço subcapsular, enquanto o TR promoveu alterações na proporção tubular e do interstício;
- O DN reduziu o peso absoluto do fígado, enquanto o peso absoluto e índice renossomático dos rins aumentou nos animais tratados com o esteroide;
- O DN reduziu a concentração hepática de IL-6, enquanto o TR aumentou as concentrações renais de IL-6 e IL-10;
- Não foram observadas alterações significativas em TNF- α , caspase-3, ACT α 2 e KIM-1 nas condições experimentais avaliadas;
- O TR reduziu o conteúdo de colágeno total renal, indicando modulação específica do remodelamento da matriz extracelular;
- De modo geral, o TR apresentou respostas tecido-específicas, principalmente sobre as ATPases renais e alguns componentes do balanço redox, mas não foi suficiente para impedir ou reverter as principais alterações bioquímicas e morfológicas associadas à administração de DN.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, P., *et al.* Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. **Journal of Applied Physiology**, v. 93, n. 4, p. 1318–1326, 2002.
- ABBAS, A. S. *et al.*, Unveiling the Impact of Nandrolone Decanoate on Kidney and Heart of Rattus Norvegicus. **Journal of Health and Rehabilitation Research**, v. 4, n. 1, 2024.
- ABDEL-EMAM, R. A.; ALI, M. F. Effect of L-carnitine supplementation on lead acetate-induced liver cell apoptosis and inflammation: role of caspase-3 and glycogen synthase kinase-3 β enzymes. **Life Sciences**, v. 291, p. 120277, 2022.
- ADEVA-ANDANY, M. M., *et al.*, Glycogen metabolism in humans. **Biochimica et Biophysica Acta – Clinical**, v. 5, p. 85–100, 2016.
- AEBI, H. Catalase *in vitro*. **Methods in Enzymology**, v. 105, p. 121–126, 1984.
- AHLBORG, G.; FELIG, P.; HAGENFELDT, L.; HENDLER, R.; WAHREN, J. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. **Journal of Clinical Investigation**, v. 53, n. 4, p. 1080–1090, 1974.
- AKHIGBE, R. E. *et al.*, Codeine-induced hepatic injury is via oxido-inflammatory damage and caspase-3-mediated apoptosis. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 12, p. 9521–9530, 2020.
- ALBANO, G. *et al.*, Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. **Healthcare**, v. 9, 2021.
- ALGHANNAM, A. F. *et al.*, Regulation of energy substrate metabolism in endurance exercise. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 9, 2021.
- ALMAZROO, O. A.; MIAH, M. K.; VENKATARAMANAN, R. Drug metabolism in the liver. **Clinical Liver Disease**, v. 21, n. 1, p. 1–20, 2017.
- ALQAHTANI, H. A.; AREF, M. The impact of anaerobic exercise on nephro-hazards of androgenic-anabolic steroids in male albino rats. **Brazilian Journal of Biology**, v. 85, e296392, 2025.
- ANDREATO, L. V. *et al.*, Use of the anabolic steroid nandrolone decanoate associated to strength training in Wistar rats. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v. 35, n. 2, p. 283-291, 2013.
- ARMITAGE, P.; BERRY, G. The planning of statistical investigations. In: **Statistical Methods in Medical Research**. Oxford: Blackwell, 1987. p. 179–185.

BAGCHUS, W. M., *et al.* Pharmacokinetic evaluation of three different intramuscular doses of nandrolone decanoate: analysis of serum and urine samples in healthy men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2624–2630, 2005.

BARONE, R. *et al.*, Nandrolone decanoate interferes with testosterone biosynthesis altering blood-testis barrier components. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 8, p. 1636–1647, 2017.

BASARIA, S. *et al.* Clinical review 138: anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 11, p. 5108–5117, 2001.

BECERRA, L. A.; MANSOUR, S. G. Exercise and kidney health: core curriculum 2026. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 87, n. 2, p. 246–259, 2026.

BEKEMEIER, H. Effect of androgens on calcium deposits in the kidney of the rat. **Acta Biologica et Medica Germanica**, v. 14, n. 6, p. 863–864, 1965.

BEKEMEIER, H. Localization of calcium deposits in the kidney of mouse, rabbit, dog and in hypervitaminosis D treated with estrogens. **Zeitschrift für Urologie und Nephrologie**, v. 60, n. 3, p. 145–148, 1967.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70–76, 1996.

BONANNI, R. *et al.*, Physical exercise and health: a focus on its protective role in neurodegenerative diseases. **Journal of Functional Morphology and Kinesiology**, v. 7, n. 2, 2022.

BONTING, S. L. *et al.*, Studies on sodium-potassium-activated adenosinetriphosphatase. IV. Correlation with cation transport sensitive to cardiac glycosides. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 98, n. 3, p. 413–419, 1962.

BONVENTRE, J. V.; YANG, L. Kidney injury molecule-1. **Current Opinion in Critical Care**, v. 16, n. 6, p. 556–561, 2010.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1–2, p. 248–254, 1976.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, v. 52, p. 302–310, 1978.

BUENO, J. R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 5, n. 29, p. 435–445, 2011.

BRULEY-ROSSET, M. *et al.*, Functional and quantitative changes of immune cells of ageing NZB mice treated with nandrolone decanoate. I. Effect on survival and autoantibody development. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 62, n. 3, p. 630–638, 1985.

BRUNETTE, M. G. *et al.*, Characterization of the high and low affinity components of the renal Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 68, n. 6, p. 718–726, 1990.

BYCHKOVA, S. *et al.*, Bafilomycin A1 molecular effect on ATPase activity of subcellular fraction of human colorectal cancer and rat liver. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, 2024.

CABRAL-SANTOS, C. *et al.*, Interleukin-10 responses from acute exercise in healthy subjects: a systematic review. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 7, p. 9956–9965, 2019.

CARNEIRO, J. A. C. *et al.*, Importância do óxido nítrico no desempenho e na fisiologia do exercício. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 11, n. 1, p. 261, 2024.

CARNEIRO JÚNIOR, M. **Efeitos do treinamento físico e do destreinamento sobre propriedades moleculares e mecânicas de cardiomiócitos isolados de ratos normotensos e hipertensos**. 2013. 104 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.

CARVALHO, R. P. R. *et al.*, High doses of eugenol cause structural and functional damage to the rat liver. **Life Sciences**, v. 304, p. 120696, 2022.

CHAVES, E. A. *et al.*, Exercise-induced cardioprotection is impaired by anabolic steroid treatment through a redox-dependent mechanism. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 138, p. 267–272, 2013.

CHEN, C. T. *et al.*, Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 643954, 2013.

COGGAN, A. R. Plasma glucose metabolism during exercise in humans. **Sports Medicine**, v. 11, n. 2, p. 102–124, 1991.

COMMONER, B.; TOWNSEND, J.; PAKE, G. E. Free radicals in biological materials. **Nature**, v. 174, n. 4432, p. 689–691, 1954.

COUTO-SANTOS, F. *et al.*, Impact of early arsenic exposure on the mineral content and oxidative status of the liver and kidney of pubescent and adult rats. **Biological Trace Element Research**, v. 202, n. 4, p. 1644–1655, 2024.

CUNHA, T. S. *et al.*, Influence of high-intensity exercise training and anabolic androgenic steroid treatment on rat tissue glycogen content. **Life Sciences**, v. 77, n. 9, p. 1030–1043, 2005.

- CURTHOYS, N. P.; MOE, O. W. Proximal tubule function and response to acidosis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 9, p. 1627–1638, 2014.
- da SILVA, C. A. *et al.*, Perfil Eletrocardiográfico e Conteúdo Glicogênico Muscular de Ratos Tratados com Nandrolona. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 6, p. 720-725, 2010.
- DALLE-DONNE, I. *et al.*, Protein carbonylation in human diseases. **Trends in Molecular Medicine**, v. 9, n. 4, p. 169–176, 2003.
- DANTAS, P. S., *et al.* Nandrolone combined with strenuous resistance training impairs myocardial proteome profile of rats. **Steroids**, v. 175, p. 108916, 2021.
- DELEVE, L. D. Hepatic microvasculature in liver injury. **Seminars in Liver Disease**, v. 27, n. 4, p. 390–400, 2007.
- DEL RIO, D.; STEWART, A. J.; PELLEGRINI, N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 15, n. 4, p. 316–328, 2005.
- DE MELO JUNIOR, A. F. *et al.*, Anabolic-androgen steroids: a possible independent risk factor to cardiovascular, kidney and metabolic syndrome. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 495, p. 117238, 2025.
- DIBONA, G. F. Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 289, n. 3, p. R633–R641, 2005.
- DIETERICH, S.; BIELIGK, U.; BEULICH, K.; HASENFUSS, G.; PRESTLE, J. Gene expression of antioxidative enzymes in the human heart. **Circulation**, v. 101, n. 1, p. 33–39, 2000.
- DIETERLE, F. *et al.*, Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. **Nature Biotechnology**, v. 28, n. 5, p. 455–462, 2010.
- DHONDUP, T.; QIAN, Q. Acid-base and electrolyte disorders in patients with and without chronic kidney disease: an update. **Kidney Diseases**, v. 3, n. 4, p. 136–148, 2017.
- DOCHERTY, S. *et al.*, The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 2022.
- DRAPER, H. H.; HADLEY, M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 421–431, 1990.

DYLA, M. *et al.*, Structure and mechanism of P-type ATPase ion pumps. **Annual Review of Biochemistry**, v. 89, p. 583–603, 2020.

EMAD, D. *et al.*, Modulation of Keap-1/Nrf2/HO-1 and NF- κ B/caspase-3 signaling pathways by dihydromyricetin ameliorates sodium valproate-induced liver injury. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 758, p. 110084, 2024.

ENGVALL, E.; JONSSON, K.; PERLMANN, P. Enzyme-linked immunosorbent assay. II. Quantitative assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labelled antigen and antibody-coated tubes. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 251, n. 3, p. 427–434, 1971.

EVANS, D. J. Membrane adenosine triphosphatase of *Escherichia coli*: activation by calcium ion and inhibition by monovalent cations. **Journal of Bacteriology**, v. 100, n. 2, p. 914–922, 1969.

FALQUETO, H. *et al.*, Can conditions of skeletal muscle loss be improved by combining exercise with anabolic-androgenic steroids? A systematic review and meta-analysis of testosterone-based interventions. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 22, n. 2, p. 161–178, 2021.

FELIG, P.; WAHREN, J. Amino acid metabolism in exercising man. **Journal of Clinical Investigation**, v. 50, n. 12, p. 2703–2714, 1971.

FÉRAILLE, E.; DOUCET, A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 1, p. 345–418, 2001.

FERRUCCI, L.; FABBRI, E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 9, p. 505–522, 2018.

FILHO, J. C. Efeitos do esteróide anabólico nandrolona sobre o músculo sóleo de ratos submetidos a treinamento físico através de natação: estudo histológico, histoquímico e morfométrico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, p. 243–247, 2006.

FORSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**, v. 33, n. 7, p. 829–837, 2012.

FRANKENFELD, S. P. *et al.*, Nandrolone decanoate inhibits gluconeogenesis and decreases fasting glucose in Wistar male rats. **Journal of Endocrinology**, v. 220, n. 2, p. 143–153, 2014.

FRANKENFELD, S. P. *et al.*, The Anabolic Androgenic Steroid Nandrolone Decanoate Disrupts Redox Homeostasis in Liver, Heart and Kidney of Male Wistar Rats. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, e102699, 2014.

FREITAS, M. J. R.; RIBEIRO, R. T. Aspectos clínico-patológicos de pacientes submetidos à biópsia renal. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 3, 2006.

FRIEDMAN, S. L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 4, p. 2247–2250, 2000.

GEUSENS, P. Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis. **Clinical Rheumatology**, v. 14, supl. 3, p. 32–39, 1995.

GEWIN, L. S. Sugar or fat? Renal tubular metabolism reviewed in health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 5, 2021.

GLEESON, M. *et al.*, The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 607–615, 2011.

GOLLNICK, P. D. Free fatty acid turnover and the availability of substrates as a limiting factor in prolonged exercise. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 301, p. 64–71, 1977.

GONZALEZ, J. T., *et al.* Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 311, n. 3, p. E543–E553, 2016.

GOOGLE. Gemini 3.7 Flash. Modelo de linguagem de grande escala. 2026. Disponível em: <https://gemini.google.com>.¹

HABIG, W. H. *et al.*, Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130–7139, 1974.

HAGELOCH, W. *et al.*, Rhabdomyolysis in a bodybuilder using anabolic steroids. **Sportverletzung Sportschaden**, v. 2, n. 3, p. 122–125, 1988.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 8, n. 2, p. 89–193, 1985.

HAMIDVAND, A. *et al.*, Acute effects of resistance exercise on skeletal muscle glycogen depletion: a systematic review and meta-analysis. **Physiological Reports**, v. 13, n. 24, e70683, 2025.

HARGREAVES, M.; SPRIET, L. L. Exercise metabolism: fuels for the fire. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 8, 2018.

HASSAN, A. F., & KAMAL, M. M. Effect of exercise training and anabolic androgenic steroids on hemodynamics, glycogen content, angiogenesis and apoptosis of cardiac muscle in adult male rats. **International journal of health sciences**, 7(1), 47, 2013

¹ Para adequação do vocabulário técnico, desenvolvimento e melhoria de qualidade de figuras utilizou-se o modelo OpenAI 2026 e Gemini Google 3.7 Flash 2026. O conteúdo intelectual, a análise e as interpretações são de responsabilidade exclusiva da autora.

HAVASI, A.; BORKAN, S. C. Apoptosis and acute kidney injury. **Kidney International**, v. 80, n. 1, p. 29–40, 2011.

HAYES, J. D.; FLANAGAN, J. U.; JOWSEY, I. R. Glutathione transferases. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 45, p. 51–88, 2005.

HEEMSKERK, S. *et al.*, Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 5, n. 11, p. 629–640, 2009.

HEIDARI, E. *et al.*, Effect of nandrolone treatment with and without resistance training on superoxide dismutase concentration and pathology of kidney tissue in rats. **Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences**, v. 9, n. 2, 2020.

HEINLEIN, C. A.; CHANG, C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. **Endocrine Reviews**, v. 23, n. 2, p. 175–200, 2002.

HJERTÉN, S.; PAN, H. Purification and characterization of two forms of a low-affinity Ca^{2+} -ATPase from erythrocyte membranes. **Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes**, v. 728, n. 2, p. 281–288, 1983.

HOLLOSZY, J. O.; KOHRt, W. M.; HANSEN, P. A. The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise. **Frontiers in Bioscience**, v. 3, p. D1011–D1027, 1998.

HUGHES, J.; GOBE, G. Identification and quantification of apoptosis in the kidney using morphology, biochemical and molecular markers. **Nephrology**, v. 12, n. 5, p. 452–458, 2007.

IDRISS, H. T.; NAISMITH, J. H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). **Microscopy Research and Technique**, v. 50, n. 3, p. 184–195, 2000.

IGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants—superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287–293, 2019.

JOHANSEN, K. L. *et al.* Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 281, n. 14, p. 1275–1281, 1999.

JOHANSSON, A. S.; MANNERVIK, B. Human glutathione transferase A3-3, a highly efficient catalyst of double-bond isomerization in the biosynthetic pathway of steroid hormones. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 35, p. 33061–33065, 2001.

JORGENSEN, P. L. *et al.*, Structure and mechanism of Na,K-ATPase: functional sites and their interactions. **Annual Review of Physiology**, v. 65, p. 817–849, 2003.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica. 12. ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

JWAD, S. M.; MOHAMMED, D. Y. Effect of some types of doping used by athletes on liver and kidneys functional performance in albino male rats. **Journal of Global Pharma Technology**, v. 9, n. 11, p. 139–156, 2017.

KANAYAMA, G.; POPE, H. G. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 464, p. 4–13, 2018.

KARIMI, S. *et al.*, Nandrolone decanoate-induced hypogonadism in male rats: dose- and time-dependent effects on pituitary and testicular hormonal functions. **Physiological Reports**, v. 12, n. 19, e70053, 2024.

KARMAKOVA, T. *et al.*, Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (review). **Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine**, v. 13, n. 3, p. 64–78, 2021.

KAWAMURA, T.; MURAOKA, I. **Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint.** *Antioxidants*, v. 7, n. 9, 2018.

KHALAFI, M. *et al.*, Comparative efficacy of different exercise interventions on intrahepatic lipid content, glucose homeostasis, and liver function in adults with and without nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. **Obesity Reviews**, v. 27, n. 4, e70052, 2026.

KIERSZENBAUM, A. L. **Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

KINNE-SAFFRAN, E.; KINNE, R. Further evidence for the existence of an intrinsic bicarbonate-stimulated Mg^{2+} -ATPase in brush border membranes isolated from rat kidney cortex. **Journal of Membrane Biology**, v. 49, n. 3, p. 235–251, 1979.

KJAER, M. Hepatic glucose production during exercise. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 441, p. 117–127, 1998.

KRISHNAN, P. V. *et al.*, Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 43, n. 7, p. 672–675, 2009.

KUTSCHER, E. C. *et al.*, Anabolic steroids: a review for the clinician. **Sports Medicine**, v. 32, n. 5, p. 285–296, 2002.

LASKI, M. E.; KURTZMAN, N. A. The renal adenosine triphosphatases: functional integration and clinical significance. **Mineral and Electrolyte Metabolism**, v. 22, n. 5–6, p. 410–422, 1996.

LANE, P. H. *et al.*, Chronic administration of furosemide augments renal weight and glomerular capillary pressure in normal rats. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 275, n. 2, p. F230–F234, 1998.

LAVIN, K. M. *et al.*, State of knowledge on molecular adaptations to exercise in humans: historical perspectives and future directions. **Comprehensive Physiology**, v. 12, n. 2, p. 3193–3279, 2022.

LEVINE, R. L. *et al.*, Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. **Methods in Enzymology**, v. 233, p. 346–357, 1994.

LIMA, E. M. *et al.*, Eight weeks of treatment with nandrolone decanoate in female rats promotes disruption in the redox homeostasis and impaired renal function. **Life Sciences**, v. 242, p. 117227, 2020.

LUCHI, W. M. *et al.*, Nephrocalcinosis associated with the use of anabolic steroid. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, n. 1, p. 135–140, 2015.

MACINNIS, M. J.; GIBALA, M. J. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 9, p. 2915–2930, 2017.

MAGALHAES, S. C. *et al.*, High-dose nandrolone decanoate induces oxidative stress and inflammation in retroperitoneal adipose tissue of male rats. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 203, p. 105728, 2020.

MAHMOOD, S. J. Effect of some types of doping used by athletes on liver and kidneys functional performance in albino male rats. **Journal of Global Pharma Technology**, v. 9, n. 11, 2018.

MARAÑÓN HERRERA, S. T. D. V.; SALGADO ZAMORA, H.; MAYA PEÑA, E. Efecto del anabólico acetato de trembolona sobre el crecimiento de *Carassius auratus* (Pisces: Cyprinidae). **Hidrobiológica**, v. 18, n. 1, p. 41–50, 2008.

MARCH, D. S. *et al.*, The effect of non-pharmacological and pharmacological interventions on measures associated with sarcopenia in end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1817, 2022.

MARTINS, D. B. *et al.*, Lipid peroxidation in rats treated with vincristine sulphate and nandrolone decanoate. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 1, p. 107–113, 2011.

MARZANO, C. *et al.*, The significance of nonobstructive sinusoidal dilatation of the liver: impaired portal perfusion or inflammatory reaction syndrome. **Hepatology**, v. 62, n. 3, p. 956–963, 2015.

MAYNARD, C. L.; WEAVER, C. T. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. **Immunological Reviews**, v. 226, p. 219–233, 2008.

MCALLISTER, R. Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 30, n. 3, p. 375–381, 1998.

MCCULLOUGH, D. *et al.*, How the love of muscle can break a heart: impact of anabolic androgenic steroids on skeletal muscle hypertrophy, metabolic and cardiovascular health. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 22, n. 2, p. 389–405, 2021.

MEDERACKE, I. *et al.*, High-yield and high-purity isolation of hepatic stellate cells from normal and fibrotic mouse livers. **Nature Protocols**, v. 10, n. 2, p. 305–315, 2015.

MEMUDU, A. E., E DONGO, G. A. A study to demonstrate the potential of Anabolic Androgen Steroid to activate oxidative tissue damage, nephrotoxicity and decline endogenous antioxidant system in renal tissue of Adult Wistar Rats. **Toxicology Reports**, 10, 320-326, 2023.

MENG, Q.; SU, C. H. The impact of physical exercise on oxidative and nitrosative stress: balancing the benefits and risks. **Antioxidants**, v. 13, n. 5, 2024.

MOLDOVEANU, A. I.; SHEK, P. N.; SHEPHARD, R. J. The cytokine response to physical activity and training. **Sports Medicine**, v. 31, n. 2, p. 115–144, 2001.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 2002–2012, 1993.

MORENO, C. *et al.*, Transient electrical currents mediated by the Na⁺/K⁺-ATPase: a tour from basic biophysics to human diseases. **Biophysical Journal**, v. 119, n. 2, p. 236–242, 2020.

NASH, D. *et al.*, IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: potential consequences for health and athletic performance. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 33, n. 1, p. 4–19, 2023.

NERI, M. *et al.*, Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 430–437, 2011.

NEVES, V. J., *et al.* Efeitos cardiovasculares da associação de esteroides anabólicos androgênicos com treinamento físico resistido. **Arquivos em Movimento**, v. 11, n. 2, p. 56–69, 2015.

NIEDFELDT, M. W. Anabolic steroid effect on the liver. **Current Sports Medicine Reports**, v. 17, n. 3, p. 97–102, 2018.

NIKOLAIDIS, M. G.; MOUGIOS, V. Effects of exercise on the fatty-acid composition of blood and tissue lipids. **Sports Medicine**, v. 34, n. 15, p. 1051–1076, 2004.

NIKOLIC, T., *et al.*, The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 411, n. 1–2, p. 95–105, 2016.

OHNISHI, T. *et al.* A comparative study of plasma membrane Mg²⁺-ATPase activities in normal, regenerating and malignant cells. **Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes**, v. 684, n. 1, p. 67–74, 1982.

OpenAI. ChatGPT (GPT-5.6 Luna). OpenAI, 2026²

OSBORN, J. L. Relation between sodium intake, renal function, and the regulation of arterial pressure. **Hypertension**, v. 17, n. 1 Suppl., p. I91–I96, 1991.

PAN, Y. *et al.*, Time and dose selective glucose metabolism for glucose homeostasis and energy conversion in the liver. **NPJ Systems Biology and Applications**, v. 10, n. 1, p. 107, 2024.

PAVENSTÄDT, H.; KRIZ, W.; KRETZLER, M. Cell biology of the glomerular podocyte. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 1, p. 253–307, 2003.

PEDERSEN, B. K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 47, n. 8, p. 600–611, 2017.

PEDERSEN, B. K. *et al.*, Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. **Exercise Immunology Review**, v. 7, p. 18–31, 2001.

PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. **Essays in Biochemistry**, v. 42, p. 105–117, 2006.

PEDERSEN, B. K.; FEBBRAIO, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiological Reviews**, v. 88, p. 1379–1406, 2009.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 4, p. 1154–1162, 2005.

PETROVIC, A. *et al.*, Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: an update. **World Journal of Gastroenterology**, v. 28, n. 26, p. 3071–3080, 2022.

PINHEIRO, J. L. *et al.*, Nandrolone decanoate is prooxidant in the myocardium of exercised or sedentary rats. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, n. 1, p. 16–20, 2020.

POHLE, K.; BEKEMEIER, H. Coincidence between nephrocalcitotropic and estrogenic efficacy of some anabolic agents, androgens, gestagens and estrogens. **Deutsche Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde mit Zentralblatt für die gesamte Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde**, v. 52, n. 5, p. 362–365, 1967.

² Para adequação do vocabulário técnico, desenvolvimento e melhoria de qualidade de figuras utilizou-se o modelo OpenAI 2026 e Gemini Google 3.7 Flash 2026. O conteúdo intelectual, a análise e as interpretações são de responsabilidade exclusiva da autora.

POHLE, K.; BEKEMEIER, H. Parallelism between nephrocalcitropotropic and estrogenic activity of some anabolic steroids, androgens, progestational hormones and estrogens. **Endokrinologie**, v. 52, n. 5, p. 362–365, 1968.

POORTMANS, J. R. Exercise and renal function. **Sports Medicine**, v. 1, n. 2, p. 125–153, 1984.

POZZI, R. *et al.*, Nandrolone decanoate and resistance exercise affect body composition and energy metabolism. **Steroids**, v. 174, p. 108899, 2021.

PRAT, J. Wilms tumor in an adult associated with androgen abuse. **JAMA**, v. 237, n. 21, p. 2322–2323, 1977.

PROETTI, S. As pesquisas qualitativa e quantitativa como métodos de investigação científica: um estudo comparativo e objetivo. **Revista Lumen**, v. 2, n. 4, 2018.

RADAK, Z. *et al.*, Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 18, n. 10, p. 1208–1246, 2013.

RIEZZO, I. *et al.*, Chronic nandrolone administration promotes oxidative stress, induction of pro-inflammatory cytokine and TNF- α mediated apoptosis in the kidneys of CD1 treated mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 280, n. 1, p. 97–106, 2014.

RIGATTO, K. V.; BÖHLKE, M.; IRIGOYEN, M. C. Sistema renina angiotensina: da fisiologia ao tratamento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 13, n. 3, p. 1–5, 2004.

ROCHA, M. P.; MENTETZIDES, S. H.; DREW, R. C. Renal blood flow during exercise: understanding its measurement with Doppler ultrasound. **Journal of Applied Physiology**, v. 134, n. 4, p. 1004–1010, 2023.

RODRIGUES, A. C. *et al.*, Efeitos do treinamento físico aeróbico contínuo e resistido na função endotelial mediada pelo óxido nítrico: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 18, n. 3, p. 286-297, 2013.

ROSA, N. G. *et al.*, Rabdomiólise. **Acta Médica Portuguesa**, v. 18, n. 4, p. 271–281, 2005.

ROÇA, A. E. *et al.*, Chronic nandrolone decanoate administration effects on antioxidant parameters in Wistar rats. **Romanian Biotechnological Letters**, v. 26, n. 2, p. 2483-2488, 2020.

RUI, L. Energy metabolism in the liver. **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 1, p. 177–197, 2014.

SAAD AL-DHUAYAN, I. Possible protective role of whey protein on the rat's liver tissues treated with nandrolone decanoate. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 21, n. 6, p. 262–274, 2018.

SADOWSKA-KRĘPA, E. *et al.*, High-dose testosterone supplementation disturbs liver pro-oxidant/antioxidant balance and function in adolescent male Wistar rats undergoing moderate-intensity endurance training. **PeerJ**, v. 8, e10228, 2020.

SAITOH, T. *et al.*, Comparison of erythropoietic response to androgen in young and old senescence accelerated mice. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 109, p. 125–139, 1999.

SALEM, N. A.; ALNAHDI, H. S. Biochemical effects of nandrolone decanoate abuse on experimental animal model. **Biomedical Research and Clinical Practice**, 2019.

SANTOS, R. A. S. *et al.*, Characterization of a new selective antagonist for angiotensin-(1-7), D-pro7-angiotensin-(1-7). **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 737–743, 2003.

SATTLER, F. R.; JAQUE, S. V.; SCHROEDER, E. T.; OLSON, C.; DUBE, M. P.; MARTINEZ, C.; BRIGGS, W.; HORTON, R.; AZEN, S. Effects of pharmacological doses of nandrolone decanoate and progressive resistance training in immunodeficient patients infected with human immunodeficiency virus. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 4, p. 1268–1276, 1999.

SCHINONI, M. I. Fisiologia hepática. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 76, n. 1, p. S5–S9, 2006.

SHAHIDI, N. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clinical Therapeutics**, v. 23, n. 9, p. 1355–1390, 2001.

SHALABY, A. M.; EL SHAER, D. F. Lycopene protects against renal cortical damage induced by nandrolone decanoate in adult male rats. **Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger**, v. 224, p. 142–152, 2019.

SHALABY, A. M.; EL SHAER, D. F. Reversal of the hepatic damage induced by the supraphysiological dose of nandrolone decanoate after its withdrawal in the adult male rat. **Tissue and Cell**, v. 53, p. 44–52, 2018.

SHALABY, A. M.; BAHEY, N. G. Reversal of the hepatic damage induced by the supraphysiological dose of nandrolone decanoate after its withdrawal in the adult male rat. **Tissue and Cell**, v. 53, p. 44–52, 2018.

SHEPHARD, R. J.; JOHNSON, N. Effects of physical activity upon the liver. **European Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 1, p. 1–46, 2015.

SHIRPOOR, A.; NADERI, R. Nandrolone decanoate induced kidney injury through miRNA-146a targeting IRAK1 and TRAF6 via activation of the NF-kappaB pathway: the effect of moderate exercise. **Steroids**, v. 211, p. 109503, 2024.

SILVA, F. O. C.; MACEDO, D. V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 13, n. 4, p. 320, 2011.

SILVA, P. H.; MOHEBBI, N. Kidney metabolism and acid–base control: back to the basics. **Pflügers Archiv**, v. 474, n. 8, p. 919–934, 2022.

SILVEIRA, D.; TOLFO, C.; CÓRDOVA, F. A pesquisa científica. In: **Métodos de pesquisa**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009. p. 33–44.

SINGH, C.; BISHOP, P.; WILLSON, R. Extreme hyperbilirubinemia associated with the use of anabolic steroids, health/nutritional supplements, and ethanol: response to ursodeoxycholic acid treatment. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 91, n. 4, p. 783–785, 1996.

SOARES, A. F. *et al.*, Histologia renal e hepática de ratos treinados com natação sob tratamento com estanozolol. In: **Ciência Animal e Veterinária: inovações e tendências**. São Paulo: Editora Científica Digital, 2021. p. 175–188.

SONG, J. *et al.*, Understanding kidney injury molecule-1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. **American Journal of Translational Research**, v. 11, n. 3, 2019.

SOON, G. S. T.; TORBENSON, M. The liver and glycogen: in sickness and in health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6133, 2023.

SØRENSEN, P. G. The Mg²⁺-dependent ATPase from the erythrocyte plasma membrane of the flounder *Platichthys flesus* L. General properties and some observations on the steady state kinetics. **Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry**, v. 75, n. 1, p. 153–161, 1983.

STEENSBURG, A. *et al.*, IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 285, n. 2, p. E433–E437, 2003.

STIMAC, D. *et al.*, Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 350–352, 2002.

SUZUKI, M. Physical exercise and renal function. **The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine**, v. 4, n. 1, p. 17–29, 2015.

TAKAMATU, E. E. **Tumor de Wilms: características clínicas e cirúrgicas**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas: Pediatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

TESLAA, T. *et al.*, The source of glycolytic intermediates in mammalian tissues. **Cell Metabolism**, v. 33, n. 2, p. 367–378.e5, 2021.

THOMPSON, R. W. *et al.*, Modulation of overload-induced inflammation by aging and anabolic steroid administration. **Experimental Gerontology**, v. 41, n. 11, p. 1136–1148, 2006.

TIAN, Z.; LIANG, M. Renal metabolism and hypertension. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 963, 2021.

TIBANA, R. A. *et al.*, Effects of rest interval length on Smith machine bench press performance and perceived exertion in trained men. **Perceptual and Motor Skills**, v. 117, n. 3, p. 682–695, 2013.

TOFIGHI, A. *et al.*, Nandrolone administration with or without strenuous exercise promotes overexpression of nephrin and podocin genes and induces structural and functional alterations in the kidneys of rats. **Toxicology Letters**, v. 282, p. 147–153, 2018.

TOFIGHI, A. *et al.*, The effect of nandrolone treatment with and without enforced swimming on histological and biochemical changes in the heart and coronary artery of male rats. **The Anatolian Journal of Cardiology**, v. 17, n. 3, p. 176–183, 2017.

TREFTS, E.; GANNON, M.; WASSERMAN, D. H. The liver. **Current Biology**, v. 27, n. 21, p. R1147–R1151, 2017.

TREFTS, E.; WILLIAMS, A. S.; WASSERMAN, D. H. Exercise and the regulation of hepatic metabolism. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 135, p. 203–225, 2015.

TSIKAS, D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 851, n. 1–2, p. 51–70, 2007.

TSUCHIDA, T.; FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 7, p. 397–411, 2017.

TSUKAMOTO, Y. *et al.*, Ca²⁺-dependent ATPases in the basolateral membrane of rat kidney cortex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 261, n. 6, p. 2718–2724, 1986.

TUTUNEA-FATAN, E. *et al.*, Sensing dying cells in health and disease: the importance of kidney injury molecule-1. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 35, n. 6, p. 795–808, 2024.

VERLENGIA, R. *et al.*, Efeito de diferentes doses de nandrolona associado ao treinamento de força sobre o perfil fenotípico e área de secção transversa do músculo de ratos. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 27, n. 1, p. 83–90, 2013.

- VIEIRA, R. P. *et al.*, Dose-dependent hepatic response to subchronic administration of nandrolone decanoate. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 5, p. 842–847, 2008.
- WAKE, K. “Sternzellen” in the liver: perisinusoidal cells with special reference to storage of vitamin A. **American Journal of Anatomy**, v. 132, n. 4, p. 429–462, 1971.
- WANG, M. J.; ZHANG, H. L.; CHEN, F.; GUO, X. J.; LIU, Q. G.; HOU, J. The double-edged effects of IL-6 in liver regeneration, aging, inflammation, and diseases. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, p. 62, 2024.
- WANG, Y., *et al.* Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 6, p. 1915–1928, 2018.
- WASSERMAN, D. H.; CHERRINGTON, A. D. Hepatic fuel metabolism during muscular work: role and regulation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 260, n. 6, p. E811–E824, 1991.
- WIJNAND, H. P., *et al.* Pharmacokinetic parameters of nandrolone (19-nortestosterone) after intramuscular administration of nandrolone decanoate (Deca-Durabolin) to healthy volunteers. **Acta Endocrinologica Supplementum**, v. 271, p. 19–30, 1985.
- YANG, X.; HAN, L. Roles of renal drug transporter in drug disposition and renal toxicity. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1141, p. 341–360, 2019.
- YOUNES-IBRAHIM, M. The kidney: function, cells and biomarkers. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 1, p. 3–4, 2021.
- ZELLEROTH, S., *et al.* Toxic Impact of Anabolic Androgenic Steroids in Primary Rat Cortical Cell Cultures. **Neuroscience**, 397, pp. 172-183, 2019.
- ZHANG, P. L.; LIU, M. L. From acute tubular injury to tubular repair and chronic kidney diseases – KIM-1 as a promising biomarker for predicting renal tubular pathology. **Current Research in Physiology**, v. 8, p. 100152, 2025.
- ZHANG, T.; WIDDOP, R. E.; RICARDO, S. D. Transition from acute kidney injury to chronic kidney disease: mechanisms, models, and biomarkers. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 327, n. 5, p. F788–F805, 2024.
- ZHENG, Z. Y.; WENG, S. Y.; YU, Y. Signal molecule-mediated hepatic cell communication during liver regeneration. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 46, p. 5776–5783, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Marcadores bioquímicos no fígado e nos rins

Tabela 1. Marcadores Bioquímicos no fígado e nos rins

Variável	C	CT	N	NT	Interação TR e DN	Fator TR	Fator DN
						p	p
Fígado							
IL-6 (pg/ mg/ptn)	17,01 ± 1,85	18,65 ± 1,83	10,99 ± 1,32	8,92 ± 1,06	0,24	0,89	<0,0001 †
IL-10 (pg/ mg/ptn)	9,78 ± 0,50	9,49 ± 1,00	10,26 ± 1,55	8,38 ± 0,64	0,44	0,29	0,75
TNF-α (pg/ mg/ptn)	15,06 ± 3,37	20,57 ± 6,85	13,81 ± 2,21	23,38 ± 4,80	0,66	0,12	0,86
Caspase-3 (ng/mg/ptn)	0,75 ± 0,05	0,69 ± 0,05	0,70 ± 0,06	0,65 ± 0,03	0,93	0,34	0,48
ACTα2 (ng/ mg/ptn)	0,20 ± 0,008	0,24 ± 0,030	0,22 ± 0,025	0,23 ± 0,019	0,53	0,29	0,78
Rim							
IL-6 (pg/ mg/ptn)	12,78 ± 1,33	18,92 ± 1,66	11,05 ± 2,84	17,68 ± 3,51	0,92	<0,05 *	0,56
IL-10 (pg/ mg/ptn)	16,61 ± 1,83	22,12 ± 2,58	18,90 ± 1,96	23,13 ± 1,95	0,76	<0,05 *	0,44
TNF-α (pg/ mg/ptn)	10,48 ± 1,31	16,18 ± 2,84	15,40 ± 3,35	15,00 ± 2,62	0,26	0,32	0,48
Caspase-3 (ng/ mg/ptn)	3,43 ± 0,28	3,53 ± 0,33	3,68 ± 0,35	3,38 ± 0,37	0,55	0,77	0,87
KIM-1 (ng/mg/ptn)	1,48 ± 0,227	1,72 ± 0,173	1,50 ± 0,070	1,99 ± 0,359	0,59	0,13	0,54

Legenda: Dados em média ± erro padrão da média de 6 animais em cada grupo. Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; DN, Decanoato de nandrolona. ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^ap ≤ 0,05 vs. C; ^bp ≤ 0,05 vs. CT; ^cp ≤ 0,05 vs. NS; * p ≤ 0,05 fator treinamento, † p ≤ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

APÊNDICE B – Proporção volumétrica dos elementos teciduais do fígado

Tabela 2. Proporção volumétrica dos elementos teciduais do fígado

Variável	C	CT	N	NT	Interação TR e DN	Fator TR	Fator DN
					p	p	p
Núcleo de hepatócito (%)	22,85 ± 0,87	20,13 ± 1,80	19,56 ± 0,47	18,00 ± 0,98 ^a	0,61	0,07	<0,05†
Citoplasma de hepatócito (%)	61,83 ± 2,42	56,4 ± 2,00	44,95 ± 1,01 ^{a,b}	53,09 ± 3,84	<0,05#	0,59	<0,005†
Hepatócito (%)	84,69 ± 1,70	76,54 ± 1,58 ^a	64,52 ± 0,79 ^{a,b}	71,10 ± 3,11 ^a	0,001#	0,069	<0,0001†
Capilares sinusóides (%)	10,71 ± 0,93	15,88 ± 1,17	21,68 ± 1,47 ^a	16,43 ± 2,39	0,003#	0,98	0,001†
Vasos sanguíneos (%)	4,59 ± 0,88	7,58 ± 1,40	13,80 ± 1,74 ^{a,b}	12,30 ± 1,32 ^a	0,11	0,59	<0,0001†

Legenda: Dados em média ± erro padrão da média de 6 animais em cada grupo. Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; DN, Decanoato de nandrolona. ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^ap ≤ 0,05 vs. C; ^bp ≤ 0,05 vs. CT; ^cp ≤ 0,05 vs. NS; * p ≤ 0,05 fator treinamento, † p ≤ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

APÊNDICE C – Proporção volumétrica e área entre os elementos teciduais do rim

Tabela 3. Proporção volumétrica e área entre os elementos teciduais do rim

Variável	C	CT	N	NT	Interação TR e DN	Fator TR	Fator DN
					p	p	p
Glomérulo (%)	7,4 ± 0,56	6,52 ± 0,69	5,97 ± 0,39	5,78 ± 0,28	0,5	0,3	<0,05†
Cápsula de Bowman (%)	1,07 ± 0,07	0,94 ± 0,05	0,85 ± 0,11	1,04 ± 0,06	0,57	0,69	0,47
Corpúsculo renal (%)	8,47 ± 0,58	7,46 ± 0,72	6,83 ± 0,45	6,83 ± 0,32	0,36	0,36	0,04†
Túbulos (%)	86,82 ± 1,14	88,62 ± 0,82	89,30 ± 0,88	87,24 ± 0,75	0,04 #	0,88	0,55
Interstícios (%)	2,53 ± 0,52	3,10 ± 0,49	2,31 ± 0,32	4,22 ± 0,44 ^c	0,15	0,01*	0,33
Vasos sanguíneos (%)	0,80 ± 0,15	2,16 ± 0,76	1,55 ± 0,39	1,71 ± 0,28	0,11	0,2	0,75
Cápsula de Bowman (µm ²)	37555 ± 1540,94	32421 ± 2290,86	35913 ± 1953,80	35954 ± 1439,32	0,17	0,18	0,61
Glomérulo (µm ²)	28020 ± 873,97	22229 ± 1714,70 ^a	23768 ± 1203,40	23954 ± 1184,54	0,03 #	0,04*	0,33
Espaço subcapsular (µm ²)	9534 ± 714,43	10192 ± 773,01	12146 ± 827,53	12000 ± 707,65	0,6	0,73	0,008†

Legenda: Dados em média ± erro padrão da média de 6 animais em cada grupo. Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; DN, Decanoato de nandrolona. ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^ap ≤ 0,05 vs. C; ^bp ≤ 0,05 vs. CT; ^cp ≤ 0,05 vs. NS; * p ≤ 0,05 fator treinamento, † p ≤ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

APÊNDICE D – Conteúdo de glicogênio e colágeno total hepático e renal

Tabela 4. Conteúdo de glicogênio e colágeno total hepático e renal

Variável	C	CT	N	NT	Interação TR e DN	Fator TR	Fator DN
					p	p	p
Glicogênio fígado (mm ²)	18,92 ± 2,45	22,69 ± 2,04	27,65 ± 2,18 ^a	31,37 ± 1,81 ^{a,b}	0,98	0,09	0,0006†
Glicogênio rim (mm ²)	42,09 ± 1,56	37,46 ± 1,24	35,63 ± 2,31 ^a	32,48 ± 1,13 ^c	0,65	0,02*	0,002†
Colágeno Total (%) fígado	2,45 ± 0,54	2,56 ± 0,51	3,33 ± 0,61	1,98 ± 0,29	0,16	0,23	0,77
Colágeno Total (%) rim	0,57 ± 0,09	0,53 ± 0,07	1,53 ± 0,56	0,33 ± 0,05	0,055	0,04*	0,19

Legenda: Dados em média ± erro padrão da média de 6 animais em cada grupo. Grupos: C, Controle; CT, Controle treinado; N, Decanoato de nandrolona; NT, Decanoato de nandrolona treinado; TR, Treinamento físico resistido; DN, Decanoato de nandrolona. ANOVA Two-way seguido de post-hoc de Tukey: ^ap ≤ 0,05 vs. C; ^bp ≤ 0,05 vs. CT; ^cp ≤ 0,05 vs. N; * p ≤ 0,05 fator treinamento, † p ≤ 0,05 fator nandrolona, # fator interação; Fonte: dados da pesquisa, 2026.

ANEXOS

ANEXO A – CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA

Campus Universitário – Viçosa, MG, Brasil, 36570-900 – Telefone: (31) 3612-2315

CERTIFICADO

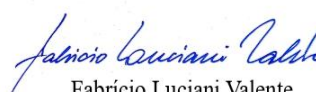
Certificamos que a proposta intitulada “ **Efeitos do treinamento físico resistido e da utilização de decanoato de nandrolona em propriedades morfológicas, histológicas, mecânicas, moleculares e epigenéticas em órgãos de ratos wistar**”, registrada com o nº **44/2022**, sob a responsabilidade do Professor Miguel Araújo Carneiro Júnior do Departamento de Educação Física, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08/10/2008, do Decreto nº 6.899, de 15/07/2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, tendo sido prorrogado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Viçosa, em **29/04/2025**. Após a conclusão do projeto, o relatório final deverá ser submetido à CEUA para emissão de certificado definitivo.

Finalidade	Pesquisa
Vigência da autorização	12 meses
Espécie/linhagem/raça	Rato – <i>Rattus norvegicus</i>
Nº de animais/sexo	64 machos
Peso/Idade	400g/12 semanas
Origem	Biotério Central da UFV

CERTIFICATE

We certify that the proposition entitled “**Effects of resistance training and the use of nandrolone decanoate on morphological, histological, mechanical, molecular and epigenetic properties in organs of Wistar rats**”, registered with the number **44/2022**, under the responsibility of Professor Miguel Araújo Carneiro Júnior from the Department of Physical Education is in accordance with the precepts of Law 11,7794, of 10/08/2008, Decree 6,899, of 07/15/2009, and the rules issued by Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA, having been extended by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA) of the Federal University of Viçosa, on **04/29/2025**. After the completion of the project, the final report must be submitted to the CEUA for the issuance of a definitive certificate.

Purpose	Research
Validity of authorization	12 months
Specie/Lineage/Breed	Mouse - <i>Rattus norvegicus</i>
Number of animals/Sex	64 male
Weight/Age	400G/12 weeks
Origin	UFV Central Animal Facility


Fabrício Luciani Valente

Coordenador

Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA/UFV

Documento assinado digitalmente
FABRÍCIO LUCIANI VALENTE
Data: 29/04/2025 11:47:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>