



## Efeito da administração de Dehidroepiandrosterona (DHEA) aliado ao treinamento físico aeróbio sobre os parâmetros hemodinâmicos e controle autonômico cardiovascular em ratos *Wistar*

Lemos, M.P.; Santos, I.A.; Capuano, V; Barbosa Neto, O.

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais

### Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração crônica de Dehidroepiandrosterona (DHEA) com a função autonômica cardiovascular e sua interação com o treinamento físico em ratos *Wistar*. Trinta e dois ratos ( $18 \pm 1$  semanas) de idade foram submetidos ou não a administração de DHEA, como também participação ou não em um protocolo de natação por oito semanas consecutivas resultando em quatro grupos experimentais: grupo controle sedentário (GCS,  $n=8$ ), grupo controle treinado (GCT,  $n=8$ ), grupo DHEA sedentário (GDS,  $n=8$ ) e grupo DHEA treinado (GDT,  $n=8$ ). Pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), variabilidade da FC (VFC) e variabilidade da PA sistólica (VPAS) e diastólica (VPAD) foram registrados em condições basais por 30 minutos. Em seguida, foi realizado o teste de efeito simpático (ES) e vagal (EV) cardíaco. Ao final de execução dos protocolos experimentais, todos os corações foram excisados para avaliação das concentrações de óxido nítrico (NO). A VFC foi maior no GDS em comparação ao GCS, associado a valores de HF normalizados maiores ( $p<0,05$ ). A VPA foi menor no GDS em comparação aos demais grupos, associado a valores de LF reduzidos ( $p<0,05$ ). Além disso, efeito simpático (ES) foi menor no GDS em relação aos GCS e GCT ( $p<0,05$ ). Concentrações de NO cardíaco foram maiores no GDS em relação ao GDT ( $p<0,05$ ). Dessa forma, concluímos que a administração crônica e isolada de DHEA está relacionada com a melhora da função cardíaca, desencadeando uma redução da FC e um incremento da atividade parassimpática cardíaca concomitante a uma diminuição da VPA, entretanto o treinamento físico não potencializou os efeitos encontrados pela administração de DHEA.

**Palavras-chave:** Dehidroepiandrosterona, Modulação Autonômica Cardiovascular, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Treinamento Físico.

### Abstract

The objective of this study was to evaluate the effect of chronic administration of Dehydroepiandrosterone (DHEA) with cardiovascular autonomic function and its interaction with physical training in *Wistar* rats. Thirty-two rats ( $18 \pm 1$  weeks) of age were submitted to DHEA administration or not, as well as to participate in a swimming protocol for eight consecutive weeks resulting in four experimental groups: sedentary control group (GCS,  $n=8$ ), Trained control group (GCT,  $n=8$ ), sedentary DHEA group (GDS,  $n=8$ ) and trained DHEA group (GDT,  $n=8$ ). Blood pressure (BP), heart rate (HR), HR variability (HRV), and systolic (DBP) and diastolic (DBP) variability were recorded at baseline for 30 minutes. The sympathetic (ES) and cardiac vagal (EV) tests were then performed. At the end of the experimental protocol, all hearts were excised for nitric oxide (NO) concentrations. HRV was

higher in GDS compared to GCS, associated with higher normalized HF values ( $p<0.05$ ). VPA was lower in GDS compared to the other groups, associated with reduced LF values ( $p<0.05$ ). In addition, sympathetic effect (ES) was lower in GDS than in GCS and GCT ( $p<0.05$ ). Cardiac NO concentrations were higher in GDS than in GDT ( $p<0.05$ ). Thus, we conclude that the chronic and isolated administration of DHEA is related to the improvement of the cardiac function, triggering a reduction in HR and an increase in the cardiac parasympathetic activity concomitant to a decrease of the VPA, however the physical training did not potentiate the effects found by the administration of DHEA.

**Keywords:** Dehydroepiandrosterone, Cardiovascular Autonomic Modulation, Heart Rate Variability, Exercise Training.

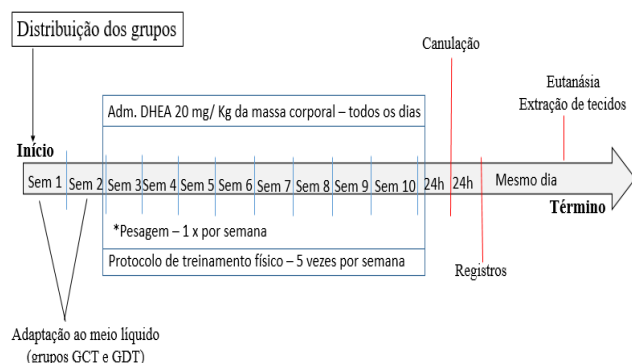
### Introdução

A Dehidroepiandrosterona (DHEA) e seu metabólito ativo, sulfato de DHEA (DHEAS) diminuem suas concentrações séricas com o avanço da idade e estudos expuseram uma forte associação entre suas concentrações e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Devido ao fato de diversas mídias sociais exaltarem expressivamente os benefícios da suplementação com DHEA, muitas pessoas estão recorrendo a este tipo de suplementação, entretanto até o momento poucos são os estudos que demonstram efeitos benéficos claramente relatados, em adição, pouco se sabe a respeito dos efeitos adversos do DHEA.

### Método

Trinta e dois ratos da linhagem *Wistar*, com 18 semanas ( $\pm 1$  semana) de idade foram alocados em quatro grupos experimentais: grupo controle sedentário (GCS,  $n=8$ ), grupo controle treinado (GCT,  $n=8$ ), grupo DHEA sedentário (GDS,  $n=8$ ) e grupo DHEA treinado (GDT,  $n=8$ ). DHEA foi administrada diariamente por um período de oito semanas nos grupos GDS e GDT em uma única dose de 20 mg/kg de massa corporal e administrada pelo método de gavagem. Os GCT e GDT foram submetidos a um protocolo de treinamento físico por natação 5 x semana por oito semanas consecutivas, entretanto antes do protocolo experimental os animais passaram por um processo de adaptação ao meio líquido por duas semanas antecedentes ao protocolo. Vinte e quatro horas após a última sessão do protocolo de treinamento físico, todos os animais foram submetidos ao processo cirúrgico para canulação da artéria femoral para registro de PA e outro na veia femoral para infusão das drogas. Após recuperação da cirurgia (24 horas) foi realizado um registro contínuo da PA pulsátil por 30 minutos para obtenção dos valores basais da PA e FC, para posterior análise da VFC e VPAS e VPAD. Em sequência foi realizada a segunda etapa do registro, onde sulfato de atropina (ATRO) e cloridrato de propranolol (PROP) foram administrados, tal procedimento permitiu quantificar os efeitos simpáticos (ES) e

vagal (EV) cardíaco. Por fim, logo após a realização dos protocolos experimentais os animais foram eutanasiados. Após a eutanásia foi realizada a excisão de tecidos como coração e músculo sóleo, para posterior análises (Figura 1). Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média (EPM). Em se tratando de dados paramétricos, os grupos foram comparados por análise de variância para dois fatores (ANOVA two-way), seguido do pós-teste de Tukey. Para dados não paramétricos os grupos foram comparados pelo teste de Mann-Whitney. As diferenças entre as comparações efetuadas foram consideradas estatisticamente significativas quando a probabilidade estatística foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ). As análises foram conduzidas utilizando-se o *softwareSigmaStar® 2.03 (JandelScientific Software; SPSS, Chicago, IL)*.



**Figura 1.** Desenho experimental. Adm = Administração; Sem = semana; h = horas; GCT = controle treinado; GDT = DHEA treinado. Fonte: Autor (2016).

## Resultados e Discussão

A FC basal do GDS apresentou-se reduzida em relação ao GCS ( $p < 0,05$ ). Além disso, o GCT apresentou uma maior bradicardia de repouso quando comparado aos demais grupos ( $p < 0,05$ ). Em se tratando dos níveis pressóricos, não houve diferença no comportamento da PAS entre os grupos estudados. Entretanto, a PAD dos grupos que receberam DHEA por um período de oito semanas foram significativamente maiores em relação ao GCS ( $p < 0,05$ ). Resultados similares foram constatados na PAM, cujo os valores foram maiores nos grupos DHEA em relação ao GCS ( $p < 0,05$ ), além disso a PAM do GDT foi maior em relação ao GCT ( $p < 0,05$ ).

A Tabela 1 refere-se aos valores médios da VFC em repouso no domínio do tempo e no domínio da frequência. Nota-se que o intervalo de pulso (IP) do GCT foi maior em relação aos demais grupos ( $p < 0,05$ ). Além disso, o GDT e GDS obtiveram maiores valores de IP quando comparado ao GCS ( $p < 0,05$ ). Verificamos também que os grupos treinados apresentaram uma maior variância da VFC com uma diferença significativa em relação aos seus respectivos grupos sedentários ( $p < 0,05$ ).

No que tange a atuação simpática, representada pelo componente da banda de LF, os grupos treinados tiveram uma menor modulação em relação aos grupos sedentários ( $p < 0,05$ ). Resultados estes que se mantiveram quando analisamos os valores normalizados do componente LF (LFnu), no qual os grupos treinados mostraram menores valores quando comparados aos seus respectivos grupos sedentários ( $p < 0,05$ ).

Em contrapartida, podemos evidenciar que a influência vagal, representada pelo HF, não se diferiu entre os grupos ( $p = 0,065$ ). Entretanto, quando analisamos o HF normalizado (HFnu), o GDS apresentou maiores valores em relação ao GCS ( $p < 0,05$ ). O HFnu nos grupos treinados mostrou-se maior em relação a GCS ( $p < 0,05$ ).

Quando realizada a relação LF/HF o GDS apresentou menor índice ao ser comparado com o GCS ( $p < 0,05$ ). Ademais,

os grupos treinados apresentaram menor relação LF/HF, comparado aos grupos sedentários ( $p < 0,05$ ).

Dogru, et al. (2010), demonstraram que DHEAS e testosterona estavam positivamente correlacionados com o HF e negativamente com a razão LF/HF. Além disso, dentre os esteroides sexuais séricos, DHEAS foi o parâmetro mais correlacionado com funções autonômicas o que vai de acordo com os resultados da presente pesquisa.

**Tabela 1** – Valores das médias (±EPM) dos componentes da VFC no domínio do tempo e da frequência nos animais do grupo controle sedentário (GCS), controle treinado (GCT), DHEA sedentário (GDS) e DHEA treinado (GDT).

	GCS	GCT	GDS	GDT
IP (ms)	166,29±4,57	211,85±5,75 <sup>a</sup>	186,57±4,25 <sup>ab</sup>	181,36±4,12 <sup>ab</sup>
Variância (ms <sup>2</sup> )	36,36±5,09	50,57±3,10 <sup>a</sup>	39,13±5,93 <sup>b</sup>	54,46±8,29 <sup>ac</sup>
VLF (ms <sup>2</sup> )	26,34±7,61	21,91±2,62	25,93±2,38	30,26±5,37
LF (ms <sup>2</sup> )	20,09±2,29	10,00±2,36 <sup>a</sup>	17,67±5,08 <sup>b</sup>	5,11±1,15 <sup>ac</sup>
LFnu (%)	31,37±3,01	19,62±2,02 <sup>a</sup>	26,31±3,57 <sup>b</sup>	18,64±2,10 <sup>ac</sup>
HF (ms <sup>2</sup> )	20,84±4,35	40,69±3,79	26,79±9,15	28,75±3,43
HFnu (%)	41,43±2,69	84,10±3,39 <sup>a</sup>	73,69±3,57 <sup>a</sup>	80,52±1,93 <sup>a</sup>
Relação LF/HF	1,71±0,64	0,28±0,08 <sup>a</sup>	0,75±0,15 <sup>ab</sup>	0,20±0,05 <sup>ac</sup>

Dados expressos como média ± EPM. IP = intervalo de pulso; VLF = banda de muito baixa frequência "very low frequency"; LF = banda de baixa frequência "low frequency"; HF = banda de alta frequência "high frequency"; nu = unidades normalizadas. <sup>a</sup> $p < 0,05$  vs. GCS; <sup>b</sup> $p < 0,05$  vs. GCT; <sup>c</sup> $p < 0,05$  vs. GDS.

A tabela 2 apresenta resultados da variabilidade da PAS e PAD. Podemos evidenciar que o GDS possui menores valores de variância da PAS em relação aos demais grupos ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença quanto aos valores da banda LF entre os grupos, tampouco dos seus valores normalizados (LFnu) na VPAS, bem como no componente VLF.

Em relação a VPAD, o GDS apresentou menor variância em relação aos demais grupos ( $p < 0,05$ ). Outrossim, o GDS apresentou menor valor médio de LF comparado com os demais grupos ( $p < 0,05$ ). No entanto, quando analisamos os valores de LFnu não encontramos diferenças significativas entre os grupos.

**Tabela 2** – Valores das médias (±EPM) dos componentes da VPAS (Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica) e VPAD (Variabilidade da Pressão Arterial Diastólica) no domínio do tempo e da frequência nos animais do grupo controle sedentário (GCS), controle treinado (GCT), DHEA sedentário (GDS) e DHEA treinado (GDT).

	GCS	GCT	GDS	GDT
<b>VPAS</b>				
Variância (mmHg <sup>2</sup> )	25,56±2,95	23,08±2,07	12,62±3,51 <sup>ab</sup>	19,62±5,75 <sup>c</sup>
VLF (mmHg <sup>2</sup> )	13,45±1,79	11,34±1,30	5,69±1,84	9,00±2,99
LF (mmHg <sup>2</sup> )	8,91±1,01	5,92±1,00	5,23±1,51	8,42±2,43
LFnu (%)	70,35±3,13	71,07±5,20	74,02±3,55	78,69±0,99
<b>VPAD</b>				
Variância (mmHg <sup>2</sup> )	19,78±2,52	18,08±3,60	9,70±2,46 <sup>ab</sup>	20,68±5,28 <sup>c</sup>
VLF (mmHg <sup>2</sup> )	10,64±1,40	9,02±2,15	5,04±1,46	9,36±2,37
LF (mmHg <sup>2</sup> )	7,62±1,30	6,20±0,76	3,58±0,96 <sup>ab</sup>	8,59±2,50 <sup>c</sup>
LFnu (%)	79,40±3,74	71,03±4,80	76,00±4,58	77,34±1,93

Dados expressos como média ± EPM. VLF = banda de muito baixa frequência "very low frequency"; LF = banda de baixa frequência "low frequency"; HF = banda de alta frequência "high frequency"; nu = unidades normalizadas. <sup>a</sup> $p < 0,05$  vs. GCS; <sup>b</sup> $p < 0,05$  vs. GCT; <sup>c</sup> $p < 0,05$  vs. GDS.

Ao administrarmos PROP intravenosa, bloqueamos a ação do SNS, de modo que seja possível segregar a ação deste sistema sobre a FC. Após analisarmos a FC antes e após a infusão de PROP, avaliamos o ES. Verificamos um menor ES no GDS quando confrontados aos respectivos grupos controle ( $p < 0,05$ ). Analisamos também o bloqueio simples do SNS após infusão de ATRO e desta maneira, após analisarmos a FC antes e após a droga, avaliamos o EV sobre o coração. Não houve diferença significativa entre os grupos nessa variável.

Podemos evidenciar na Figura 2B, que o GDS teve valores de concentração de NO cardíaco significativamente maiores quando relacionado ao GDT ( $p < 0,05$ ). Além disso, o GDT obteve valores menores quando relacionado ao GCS ( $p < 0,05$ ). Já em relação a dosagem de concentrações de NO no músculo sóleo, não encontramos diferenças significativas entre os grupos (figura 2A). Uma possível explicação para este achado e que Formoso, et al. (2006), realizaram estudo com células endoteliais aórticas bovinas e tratamento com DHEA, sendo que a DHEA estimulou a produção de NO através de vias dependentes de fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) e secreção do vasoconstritor endotelial 1 (ET-1) através de vias dependentes de proteínas-quinases ativadas por mitógenos (MAPK), portanto alterações do equilíbrio entre a sinalização da PI3K e MAPK

dependente do endotélio vascular pode determinar se DHEA possui efeitos vasodilatadores ou vasoconstritores. A menor FC no grupo GDS quando comparado ao GCS, que pode ser explicada provavelmente pela maior modulação parassimpática e pelo aumento da concentração do NO cardíaco. Mohan, et al. (2002), demonstrou que NO atua de uma maneira específica nos neurotransmissores, causando uma bradicardia vagal cardíaca.

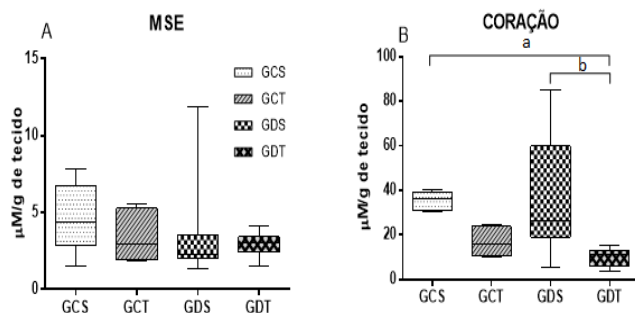
#### Contato

Marina de Paiva Lemos

E-mail: marina\_plemos@hotmail.com

#### Agradecimentos

CAPES



**Figura 2.** - Valores de mediana ( $\pm$ EPM) dos níveis de produção de óxido nítrico no músculo sóleo esquerdo (MSE) (A) e no coração (B). GCS = Grupo controle sedentário; GCT = Grupo controle treinado; GDS = Grupo DHEA sedentário; GDT = Grupo DHEA treinado. <sup>a</sup>  $p < 0,05$  vs. GCS; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  vs. GDS

## Conclusões

Nossos dados nos permite concluir que a administração crônica de DHEA desencadeia uma bradicardia de repouso e está relacionada com uma melhora da função autonômica cardíaca, observado pelo incremento da atividade parassimpática cardíaca, como também por uma redução da VPA. Em adição a suplementação com DHEA desencadeou um aumento nas concentrações de NO, entretanto, o treinamento físico combinado com a administração não foi capaz de potencializar esses efeitos.

## Referências

- DOĞRU, M.T., et al. The relationship between serum sex steroid levels and heart rate variability parameters in males and the effect of age. **Turk Kardiyol Dern Ars**, v.38, n.7, p.459-465, 2010.
- FORMOSO, G., et al. Dehydroepiandrosterone mimics acute action of insulin to stimulate production of both nitric oxide and endothelin 1 via distinct phosphatidylinositol 3-Kinase- and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways in vascular endothelium. **Mol Endocrinol**, v.20, n.5, p.1153-1163, 2006.
- MOHAN, R.M., et al. Neuronal nitric oxide synthase gene transfer promotes cardiac vagal gain of function. **Cir Res**, v.91, n.12, p.1089-1091, 2002.

## Nota dos autores

Marina de Paiva Lemos e Izabela Aparecida dos Santos, são alunas do programa de Pós-Graduação em Educação Física pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil. Vanessa Capuano, aluna de Pós-Doutorado na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil Octávio Barbosa Neto é docente na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil.