

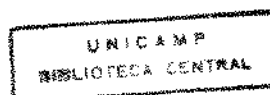
GISLAINE C. O. CERVENY / 339

**“EFEITO DO DECA DURABOLIN NO CRESCIMENTO
E DESENVOLVIMENTO CRÂNIO-VISCERAL DE
FILHOTES MACHOS DE RATAS TRATADAS NO
INÍCIO DA GESTAÇÃO”**

*Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Grau de
Mestre em Ciências, na área de Fisiologia e Biofísica do Sistema
Estomatognático.*

Orientador: Prof. Dr. Décio Teixeira †

**Piracicaba S.P.
1993**



Por quantas estradas, entre as estrelas, precisa o homem mover-se em busca do segredo final ? A jornada é difícil, infinita, às vezes impossível, no entanto, isto não impede que alguns de nós a tentemos...

Poder-se-ia dizer que nos reunimos à caravana em um certo ponto; viajaremos até onde for possível; mas não podemos, durante a vida, ver tudo o que gostaríamos de observar ou aprender tudo o que desejaríamos saber.

Loren Eiseley

A Jornada Infinita (The immense Journey)

Ao Professor Doutor DÉCIO TEIXEIRA, pelos momentos de presença e ausência, pressão e compreensão no decorrer do Curso, cada qual no seu tempo certo, que determinaram o início de minha caminhada e cujo trabalho desenvolvido em sua carreira, me servirá como referência na busca dos melhores caminhos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Às Terapeutas Vilma Aparecida Mascagni e Maria das Graças Rodrigues Berzin cujos trabalhos realizados, me deram suporte para o enfrentamento das atividades e dificuldades durante a confecção da tese;

Ao Prof. Marco Antonio Sperl de Faria, pela força e estímulo numa fase do trabalho, que só entende, quem passou pelo processo;

Ao Carlos Alberto Aparecido Feliciano, pela constante e incansável ajuda na realização do experimento;

Aos Amigos e Parentes que torceram e me estimularam para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Dias Sobrinho, Pró-Reitor do Programa de Pós-Graduação da Universidade Estadual de Campinas, pelo incentivo à pesquisa desta Universidade;

Ao Prof. Dr. Renato Roberto Biral, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pela dedicação na administração desta Faculdade;

Ao Prof. Dr. Mathias Vitti, Coordenador da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pela seriedade com que desenvolve seu trabalho;

Ao Dr. Alcides Guimarães, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica do Sistema Estomatognático e Prof. Titular do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pela competência e constante disponibilidade e apoio que dedica aos alunos;

À Profa. Dra. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga, Professora do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pelo estímulo e ensinamentos prestados durante a realização do Curso;

Ao Dr. Carlos Eduardo Pinheiro, Professor Titular do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pelas sugestões e colaboração para a conclusão deste trabalho;

Ao Prof. Dr. João Leonel José, Livre-Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, pelo incentivo ao ingresso e ensinamentos transmitidos no decorrer do Curso;

À Universidade Estadual de Campinas, pelo investimento constante na capacitação Docente e pelo privilégio de ter sido contemplada por um de seus Programas;

À Universidade Metodista de Piracicaba, pela liberação de carga horária de trabalho, que colaborou para a minha capacitação;

À Shirley Rosana Sbravatti Moreto, pela eficiência em seu trabalho, disposição e prontidão no atendimento aos alunos;

À CAPES, pelos recursos financeiros cedidos;

Ao Prof. Dr. Roberto Semionato de Moraes pela atenção dispensada na execução da Análise Estatística;

À Raquel Checólí, pela qualidade e rapidez no trabalho de tradução;

À Profa. Sueli Mazzilli, pela revisão redacional deste trabalho;

À Telma Maria Moreira, pelo auxílio na digitação;

Aos editores Carlos Terra e André Furlan, pela prontidão, rapidez e resultado obtido na execução da editoração eletrônica;

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a execução deste trabalho.

CONTEÚDO

Capítulo I

| | |
|-----------------|----|
| 1. RESUMO | 10 |
|-----------------|----|

Capítulo II

| | |
|-------------------|----|
| 2. ABSTRACT | 13 |
|-------------------|----|

Capítulo III

| | |
|---|----|
| 3. INTRODUÇÃO | 16 |
| 3.1 Andrógenos - Considerações Gerais | 16 |
| 3.2 Efeitos dos Andrógenos | 18 |
| 3.3 Deca Durabolin | 19 |

Capítulo IV

| | |
|---------------------|----|
| 4. PROPOSIÇÃO | 22 |
|---------------------|----|

Capítulo V

| | |
|--|----|
| 5. REVISTA DA LITERATURA | 24 |
| 5.1 Anabolizante e crescimento | 24 |
| 5.2 Outros efeitos dos anabolizantes | 28 |

Capítulo VI

| | |
|---|----|
| 6. MATERIAL E MÉTODOS | 37 |
| 6.1 Procedimento Experimental | 37 |
| 6.2 Preparo das mães | 39 |
| 6.3 Técnica de dissecação, mensuração e pesagem | 39 |
| 6.4 Medidas executadas e seus pontos de reparo | 40 |
| 6.4.1 comprimento total do crânio: | 40 |
| 6.4.2 altura do crânio: | 40 |
| 6.4.3 comprimento da face: | 40 |
| 6.4.4 comprimento da base do crânio: | 40 |
| 6.4.5 largura do crânio: | 40 |
| 6.5 Tratamento Estatístico | 41 |

Capítulo VII

| | |
|--|----|
| 7. RESULTADOS | 43 |
| 7.1 Medidas dos crânios dos animais sacrificados aos 10 dias de idade | 43 |
| 7.2 Medidas dos crânios dos animais sacrificados com 15 dias de idade | 46 |
| 7.3 Medidas dos crânios dos animais sacrificados aos 45 dias de idade | 49 |
| 7.4 Medidas dos crânios dos animais sacrificados aos 90 dias de idade | 52 |
| 7.5 Pesos dos crânios dos animais sacrificados aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade | 55 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| Capítulo VIII | |
| 8. DISCUSSÃO | 59 |
| Capítulo IX | |
| 9. CONCLUSÕES | 64 |
| Capítulo X | |
| 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 67 |
| Capítulo XI | |
| 11. APÊNDICE | 74 |

I. RESUMO

O presente trabalho foi realizado com a finalidade de verificar as eventuais alterações, no crescimento e desenvolvimento crânio-visceral, em filhotes ratos machos, oriundos de mães tratadas com Deca Durabolin em diferentes doses no início da gestação, e observar possíveis efeitos iatrogênicos nas mães.

Foram utilizados 120 ratos machos (Rattus, norvegicus, albinus, Wistar), divididos em três grupos, de acordo com o tratamento administrado na mãe.

Grupo Controle: formado por 40 filhotes cujas mães receberam dose única de soro fisiológico i.m., assim que constatada a gravidez (no 6º dia, após 5 dias de esfregaço vaginal com permanência na fase metaestro do ciclo estral).

Grupo Dose Terapêutica: formado por 40 filhotes em cujas mães foi administrada dose única de Deca Durabolin i.m., na concentração de 0,71 mg/kg de peso corporal, logo após a constatação da gravidez, à semelhança do grupo anterior.

Grupo Dose Excessiva: formado por 40 filhotes machos cujas mães receberam dose única de Deca Durabolin, também no 6º dia de gravidez, na concentração de 28,4 mg/kg de peso corporal.

As ninhadas foram padronizadas em número de 8. Os filhotes foram alimentados com leite materno, com ração balanceada padrão e água “ad libitum”.

Os animais foram redistribuídos em 4 sub-grupos de 10 e sacrificados respectivamente aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade.

Após a dissecação dos crânios, foram realizadas medidas do comprimento total, altura, largura, comprimento da base e comprimento da face.

Os resultados obtidos foram submetidos à Análise de Variância e aplicado o teste de Tukey para comparação das médias duas a duas.

A análise dos dados evidenciou que o Deca Durabolin teve efeito no crescimento do crânio de filhotes sacrificados aos 10 dias de idade, quando administrado na rata no início da gestação. Aos 15 e 45 dias, a diferença em relação ao grupo controle praticamente não existiu, provavelmente mascarada pela secreção de testosterona que ocorre neste período.

Aos 90 dias foi significativa a diferença dos grupos tratados em relação ao grupo controle o que sugere que o Deca Durabolin, em dose excessiva, teve efeito no fechamento prematuro epifisiário ósseo, quando comparado ao grupo dose terapêutica.

Constatou-se o efeito abortivo do Deca Durabolin quando administrado na gestação pelo alto índice observado: 39% no grupo dose terapêutica e 53% no grupo dose excessiva.

2. ABSTRACT

The present work was performed aiming at checking eventual alterations during cranium-visceral growth and development in male mice youngs born from females treated with Deca Durabolin in different doses during the beginning of pregnancy, as well as detecting possible iatrogenic effects on females.

120 male mice were tested (Rattus, norvegicus, albinus, Wistar), divided into three groups, according to the treatment administered to the female.

Control group: comprised of 40 youngs which mothers received only one dose of i.m. physiological serum as soon as pregnancy was evidenced (in the 6th day of pregnancy, after 5 days of vaginal smear with permanence of metestrus phase of the estrus cycle).

Therapeutical dose group: comprised of 40 youngs which mothers it was administered only dose of i.m. Deca Durabolin in the concentration of 0,71 mg/kg of body weight, as soon as pregnancy was evidenced, in the likeness of the previous group.

Overdose group: comprised of 40 male youngs which mothers it was administered only one dose of Deca Durabolin also in the 6th day of pregnancy, in the concentration of 28,4mg/kg of body weight.

The nides were standardized in number of 8. The youngs were fed with mother's milk, standard balanced food and water "ad libitum".

The animals were redistributed in 4 sub-groups of 10 and sacrificed at the age of 10, 15, 45 and 90 days, respectively.

After dissection of the craniums, the total length, height, width, basis length and face length were measured, beyond they were heavy individually. The results obtained were submitted to analysis of variance and the Tukey test was applied for comparison of averages two by two.

The data analysis proved the Deca Durabolin had effect on the cranium growth of the 10 day old sacrificed youngs when administered to the female mouse in the beginning of pregnancy. At the 15th and 45th day of life, the difference in comparison with the control group practically does not exist, probably hidden by the secretion of testosterone which occurs in that period.

At the 90th day of life, the difference of the treated groups comparing to the control group was significant that suggests that the Deca Durabolin in overdose had effect on the premature closure of epiphysis when compared to the therapeutical group.

Abortive effect of the Deca Durabolin was noted when administered during gestation due to the high level presented: 39% in the therapeutical dose group and 53% in the overdose group.

3. INTRODUÇÃO

3.1 Andrógenos - Considerações Gerais

Os hormônios sexuais pertencem ao grupo de compostos chamados esteróides. Quimicamente, o núcleo dos esteróides é o Ciclopentanoperidrofenantreno, que contém três anéis de 6 carbonos (chamados A, B e C) e um de 5 carbonos (D). De acordo com o número total de átomos de carbono na molécula, os esteróides são classificados em: **pregnanos**, **androstanos** e **estranos** (C_{18}), sendo que os andrógenos e os 17-cetosteróides são derivados do androstano (C_{19}), que possuem dois radicais metilas angulares nas posições 10 e 13, porém sem cadeia de dois átomos de carbono na posição 17, portanto diferente dos glicocorticóides, mineralocorticóides e progesterona, que figuram entre os pregnanos, C_{21} (HOUSSAY, 1984).

No ser humano os hormônios androgênicos ou hormônios sexuais masculinos são produzidos nos testículos (pelas células de Leydig), nas glândulas supra-renais (pelas células compactadas, na zona mais interna do córtex - a zona reticular) e nos ovários em pequenas quantidades (GUYTON, 1992).

O precursor dos hormônios sintetizados pelas células do córtex adrenal é o colesterol. A maior fonte do colesterol necessário para síntese em condições normais é o colesterol livre do plasma (quando a produção dos hormônios adrenocorticais encontra-se acelerada, passam a ser utilizados os depósitos intracelulares de colesterol). Outra forma pequena de contribuição é feita pelas células corticais que sintetizam *de novo* colesterol a partir do Acetil Co A.

A maioria das reações envolvidas na síntese dos hormônios, a partir do colesterol, é catalisada por enzimas do citocromo P_{450} , localizadas nas membranas do retículo endoplasmático e das mitocôndrias. São reações de hidroxilação em que o NADPH gerado no ciclo das pentoses é o doador de H^+ . A adrenoxina redutase (flavoproteína) e a adrenoxina (proteína que contém ferro e enxofre) servem de intermediárias na transferência do H^+ do NADPH para as enzimas.

A reação inicial que transforma o colesterol em pregnenolona é catalisada por um complexo

enzimático denominado desmolase. Esta reação ocorre no interior das mitocôndrias com a ruptura da cadeia lateral do colesterol, hidroxilações nas posições 20 e 22 respectivamente e finalmente, a conversão em pregnenolona e ácido capróico. A seguir, através de uma sequência de hidroxilações que ocorrem no retículo endoplasmático, a pregnenolona é transformada em 17-hidroxipregnenolona.

Os esteróides sexuais são sintetizados pelas células da zona reticular a partir da 17-hidroxipregnenolona e da 17-hidroxiprogesterona. Por uma reação semelhante, a cadeia lateral dos carbonos 20-21 é removida, dando origem, respectivamente à desidroepiandrosterona (DHEA) e à androstenodiona. A DHEA é conjugada ao sulfato por uma enzima específica. As formas livres e sulfatadas de DHEA são os principais andrógenos produzidos pela adrenal, embora se formem pequenas quantidades de androstenodiona e ainda menores de testosterona. A DHEA possui reduzida atividade androgênica, mas pode ser convertida em testosterona nos tecidos periféricos. Na mulher, as adrenais são responsáveis por 50-60% da produção de andrógenos. Sua importância é pequena no homem face à grande produção de testosterona pelos testículos (MELLO AYRES, 1991).

Os andrógenos secretados pela zona reticular sofrem, no fígado, um processo de redução do grupo cetônico na posição 3 do anel A, dando origem a dois isômeros: androsterona e eticolanolona.

Estes produtos, excretados na urina juntamente com o sulfato de desidroepiandrosterona, não são originados apenas na adrenal, pois são também produzidos pelo metabolismo dos andrógenos testiculares. A androsterona, a eticolanolona e o sulfato de DHEA formam parte dos chamados 17-cetosteróides urinários (17-CE), que podem ser determinados por um método específico e têm interesse diagnóstico. A excreção urinária de 17-CE é de 5 a 14 mg/dia na mulher e de 8 a 20 mg/dia no homem (MELLO AYRES, 1991).

A secreção de andrógenos adrenais é difícil de ser calculada em indivíduos normais, uma vez que as gônadas também contribuem para o reservatório de esteróides e alguma interconversão destas substâncias ocorre nos órgãos periféricos (WILSON e FOSTER, 1988).

O hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), corticotropina ou adrenocorticotropina, é secretado pela hipófise anterior mediante estímulo do hormônio liberador de corticotropina (HLC),

hormônio este secretado nos plexos capilares primários do sistema porta hipofisário, na eminência média do hipotálamo. O ACTH aumenta a produção de andrógenos supra-renais, regula a secreção de cortisol e tem ação permissiva na produção de aldosterona. Na ausência do HLC a hipófise anterior pode secretar apenas pequenas quantidades de ACTH. O stress fisiológico é um dos fatores que estimula a produção de ACTH. Isto ocorre uma vez que o stress excita a área perifornical do hipotálamo que transmite os sinais à eminência mediana, onde o HLC, é secretado. Dentro de minutos, haverá a liberação de ACTH, que estimulará, via adenil-ciclase e AMP-cíclico, a liberação de cortisol e andrógenos sexuais (GUYTON, 1992).

Por realimentação negativa o cortisol e os andrógenos sexuais têm ação direta no hipotálamo (para diminuir a formação de HLC) e sobre a hipófise anterior (para diminuir a formação de ACTH). Essas realimentações ajudam a regular a concentração desses hormônios no plasma, uma vez que sempre que a concentração se eleva demasiadamente, a realimentação reduz, automaticamente, o ACTH para um nível de controle normal. Caso o nível dos hormônios caia muito, a falta de inibição estimula novamente o processo (GUYTON, 1992).

3.2 Efeitos dos Andrógenos

Os andrógenos são secretados continuamente pelo córtex supra-renal, especialmente na vida fetal. Possivelmente eles fazem parte do desenvolvimento inicial dos órgãos sexuais masculinos. Exercem efeitos leves na mulher antes da puberdade e durante toda a vida (GUYTON, 1992).

A testosterona, após a puberdade e até aos 20 anos aumenta em 8 vezes o tamanho da bolsa escrotal, do pênis e dos testículos. Age no crescimento e na distribuição de pelos sobre o púbis, linha alba, face, geralmente no peito e em outras partes do corpo. Ocasiona a hipertrofia da mucosa da laringe e o seu aumento, o que caracteriza a voz grave. Aumenta a espessura da pele em todo o corpo, aumentando a consistência dos tecidos subcutâneos, além de acentuar sua matiz pelo aumento na quantidade de depósito de melanina na pele. Aumenta o índice de secreção das glândulas sebáceas, ocasionando a acne. O desenvolvimento muscular após a puberdade se dá pela função anabólica proteica da testosterona. O mesmo acontece com os ossos uma vez que há aumento da espessura e, paralelamente, há maior deposição de cálcio, resultado do aumento de matriz óssea disponível para a calcificação. Ainda o efeito sobre o anabolismo protéico causa aumento do metabolismo basal (15%

durante administração de grandes quantidades e 5 a 10% durante a vida sexual ativa), uma vez que o aumento da quantidade de proteínas, acentua a atividade de todas as células.

Em pequeno grau, podem aumentar a retenção de sódio com efeito direto, pelo menos em parte, no volume sanguíneo e no volume do líquido extracelular. Diminui o crescimento de cabelo no alto da cabeça (embora a calvície dependa efetivamente da predisposição hereditária).

O aumento no número de hemáceas após administração de testosterona põe em dúvida o efeito direto sobre o índice de hemáceas, uma vez que o aumento pode ser causado pelo aumento do anabolismo protéico dado pela administração (GUYTON, 1992).

A retenção de nitrogênio em homens normais que recebem quantidades farmacológicas de andrógeno é cerca de metade da de homens com hipogonadismo, não implicando em aumento de peso; os andrógenos podem melhorar o equilíbrio de nitrogênio durante os primeiros dias após cirurgias relativamente pequenas em pacientes bem nutridos, mas a diminuição na perda de nitrogênio é mínima e não se provou ser de benefício terapêutico significativo. O aumento de peso em pacientes subnutridos, debilitados ou idosos, é provavelmente causado pelo aumento de apetite (WILSON e FOSTER, 1988).

3.3 Deca Durabolín

Deca-Durabolín é um andrógeno anabólico, derivado do nandrolona(17 β -hidroxí-4-estreno-3-ona), esteróide semi-sintético de administração parenteral, anabólico, que pode promover a retenção de nitrogênio quando combinado com uma dieta adequada e pode, além disso, exercer efeitos tipicamente androgênicos (STEDMAN, 1979).

Pelas orientações do laboratório Organon, o Deca Durabolín utilizado neste trabalho é composto de 50 mg de 17-decanoato de nandrolona, cujo perfil anabólico tem sido estudado em humanos. Estes demonstram os efeitos anti-catabólicos e poupador de proteína, como também, os efeitos favoráveis no metabolismo do cálcio, em casos de aumento de excreção de cálcio e na osteoporose.

Nas dosagens recomendadas, é pouco provável causar efeitos androgênicos (ex: virilização).

A dissociação de efeitos androgênicos e anabólicos parece estar associada com a presença ou ausência da enzima 5α -redutase em tecidos contendo receptores androgênicos. Pela 5α -redução, a nandrolona passa a 5α -dihidro-nandrolona, e esta se liga, menos fortemente ao receptor androgênico do que a nandrolona. O reverso aplica-se à testosterona e à 5α -dihidro-testosterona. Isto explica o efeito relativamente forte da nandrolona nos tecidos de atividade 5α -redutase, como por exemplo nos tecidos musculares, comparado ao efeito relativamente fraco nos tecidos com a atividade 5α -redutase relativamente alta, como na próstata.

Desse modo, é usado como adjuvante para terapias específicas e medidas dietéticas em condições patológicas, caracterizadas por um balanço nitrogenado negativo, como exemplo, em doenças debilitantes crônicas, durante tratamento prolongado com glicocorticóides e após grandes cirurgias ou traumas.

A sua posologia para adultos é de 25-50 mg a cada 3 semanas; 15 mg a cada 3 semanas em crianças com mais de 30 kg e 5.0 mg a cada 3 semanas em crianças com menos de 10 kg.

Altas doses, tratamento prolongado e/ou administração muito frequente podem provocar na mulher efeitos colaterais como: virilização, rouquidão, amenorréia, acne, hirsutismo e aumento da libido; em meninos pré-púberes causa aumento da frequência de ereções, aumento fálico e inibição da espermatogênese; em meninas pode causar aumento de pelos pubianos, hipertrofia clitoriana e engrossamento da voz; em ambos os sexos pode ocorrer a retenção de água e sal e fechamento epifisário ósseo prematuro.

4. PROPOSIÇÃO

Considerando:

- o alto índice do uso indiscriminado de esteróides anabólicos por jovens, atletas e adeptos da musculação com objetivo de melhoria do desempenho;
- que um dos efeitos colaterais desses compostos em adolescentes é o fechamento prematuro epifisário ósseo, ocasionando, como consequência, uma menor estatura final;
- que, apesar de ser contra-indicado na gravidez, as bulas não enfatizam uma justificativa plausível para sua contra-indicação e os possíveis efeitos colaterais;

propõe-se analisar, no presente trabalho, as eventuais alterações, no crescimento e desenvolvimento crânio-visceral, em filhotes machos, oriundos de ratas tratadas com Deca Durabolin em diferentes doses no início da gestação, e observar possíveis efeitos iatrogênicos nas mães.

5. REVISTA DA LITERATURA

5.1 Anabolizante e crescimento

O efeito dos hormônios sexuais e gonadotróficos no crescimento somático, especialmente na estatura e desenvolvimento ósseo, começou a chamar a atenção de diversos pesquisadores na década de 40, sem entretanto, ter-se o exato conhecimento dos seus mecanismos de ação.

MC CULLAGH (1939) relatou que o propionato de testosterona em pequenas doses (15 a 60 mg/semana) não acelera o fechamento epifisário ósseo, porém altas doses (105 mg/semana) causam efeitos marcantes no crescimento das epífises.

RUBINSTEIN e SOLOMON (1941), verificaram que a castração de ratos no início da vida leva à inibição significativa do desenvolvimento somático geral, resultando num decréscimo do peso e retardo no comprimento do corpo quando comparados com controles normais. Relataram que injeções intraperitoneais diárias em pequenas doses de propionato de testosterona têm efeito estimulante no crescimento desses ratos castrados; altas doses produzem efeito depressivo que excede aos vistos nos animais somente castrados. A dosagem e a duração do tratamento são fatores importantes, já que esta inibição não foi observada até aos 24 dias, quando, a partir dessa fase foi detectada e progressivamente se tornou marcante.

TURNER, LACHMANN e HELLBAUM (1941) observaram que altas doses de propionato de testosterona ministradas durante períodos prolongados, mesmo quando o tratamento teve início no 2º dia de idade, não acelerou o crescimento do corpo ou a maturação do esqueleto em ratos. No fim do período, verificaram que o desenvolvimento ósseo não foi maior que aquele dos animais do grupo controle.

O aumento da estatura em meninos com eunucoidismo e formas leves de hipogonadismo subdesenvolvidos sexualmente e de baixa estatura, após tratamento com diversos preparados anabólicos, tem sido relatado por vários autores. Diferentes resultados têm sido observados, alguns

com sucesso e outros não, na terapia do crescimento dos mesmos (RAPFOGEL, 1940; GOLDZIEHER, 1941; LONGSON, 1972).

Foi estudado o efeito da gonadotrofina coriônica associado ou não ao propionato de testosterona na altura e desenvolvimento ósseo de 20 meninos tratados com criptorquidismo e hipogonadismo. A idade variava de 8 a 15 anos e meio e a duração do tratamento foi de 5 a 36 meses, sendo contínuo nos três primeiros meses, sofrendo interrupções especialmente durante o verão. Observou-se que 14 meninos tiveram sua altura aumentada acima do esperado, 3 tiveram aumento normal e 3 abaixo do normal. Os melhores efeitos ocorreram nos pacientes que receberam tratamento combinado de gonadotrofina coriônica e propionato de testosterona, o que evidencia que o estímulo maior foi devido ao segundo composto e que, quanto maior a dose, maior a resposta na altura. O resultado foi melhor nos meninos que possuíam no início do tratamento altura menor que a normal do que nos mais altos. Nas dosagens utilizadas (250 a 500 unidades internacionais de gonadotrofina coriônica e 25 mg de propionato de testosterona 2x/semana), concluíram que não há fechamento epifisário prematuro ósseo ou retardo do crescimento (GORDON e FIELDS, 1942).

BLODGETT et al. (1956) realizaram estudo com o objetivo de determinar o efeito de terapia longa e contínua de cortisona na estatura final e condição metabólica em crianças com virilismo adrenocortical, pan-hipopituitarismo, hipoadrenocorticismo ou doenças alérgicas sérias.

Doses pequenas (4 a 20 mg/metro quadrado da área de superfície do corpo/dia) tiveram efeito repressor notável do crescimento em pacientes hipopituitários. Aproximadamente 35 mg/m²/dia foram necessárias para reduzir o índice do crescimento de pacientes com virilismo adrenocortical de níveis supranormais a níveis normais médios e 35 a 50 mg/m²/dia tendem a reduzir seus índices de crescimento e maturação esquelética a níveis normais. Um mínimo de 45 mg/m²/dia foi necessário para reduzir o índice de crescimento de crianças normais. A cortisona produziu alterações faciais e obesidade do tipo visto em pacientes com síndrome de Cushing. O aumento de peso foi detectado devido ao aumento de apetite em pacientes que receberam mais que 50 mg/m²/dia de cortisona.

Os autores concluíram que a cortisona pode ser administrada em crianças em crescimento, durante períodos consideráveis, sem alterar necessariamente a estatura potencial final da criança. Em pacientes hipopituitários, a dosagem usada deve ser mantida muito baixa para que o crescimento não seja inibido completamente. Na criança com doença de Addison, dosagens de substituição fisiológica

parecem não ter efeitos notáveis no crescimento ou na maturação. Em crianças com virilismo adrenocortical congênito, parece conveniente iniciar tratamento cedo em doses suficientes (continuamente) para reduzir os índices de crescimento a níveis normais médios e, em crianças normais, que não atingiram a maturidade sexual, é fundamental a redução das dosagens a níveis abaixo dos níveis repressores de crescimento, já que essas diminuições causaram um disparo no crescimento e desenvolvimento ósseo.

Enantato de testosterona foi utilizado na dose de 200 mg a cada 15 dias em 5 meninos pré-púberes, os quais tinham como estimativa de altura acima de 195 cm. O tratamento teve duração de 9 meses em 4 pacientes e 5 meses no quinto paciente.

Ao final do tratamento a estimativa de altura diminuiu para uma faixa de 185,4 a 190,5 cm. Após 1 mês de tratamento ficou evidente o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Houve ganho de peso e traumas psíquicos não foram evidenciados (WHITELAW, FOSTER e GRAHAM, 1965).

ZACHMANN e PRADER (1970) relataram estudo com meninos na puberdade com hipogonadismo, aos quais foram administradas pequenas doses de ésteres de testosterona seguido de aumento gradual até 100-150 mg/m²/mês. O tratamento resultou no desenvolvimento do crescimento a níveis normais, e quanto maior a dose administrada, mais rápido foi o aparecimento dos caracteres sexuais secundários.

O tratamento de um jovem de 17 anos de idade com andrógenos (enantato de testosterona e fluoximesterona) durante um período de 33 meses acelerou o fechamento epifisário ósseo, sem no entanto suprimir a secreção de LH, FSH ou testosterona ou alterar o tamanho dos testículos (RUVALCABA, TATTONI e KELLEY, 1975).

ZACHMANN et al. (1976) concluíram, após estudo com 29 pacientes do sexo masculino com idade variando de 9 a 16 anos de idade, que testosterona pode reduzir efetivamente a altura adulta prevista e produz melhores resultados, quando o tratamento é iniciado no princípio da puberdade. Observaram que os efeitos supressivos sobre as funções pituitárias e testiculares são reversíveis após o término do tratamento e salientam que as razões psicológicas devem ser levadas em conta para a indicação ou não do mesmo.

RAISZ e KREAM (1981) sugeriram que o efeito dos andrógenos no metabolismo ósseo pode ser mediado por sua ação anabólica no músculo, determinando que a presença de massa muscular aumentada está associada à massa óssea também aumentada.

O tratamento combinado de ésteres de testosterona em rapazes altos com objetivo de refrear o crescimento, foi estudado por VAN DER WERFF TEN BOSCH, BOT e GOSLINGS (1986). O objetivo foi alcançado, porém alguns efeitos colaterais foram observados (desenvolvimento acelerado dos caracteres sexuais secundários, aumento de apetite, de peso e de acnes) revelando prós e contras na administração destes medicamentos.

Já SIZONENKO e PAUNIER (1989) concluíram que o tratamento com Enantato de Deidroepiandrosterona não tem influência no crescimento de meninos com atraso no crescimento ou panhipopituitarismo.

Estudo com testosterona, diidrotestosterona e 17β - estradiol no metabolismo de células cartilaginosas de ratos machos idosos, demonstrou que os hormônios sexuais têm efeito estimulante nos condrócitos destes animais a partir do 5º dia de início do experimento (CORVOL et al., 1987).

KASPERK et al. (1988) desenvolveram um estudo para determinar os efeitos dos andrógenos em células osteoblásticas isoladas "in vitro". A proliferação de células ósseas foi observada a partir do terceiro dia do experimento tanto em células de rato quanto em humanas, o que os levou a crer que os andrógenos têm efeito na formação óssea e que as células ósseas contêm receptores androgênicos.

JOB (1991) em relato sobre as indicações terapêuticas para retardos do crescimento, considerou o uso dos esteróides sexuais e seus derivados arriscados ou de eficácia duvidosa, salientando que, se administrado, deve ter acompanhamento constante por especialistas da área.

Em estudo realizado para investigar os efeitos da deficiência dos andrógenos no metabolismo ósseo e mineral de ratos machos velhos (13 meses de idade), VANDERSCHUEREN et al. (1992) concluíram que os andrógenos nandrolona e estrógeno previnem a perda de massa óssea em ratos orquidectomizados.

5.2 Outros efeitos dos anabolizantes

WERNER, HANGER e KRITZLER (1950) e PETERS et al. (1958) relataram casos de pacientes com os quais estavam realizando tratamento com metiltestosterona e metilestrenolona, respectivamente, e desenvolveram icterícia. Em ambos os estudos os autores desconsideraram o esteróide administrado como o causador da patologia, levando em conta o número de pacientes que desenvolveram icterícia em relação ao montante de pacientes tratados com estes anabólicos.

Estudos relatados sobre o efeito da combinação de agentes anabólicos com drogas citotóxicas na terapia de cânceres sólidos, apesar de provocarem controvérsia considerável, indicaram que: estas combinações estão livres de efeitos colaterais indesejáveis, no que diz respeito à toxicidade geral ou aceleração do crescimento da célula tumoral; as propriedades anabólicas potentes do decanoato de nandrolona acentuaram o efeito benéfico de regimes citotóxicos para vários cânceres e podem estimular ou proteger a reação imune hospedeiro/tumor em pacientes com câncer, que se submeteram à terapia citotóxica (WATSON e TURNER, 1959 ; HANCOCK et al., 1977; BIBBY, DOUBLE e MUGHAL, 1981; TURNER, 1985).

Outros experimentos relataram a similaridade qualitativa existente entre o fenilpropionato de nandrolona e o decanoato de nandrolona, salientando porém a diferença quantitativa entre eles, tornando o uso do segundo mais viável clinicamente. No estudo, o decanoato de nandrolona teve efeito anabólico duradouro no "levator ani muscle" de ratos castrados e pequena atividade androgênica nas vesículas seminais e próstata. O efeito cumulativo do decanoato de nandrolona é evidente pela ação prolongada que apresenta em relação ao fenilpropionato de nandrolona. Em altas doses os efeitos androgênicos se tornam evidentes porém em menor grau que o outro, tornando o decanoato de nandrolona uma substância possível de ser administrada em condições que exigem doses mais elevadas ou com intervalos curtos de aplicação (VISSER e OVERBEEK, 1960).

FRUEHAN e FRAWLEY (1963) compilaram dados de 5 esteróides anabólicos (nortrandolona, metandrostenolona, oxymetalona, fenilpropionato de nandrolona e Stanozolol) de acordo com as especificações dos fabricantes em relação a dose, via de administração, duração do tratamento, efeitos colaterais, precauções no uso e contra-indicações. Os estudos e experimentos apresentados não forneceram subsídios suficientes para defender o uso desses compostos em substituição à testosterona.

que tem efeito anabólico comprovado e não causa efeitos androgênicos grandes, exceto em pacientes que apresentem importante retenção de líquido, quando se considera o uso desses agentes sintéticos preferível.

Consideraram ainda o uso de anabólicos esteróides pertinente em três condições: doenças debilitantes associadas com marcante perda de massa muscular ou perda crônica de proteína, osteoporose e tratamento de disfunções das adrenais.

As contra-indicações do uso são evidentes na presença de câncer, disfunções cardíacas, renais e hepáticas e o uso deve ser interrompido, caso ocorram efeitos colaterais indesejados.

Considerando a literatura sobre os esteróides anabólicos, a larga utilização desses compostos no tratamento pós-operatório pelo seu poder de estimular a síntese protéica das células, melhorar o metabolismo mineral e manter a reserva alcalina em níveis praticamente constantes, FLORES, HERRERA e ORTEGA (1964) realizaram estudo com 30 pacientes cirúrgicos que apresentavam estados de desnutrição marcante. Concluíram que decanoato de 19-nor-androstenolona nas doses utilizadas (50 mg em 26 casos e 100 mg nos 4 pacientes mais debilitados) causaram melhora ostensiva no pós-operatório, favorecendo e reduzindo o período de convalescença, com atividade anabólicoproteica notável. O produto não teve ação progestágena, efeitos virilizantes ou reações indesejáveis locais ou gerais. Provocou ainda o aumento de peso, que não se perdeu posteriormente.

Decanoato de nandrolona foi administrado via i.m. em doses de 25 a 50 mg em 85 pacientes com idade variando de 2 meses a 84 anos, que necessitavam de medicação anabólica para seu estado catabólico (anemias, debilidade geral e indivíduos em tratamento com corticosteróide). Os resultados foram satisfatórios, às vezes com início mais lento do que quando utilizado o fenilpropionato de nandrolona, mas o fato do decanoato de nandrolona ter atividade anabólica duradoura (3 a 4 semanas), muito mais acentuada que suas propriedades androgênicas, faz com que ele seja de interesse e valor terapêutico. Dos 85 pacientes apenas 3 apresentaram efeitos colaterais (2 desenvolveram seborréia excessiva e um teve rouquidão) (MARTINS, 1965).

VAN DER VIES (1965) relatou que decanoato de nandrolona, quando injetado no músculo gastrocnêmio do rato "in vivo", é absorvido inalterado do depósito de injeção muscular para a circulação geral, com uma meia-vida da ordem de 130 horas.

Vários estudos têm sido realizados com atletas com o objetivo de verificar se os andrógenos sexuais têm valor efetivo na melhoria do desempenho destes. Os resultados e conclusões foram os mais variados possíveis.

FOWLER, GARDNER e EGSTROM (1965), em estudo duplo-cego com anabólicos esteróides, observaram não haver diferença na força, performance motora ou capacidade física em atletas tratados e não tratados. Já JOHNSON e O'SHEA (1969) encontraram diferença no rendimento de atletas após administração de andrógenos, porém o estudo foi bastante criticado na medida em que a seleção dos voluntários a serem tratados ou não baseou-se no interesse pessoal da utilização ou não destes compostos.

Estudos duplo-cego com o uso de esteróides em atletas, onde houve ganho de peso e hiperpotassemia, sugeriram que o aumento foi devido à retenção de líquido, já que não houve diferença significativa de força e performance entre os grupos controle e tratado (CASNER, EARLY e CARLSON, 1971; HERVEY et al., 1976).

Vários pesquisadores e médicos da área consideraram lamentável o uso abusivo de esteróides por atletas. Apontaram a não conscientização em relação aos efeitos colaterais prejudiciais que estas drogas podem causar e o fator psicológico que predispõe o usuário a realizar os treinamentos com mais afinco como sendo o principal fator de melhoria do condicionamento físico (WADE, 1972; FRASIER, 1973; COWART, 1989, a/b).

PAYNE (1975) postulou que os andrógenos são os responsáveis pela frequente quebra de recordes atléticos.

Considera-se que os anabólicos têm profunda influência sobre a síntese de proteínas de todo o corpo. Eles podem ser empregados para promover a retenção de nitrogênio e acelerar a recuperação na má nutrição proteica, mas seu uso é limitado ao tratamento em condições crônicas, não sendo efetivamente evidente, quando aplicados em condições normais. Eles têm valor no tratamento de osteoporose pós-menopausa e senil.

A administração oral de esteróides a longo prazo deve ser empregada com cautela devido à sua possível ação maléfica sobre o fígado. Nestes casos, é preferível a administração parenteral,

pois a absorção é mais prolongada, resultado da esterificação do grupo β -hidroxil com uma cadeia longa de ácido graxo. Não se pode esquecer de que os resultados divergentes nos experimentos dificultam a avaliação dos esteróides anabólicos como agentes terapêuticos (WYNN, 1968).

DAIBER et al. (1970), levando em conta que o decanoato de nandrolona é um dos esteróides anabólicos potentes que contêm pouca atividade androgênica, realizaram estudo em 10 casos de pacientes com anemia aplástica, administrando 50 mg/semana de decadurabolin durante o período de 3 a 16 meses. As conclusões confirmaram a aplicabilidade deste composto que, mesmo em altas doses, causou poucos efeitos virilizantes em mulheres, e o prognóstico da anemia teve mudanças sensíveis. Nos dois casos que foram à óbito, a etiologia era idiopática, considerada a forma mais severa da patologia.

O efeito benéfico dos andrógenos em algumas formas de anemia foram descritos com base em experimentos em animais e seres humanos, porém sem relatar o seu mecanismo de ação (LONGSON, 1972).

Relatos de casos têm sido apresentados, sugerindo o efeito dos hormônios esteróides alquilados ou não no desenvolvimento de diversos distúrbios hepáticos (NAEIM, COOPER E SEMION, 1973; GIL et al., 1986).

Vários estudos têm sido realizados sobre o metabolismo dos andrógenos, o qual é caracterizado pela formação de compostos 5α e 5β - reduzidos. VITTEK et al. (1974) realizaram experimento "in vitro" em tecido ósseo mandibular de ratos castrados. Observaram que o osso tem capacidade para converter andrógenos (7α - ^3H - testosterona) em estrógenos (estriol e estradiol).

SCHWEIKERT et al. (1980), após experimento no qual utilizaram tecido ósseo proveniente de 23 pacientes, que foram submetidos à cirurgia ortopédica, concluíram que o osso humano tem a habilidade de converter testosterona em diidrotestosterona tão bem quanto a androstenediona e atribuíram a diferença encontrada dos metabólitos formados em relação ao estudo de VITTEK et al. (1974) a dois fatores: a diferença da origem anatômica dos ossos usados nos dois estudos e a diferença entre o metabolismo de testosterona no osso humano e no do rato.

KILSHAW et al. (1975) em relato do caso de um atleta que utilizava methandrostenolona em doses excessivas (10 vezes a dose terapêutica) com objetivo de melhoria de desempenho, observaram diminuição nos níveis de excreção urinária de testosterona e gonadotropina, e alteração da função hepática. Com base nos resultados obtidos revelaram ser contra o uso de esteróides anabólicos por homens normais.

Estudo realizado em ossos longos de cães idosos e em calcâneos de coelhos, nos quais osteoporose foi induzida através da secção do tendão de Aquiles, mostrou que decanoato de nandrolona possui efeito favorável no fenômeno osteogênico e provavelmente ação inibitória na reabsorção óssea. Este e outros estudos permitem que o decanoato de nandrolona seja classificado como um dos agentes terapêuticos para a prevenção ou regressão de osteoporose (DHEM, ARS-PIRET e WATERSCHOOT, 1980; DEQUEKER e GEUSENS, 1985).

Em função do uso e abuso dos anabólicos esteróides sem critérios, WILSON e GRIFFIN (1980) compilaram inúmeros trabalhos que descreveram a utilização de andrógenos e seus propósitos clínicos em condições hipogonadais e em diversos distúrbios, além dos efeitos colaterais supostos em todas as circunstâncias. A incidência exata de efeitos colaterais hepáticos graves com o uso dos esteróides 17α -alquilados não pode ser verificada, mas não houve dúvida de que o desenvolvimento de distúrbios graves do fígado está associado com o uso destas drogas.

Dietilnitrosamina é um potente iniciador de câncer no fígado e em outros órgãos de animais roedores e, dependendo da dose total, pode agir também como um hepatocarcinógeno completo (BARBASON e BETZ, 1981).

TAYLOR, SNOWBALL e LESNA (1984) mostraram que metiltestosterona age como um hepatocarcinógeno total fraco, quando dado continuamente a camundongos BALB/C, por 10 meses.

Em outro estudo, no qual Deca Durabolin (DecaD) foi administrado em camundongos BALB/C, com e sem um pré-tratamento com dietilnitrosamina (DEN), LESNA e TAYLOR (1986) concluíram que DecaD aumenta a hepatocarcinogenicidade de DEN, especialmente com relação a lesões neoplásticas em hepatócitos.

Desse modo, pôde-se verificar que diferentes esteróides anabólicos exercem diferentes efeitos, na medida em que os resultados diferiram de experimento para experimento.

O uso de methandrostenolona em pacientes com osteoporose não relacionada com hipogonadismo masculino mostrou ser eficaz (CHESNUT et al., 1977). Ainda em outro estudo com portadores de síndromes de deficiência de andrógeno, complicadas pela presença de osteoporose, a terapia com testosterona foi satisfatória (BARAN et al., 1978).

BIJLSMA et al. (1982,b) analisaram os efeitos do decanoato de nandrolona no tratamento de onze pacientes homens com artrite reumatóide, os quais receberam injeções de 50 mg do esteróide via i.m. durante 6 semanas a cada 15 dias e 100 mg durante mais 6 semanas, também quinzenalmente. Concluíram que o decanoato de nandrolona, a curto prazo, não tem influência sobre os parâmetros de cálcio e metabolismo ósseo em homens com osteoporose associada ao quadro de artrite reumatóide.

Com base no mesmo experimento, os autores confirmaram a hipótese de que os esteróides sexuais podem agir diretamente na glândula pituitária, pois houve redução significativa nos níveis de testosterona, testosterona livre, androstenediona, FSH e na razão testosterona/estradiol durante o tratamento, os quais retornaram ao normal 3 meses após seu término, exceto o FSH e a razão testosterona/estradiol (BIJLSMA et al., 1982,a).

Na mesma linha SCHURMEYER et al. (1984) observaram azoospermia provocada pela administração de esteróide 19-nortestosterona em cinco homens saudáveis que praticavam esportes, os quais fizeram treinamentos físicos durante a pesquisa. Nenhum deles reclamou de desconforto durante o tratamento, não apresentaram ginecomastia, acne e o tamanho da próstata não teve alterações. Os níveis de LH, FSH e testosterona sofreram redução no decorrer do tratamento, que retornaram ao normal num período que variou de 8 a 30 semanas após o término do mesmo. A conclusão a que chegaram os autores sobre a eficácia do 19-nortestosterona em suprimir a espermatogênese e simultaneamente manter os efeitos androgênicos, sem efeitos colaterais tóxicos, é de que o composto é um candidato interessante para avaliação mais extensa como um agente para o controle da fertilidade masculina.

A aceitabilidade do 19-nortestosterona no controle da fertilidade por manter a atividade sexual e libido normais também foi descrita por PARROT (1984).

A influência do fenilpropionato de nandrolona (NAND) foi estudada em 3 modelos inflamatórios diferentes; foi comparado com um glicocorticóide e um agente antiinflamatório não esteróide (dexametasona-DEXA e oxifenbutazona-OPBZ). NAND revelou ser mais potente que OPBZ, mas muito mais fraco que DEXA. A combinação de um esteróide catabólico (DEXA) e um anabólico (NAND) produziu efeitos melhores do que sozinhos, mas em resumo, NAND foi considerado um agente antiinflamatório clinicamente utilizável (DIWAN e KULKARNI, 1983).

MOSEBACH et al. (1985) relataram estudo sobre o decanoato de nandrolona realizado com 20 pacientes acidentados, com lesão cerebral, que estavam comatosos e necessitavam de ventilação mecânica. Os 10 pacientes tratados tiveram diminuição significativa das perdas de nitrogênio em relação aos do grupo controle, o que sustenta a hipótese de que o decanoato de nandrolona melhora a retenção de nitrogênio em pacientes pós traumáticos (MICHELSEN, 1982).

Em experimento realizado para estudar os efeitos androgênicos de Durabolin e Deca Durabolin nos órgãos genitais masculinos de ratos, comparados aos de Fenilpropionato de testosterona, KHAMANARONG e DILOKSAMBANDH (1985) observaram que os dois primeiros não tiveram efeito e o fenilpropionato de testosterona teve efeito inibitório sobre o crescimento do corpo. Os três hormônios tiveram efeito estimulante sobre as vesículas seminais e ductos dos epidídimos mas não sobre o pênis. Os 3 não inibiram o processo de espermatogênese, mas reduziram a velocidade do processo, que foi mais acentuada com o fenilpropionato de testosterona, intermediária com o Durabolin e menor com o Deca Durabolin.

Decanoato de nandrolona (Deca Durabolin) foi injetado via i.m. em voluntários saudáveis. Um grupo de quatro mulheres recebeu uma injeção de 100 mg e três grupos de quatro homens receberam respectivamente uma injeção de 200 mg, duas injeções repetidas de 100 mg e 4 de 50 mg. Os níveis séricos de nandrolona (19-nortestosterona) foram determinados por radioimunoensaio e usados para estimar parâmetros farmacocinéticos. Os parâmetros encontrados foram: meia-vida média de 6 dias para a liberação do éster do depósito de injeção muscular para a circulação geral; meia-vida média de

4,3 horas para os processos combinados de hidrólise de decanoato de nandrolona e de distribuição e eliminação de nandrolona; "clearance" de soro de nandrolona média de $1,55 \text{ l} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; a meia vida de hidrólise de decanoato de nandrolona em soro foi da ordem de uma hora ou menos, sendo que os dados estão coerentes com a cinética linear (WIJNAND, BOSCH e DONKER, 1985).

Em análise das propriedades metabólicas e de ligação aos receptores da nandrolona (N) e da testosterona (T) em vários tecidos de rato "in vitro" (apenas metabolismo) e "in vivo" (metabolismo e receptores) após uma perfusão combinada de uma dose fisiológica de H^3 -T e da mesma dose de H^3 -N em ratos machos castrados, BERGINK, GEELEN e TURPIJN (1985) verificaram as seguintes diferenças entre os dois compostos: nandrolona é um substrato menos adequado que a testosterona para a enzima 5α redutase; a redução 5α da testosterona aumenta enquanto a da nandrolona diminui a sua afinidade; a nandrolona não é tão boa como substrato quanto a testosterona para a enzima 17β -hidroxisteróide desidrogenase que existe no rim. Essas diferenças explicam os diferentes efeitos biológicos dos dois compostos, ou seja, entre sua atividade androgênica e anabólica.

HOWE e MORELLO (1985) descreveram os efeitos do esteróide anabólico undecilenato de boldeona no desempenho reprodutivo de ratas. As alterações ocorreram em todas as ratas tratadas dentro de 7 dias, após a primeira aplicação caracterizada pela persistência em um esfregaço vaginal metaestro típico, mas os ciclos foram revertidos após a suspensão do tratamento. Não houve ganho de peso significativo, mas as alterações comportamentais caracterizadas por agressividade excessiva persistiram mesmo após o término do tratamento, com incidência de canibalismo materno marcante, baseando-se pela diferença na taxa de sobrevivência neonatal dos animais controle (90%) e tratados (54%).

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Procedimento Experimental

Para o presente trabalho, foram utilizados 120 ratos machos (Rattus norvegicus, albinus, Wistar), os quais foram alimentados antes e durante a fase experimental com leite materno, ração balanceada padrão* e água “ad libitum” e distribuídos em três grupos, que foram redistribuídos em quatro sub-grupos da seguinte forma (Quadro 1):

Grupo I - Controle - Normal - formado por 40 filhotes machos oriundos de mães que receberam injeção de soro fisiológico, via intramuscular(i.m.) em dose única no 6º dia de gravidez.

Os filhotes foram redistribuídos em 04 sub-grupos de 10 animais denominados de sub-grupos I A, I B, I C e I D, que foram sacrificados respectivamente aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade.

Grupo II - Deca Durabolin - Dose Terapêutica - composto por 40 filhotes machos em cujas mães foi administrada dose única de Deca Durabolin, via i.m., na concentração de 0.71mg/kg de peso corporal, no 6º dia de gravidez. À semelhança do grupo anterior, também foram redistribuídos em 04 sub-grupos: II A, II B, II C e II D, com 10 ratos cada e sacrificados respectivamente aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade.

Grupo III - Deca Durabolin - Dose Excessiva (40 vezes maior) - constituído por 40 filhotes machos, cujas mães receberam Deca Durabolin na concentração de 28.4 mg/kg de peso corporal, dose única, via i.m., no 6º dia de gravidez. Os filhotes foram redistribuídos em 04 sub-grupos de 10 e denominados III A, III B, III C e III D, os quais foram sacrificados aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade respectivamente.

Os filhotes dos sub-grupos I A, II A, III A e I B, II B, e III B foram mantidos com suas respectivas

* ração: LABINA, produzida por Purina Nutrimentos Ltda.

mães em gaiolas maternas e em temperatura ambiente, alimentados com leite materno e sacrificados com 10 e 15 dias de idade, respectivamente.

Os animais dos sub-grupos I C, II C, e III C foram mantidos com suas mães e alimentados com leite materno até o desmame (21 dias de idade). A seguir as mães foram removidas e os filhotes passaram a ser alimentados com ração balanceada padrão e água “ad libitum”, sendo sacrificados aos 45 dias de idade.

Os filhotes dos sub-grupos I D, II D e III D permaneceram com suas respectivas mães até o 21º dia de idade, também em gaiolas maternas, sendo retirados e separados em número de 10, colocados em gaiolas e alimentados com ração balanceada padrão e água “ad libitum”, até completarem 90 dias, quando foram sacrificados.

| Grupos | Sub-Grupos | Nº de ratos | Idade do Sacrificio |
|--|-------------------|--------------------|----------------------------|
| I - Controle | I A | 10 | 10 dias |
| | I B | 10 | 15 dias |
| | I C | 10 | 45 dias |
| | I D | 10 | 90 dias |
| II - Deca Durabolin dose Terapêutica | II A | 10 | 10 dias |
| | II B | 10 | 15 dias |
| | II C | 10 | 45 dias |
| | II D | 10 | 90 dias |
| III - Deca Durabolin dose Excessiva (40 vezes maior) | III A | 10 | 10 dias |
| | III B | 10 | 15 dias |
| | III C | 10 | 45 dias |
| | III D | 10 | 90 dias |

QUADRO I : Distribuição dos Animais em Grupos e Sub-grupos.

6.2 Preparo das mães

Foram utilizadas 140 ratas com 90 a 100 dias de idade, pesando entre 140 e 200 gramas no início da experimentação, as quais foram alimentadas com ração balanceada padrão e água “ad libitum”.

Através do esfregaço vaginal, acompanhou-se o ciclo sexual das mesmas, e quando se encontravam na fase de proestro para estro foram acasaladas, fazendo-se o rodízio de 1 macho para 3 fêmeas .

A seguir observado o plug espermático , associado à permanência na fase metaestro por cinco dias consecutivos, as mesmas eram diagnosticadas como grávidas e no 6º dia administrava-se o anabolizante nas concentrações definidas nos respectivos grupos.

Logo após o nascimento, as ninhadas eram padronizadas em número de oito filhotes, sendo utilizados somente os machos para o experimento.

6.3 Técnica de dissecação, mensuração e pesagem

Assim que os ratos completavam os dias de idade, conforme o planejamento experimental (Quadro I), os mesmos eram sacrificados por decapitação, sendo as cabeças removidas e colocadas em solução de formol a 10% durante 24 horas e a seguir tratadas com solução maceradora a 7,5% (carbonato de sódio 45%, sabão em pó 30% e água destilada q.s.p. 1000 ml) aquecida por 30 minutos.

Passou-se em seguida à dissecação das peças removendo-se completamente os tecidos moles; as mandíbulas foram cuidadosamente desarticuladas e imobilizadas com alfinetes em pranchas de “isopor” a fim de evitar-se as suas disjunções e, conseqüentemente, alterações das medidas (Fotos 1 a 4).

As mensurações foram realizadas com paquímetro “Brown & Sharpe”, Americano, com precisão de décimo de milímetro, sendo, dessa forma , as medidas apresentadas nos resultados, em milímetros.

6.4 Medidas executadas e seus pontos de reparo

Os pontos de referência para as medidas efetuadas foram baseados naqueles seguidos por RINO e TEIXEIRA (1979):

6.4.1 comprimento total do crânio:

distância entre o ponto mediano do bordo nasal (ponto nasal anterior) e o ponto mais saliente do osso occipital;

6.4.2 altura do crânio:

distância entre o ponto bregma na sutura coronal e sutura sagital, até o processo pterigoideo externo;

6.4.3 comprimento da face:

distância do proesfeno até o ponto nasal anterior;

6.4.4 comprimento da base do crânio:

distância entre o básico e o proesfeno;

6.4.5 largura do crânio:

distância dada pelo maior diâmetro transversal entre os meatos acústicos externos.

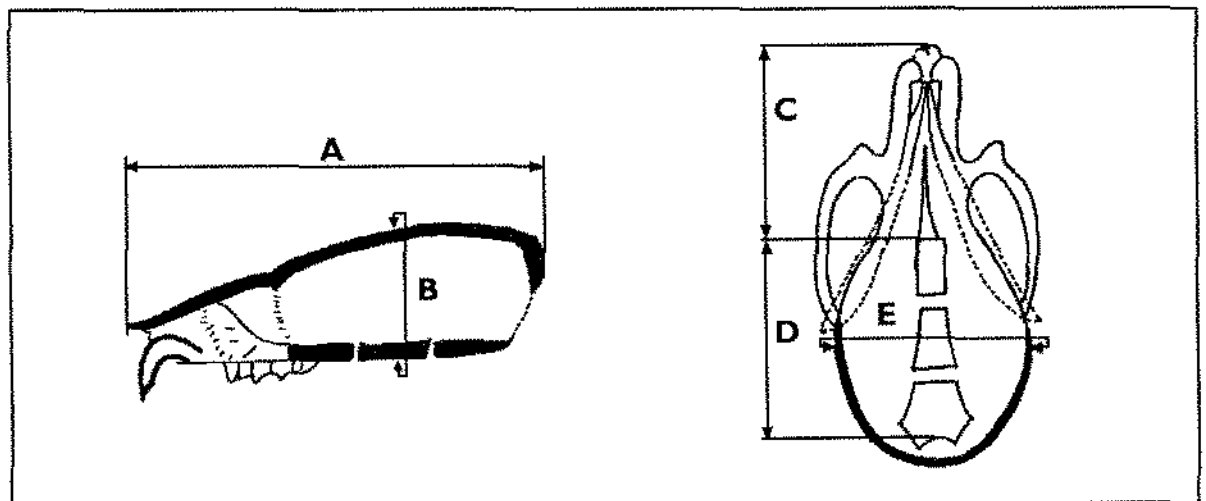


Figura 1. Medidas do Crânio. A= Comprimento total do crânio; B= Altura do crânio; C= Comprimento da face; D= Comprimento da base do crânio; E= Largura do crânio.

6.5 Tratamento Estatístico

Para a análise estatística foram usados os esquemas de análise de variância de ensaios inteiramente casualizados, ou seja:

| C. VARIAÇÃO | G. L. |
|-------------|-----------------------------------|
| TRATAMENTOS | Nº DE TRATAMENTO - 1 |
| resíduos | diferença (GL total - GL trata/o) |
| total | nº de trata/o X nº de rep.) - 1 |

Para as comparações das médias (duas a duas) foi utilizado o teste de TUKEY ao nível de 1 e 5% de probabilidades, determinando-se as diferenças mínimas significativas através de $\Delta = q \cdot s \sqrt{r}$

onde: Δ = diferença mínima significativa

q = valor da amplitude total estudentizada

s = estimativa do desvio padrão residual

r = número de repetições

7. RESULTADOS

7.1 Medidas dos crânios dos animais sacrificados aos 10 dias de idade

Os valores individuais obtidos das medidas efetuadas sobre o comprimento total, altura, largura, base do crânio e comprimento da face dos grupos controle, dose terapêutica e dose excessiva, cujos filhotes foram sacrificados com 10 dias de idade, podem ser observados na tabela I.

TABELA I : Medidas dos animais sacrificados com 10 dias de idade

| GRUPOS | Medidas Comprimento Total do Crânio | | | Altura do Crânio | | | Largura do Crânio | | | Comprimento da Base do Crânio | | | Comprimento da Face | | |
|--------|-------------------------------------|-------|-------|------------------|------|-------|-------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|---------------------|------|------|
| | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E |
| RATOS | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 24.65 | 23.73 | 25.80 | 8.63 | 8.75 | 10.12 | 12.80 | 12.48 | 13.70 | 13.13 | 12.69 | 14.09 | 7.03 | 7.20 | 8.03 |
| 2 | 23.39 | 25.68 | 25.91 | 8.04 | 9.12 | 10.07 | 12.29 | 13.13 | 13.12 | 12.66 | 13.60 | 14.12 | 6.77 | 8.44 | 8.92 |
| 3 | 24.37 | 25.34 | 26.13 | 8.11 | 8.88 | 9.84 | 12.76 | 13.34 | 13.62 | 13.31 | 14.00 | 14.22 | 7.40 | 8.09 | 8.86 |
| 4 | 24.41 | 23.65 | 24.52 | 8.46 | 8.58 | 9.16 | 12.15 | 12.32 | 12.77 | 13.38 | 12.70 | 13.42 | 7.64 | 7.14 | 7.97 |
| 5 | 23.26 | 24.85 | 26.04 | 7.78 | 8.85 | 10.03 | 12.20 | 12.60 | 13.14 | 12.63 | 13.47 | 13.83 | 6.89 | 7.61 | 8.81 |
| 6 | 22.87 | 25.90 | 26.01 | 7.41 | 9.21 | 9.96 | 12.41 | 13.77 | 13.57 | 12.49 | 13.66 | 13.97 | 6.46 | 8.22 | 8.27 |
| 7 | 23.97 | 25.18 | 25.16 | 8.29 | 9.00 | 9.35 | 12.74 | 13.35 | 13.04 | 13.15 | 14.12 | 13.51 | 7.32 | 7.96 | 8.32 |
| 8 | 21.64 | 23.90 | 27.25 | 7.65 | 8.45 | 10.00 | 11.69 | 13.13 | 13.48 | 11.66 | 13.58 | 14.62 | 6.22 | 7.46 | 8.53 |
| 9 | 22.06 | 25.47 | 23.65 | 8.10 | 8.41 | 8.63 | 11.94 | 13.12 | 12.39 | 12.18 | 14.39 | 13.06 | 6.84 | 7.62 | 8.25 |
| 10 | 25.02 | 23.62 | 25.29 | 8.89 | 7.97 | 9.17 | 12.76 | 12.61 | 13.40 | 14.15 | 13.17 | 13.86 | 7.86 | 6.78 | 8.67 |

Valores individuais (em milímetros) das medidas do crânio e comprimento da face.
C = Grupo Controle T = Grupo Dose Terapêutica E = Grupo Dose Excessiva

Esses dados foram submetidos à análise de variância e constatou-se que há diferença significativa a nível de 1% de probabilidade (Quadro II).

| MEDIDAS | CAUSAS DA VARIACÃO | GL | SQ | QM | VF | Prob. >F | CV |
|-------------------------------|--------------------|----|------------|------------|---------|----------|--------|
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 20,4141954 | 10,2070977 | 9,9677 | 0,00083 | 4,110% |
| | RESÍDUO | 27 | 27,6485297 | 1,0240196 | | | |
| | TOTAL | 29 | 48,0622751 | | | | |
| ALTURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 11,3808763 | 5,6904382 | 27,8841 | 0,00001 | 5,116% |
| | RESÍDUO | 27 | 5,5100198 | 0,3040748 | | | |
| | TOTAL | 29 | 16,0099164 | | | | |
| LARGURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 3,8357042 | 1,9178521 | 10,7132 | 0,00060 | 3,290% |
| | RESÍDUO | 27 | 4,8334850 | 0,1790180 | | | |
| | TOTAL | 29 | 8,6691892 | | | | |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 5,1439582 | 2,5719791 | 7,6481 | 0,00266 | 4,319% |
| | RESÍDUO | 27 | 9,0798294 | 0,3362900 | | | |
| | TOTAL | 29 | 14,2237877 | | | | |
| COMPRIMENTO DA FACE | TRATAMENTO | 2 | 10,1500434 | 5,0750217 | 23,0328 | 0,00002 | 6,081% |
| | RESÍDUO | 27 | 5,9491430 | 0,2203386 | | | |
| | TOTAL | 29 | 16,0991864 | | | | |

GL = Graus de liberdade
 QM = Quadrado das médias
 CV = Coeficiente de variação

SQ = Soma dos quadrados
 VF = Valor fatorial

QUADRO II : Análise de variância para os valores dos animais com 10 dias de idade.

Para comparações das médias duas a duas aplicou-se o teste de Tukey e foram encontrados para o comprimento do crânio valores médios de 23,56 milímetros para o grupo controle, 24,73 mm para o grupo cujas mães receberam dose terapêutica e 25,58 mm para o grupo dose excessiva, com a diferença mínima significativa de 1,44161 para o nível de 1% de probabilidade, demonstrando na tabela II que houve diferença significativa para essa medida somente entre o grupo controle (I) e o grupo III. Já ao nível de 5% os grupos I e II diferem do III, porém não entre si, apresentando o valor 1,12321 como diferença mínima significativa.

○ teste de Tukey (Tabela II) para os valores médios válidos para a altura do crânio revela

8,14 (mm) para o grupo controle, 8,72 (mm) para o grupo II e 9,63 mm para o grupo III, com diferença mínima significativa de 0,64356 indicando que diferem entre si ao nível de 1% de probabilidade, apenas os grupos I e II contra o grupo III, mas por outro lado os três grupos diferem entre si ao nível de 5% com diferença mínima significativa de 0,50142.

Para a medida de largura do crânio os valores médios obtidos foram de 12,37 mm, 12,98 e 13,22 para os grupos I, II e III respectivamente. O teste de Tukey revelou que não há diferença significativa entre os grupos II e III, porém ambos os grupos diferem do grupo I, com diferença mínima significativa de 0,46963 para o nível de 5% de probabilidade e 0,60276 para o nível de 1% de probabilidade (Tabela II).

TABELA II : *Valores médios obtidos do teste de Tukey para os animais sacrificados aos 10 dias de idade.*

| MEDIDAS | GRUPOS | | | DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA | |
|-------------------------------|--------------|------------------|----------------|--------------------------------|---------|
| | CONTROLE | DOSE TERAPÊUTICA | DOSE EXCESSIVA | 1% | 5% |
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | 23,56 B b | 24,73 AB a | 25,58 A a | 1,44161 | 1,12321 |
| ALTURA DO CRÂNIO | 8,14 B c | 8,72 B b | 9,63 A a | 0,64356 | 0,50142 |
| LARGURA DO CRÂNIO | 12,37 B b | 12,98 A a | 13,22 A a | 0,60276 | 0,46963 |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | 12,87 B b | 13,54 AB a | 13,87 A a | 0,82614 | 0,64367 |
| COMPRIMENTO DA FACE | 7,04 B c | 7,65 B b | 8,46 A a | 0,66871 | 0,52102 |

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

Ainda, a análise da mesma tabela mostra os valores médios do comprimento da base do crânio,

que revela para os grupos I, II e III, 12,87 mm, 13,54 mm e 13,87 mm respectivamente, com diferença mínima significativa de 0,82614 para o nível de 1% de probabilidade. Nota-se, através do teste de Tukey, que há diferença significativa somente entre os grupos controle e dose excessiva. Já ao nível de 5% de probabilidade apresenta diferença mínima significativa de 0,64367, revelando diferença dos grupos II e III em relação ao I, porém sem diferença entre si.

Por fim, os valores médios para o comprimento da face são 7,04 , 7,65 e 8,46 (mm) para os grupos I, II e III respectivamente, com diferença mínima significativa de 0,66871, expressando, através do teste de Tukey, diferença para os grupos I e II contra o grupo III, todavia, sem diferença significativa a 1% entre os grupos I e II. A diferença mínima significativa de 0,52102 para o nível de 5% de probabilidade faz com que os três grupos apresentem diferença significativa entre si.

7.2 Medidas dos crânios dos animais sacrificados com 15 dias de idade

A tabela III expressa os dados individuais das medidas efetuadas do comprimento total, altura, largura, base do crânio e comprimento da face dos filhotes sacrificados com 15 dias de idade, cujas mães

TABELA III : Medidas dos animais sacrificados com 15 dias de idade

| Medidas | Comprimento Total do Crânio | | | Altura do Crânio | | | Largura do Crânio | | | Comprimento da Base do Crânio | | | Comprimento da Face | | | |
|---------|-----------------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|---|
| | GRUPOS | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E |
| RATOS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 28.18 | 29.32 | 27.73 | 9.17 | 9.65 | 10.03 | 13.87 | 14.14 | 13.95 | 14.47 | 15.69 | 14.62 | 9.37 | 9.46 | 8.81 | |
| 2 | 28.85 | 28.92 | 28.04 | 9.43 | 9.66 | 9.65 | 13.92 | 14.04 | 14.14 | 15.57 | 15.25 | 14.84 | 9.60 | 9.14 | 9.31 | |
| 3 | 27.94 | 29.06 | 27.86 | 8.79 | 9.73 | 10.04 | 13.81 | 13.97 | 14.08 | 14.58 | 15.26 | 15.31 | 9.41 | 9.15 | 8.91 | |
| 4 | 28.94 | 29.56 | 27.88 | 8.94 | 9.31 | 9.52 | 13.71 | 13.74 | 13.97 | 14.71 | 15.27 | 14.93 | 9.69 | 9.50 | 9.28 | |
| 5 | 28.42 | 29.52 | 27.59 | 9.61 | 9.41 | 9.60 | 13.53 | 13.64 | 13.78 | 14.76 | 15.58 | 14.59 | 9.52 | 9.66 | 8.61 | |
| 6 | 28.91 | 29.23 | 27.89 | 9.08 | 9.47 | 9.73 | 13.92 | 14.41 | 14.29 | 14.07 | 15.63 | 15.14 | 9.79 | 9.16 | 9.25 | |
| 7 | 29.10 | 29.00 | 28.46 | 10.42 | 9.15 | 9.81 | 15.07 | 14.42 | 14.15 | 14.78 | 15.34 | 15.24 | 9.28 | 9.33 | 9.17 | |
| 8 | 28.66 | 29.21 | 29.10 | 9.80 | 9.68 | 10.06 | 14.07 | 13.94 | 14.39 | 14.82 | 15.82 | 15.43 | 9.36 | 9.49 | 8.94 | |
| 9 | 28.24 | 29.50 | 28.37 | 9.91 | 9.82 | 9.98 | 13.95 | 14.79 | 13.60 | 15.09 | 15.57 | 15.04 | 9.18 | 10.14 | 8.56 | |
| 10 | 27.89 | 29.26 | 29.94 | 10.30 | 10.04 | 10.30 | 13.97 | 14.13 | 14.71 | 15.14 | 15.25 | 16.34 | 9.20 | 9.18 | 10.50 | |

Valores individuais (em milímetros) das medidas do crânio e comprimento da face.
 C = Grupo Controle T = Grupo Dose Terapêutica E = Grupo Dose Excessiva

receberam soro fisiológico (controle), dose terapêutica ou dose excessiva de Deca Durabolin durante no início da gestação.

Esses valores foram submetidos à análise de variância (Quadro III), onde ficou constatada a existência de diferenças significativas, ao nível de 1% de probabilidade, entre os grupos estudados.

| MEDIDAS | CAUSAS DA VARIAÇÃO | GL | SQ | QM | VF | Prob. >F | CV |
|-------------------------------|--------------------|----|------------|-----------|---------|----------|--------|
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 5,1715346 | 2,5857673 | 10,0195 | 0,00081 | 1,771% |
| | RESÍDUO | 27 | 6,9680028 | 0,2580742 | | | |
| | TOTAL | 29 | 12,1395374 | | | | |
| ALTURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 0,6250729 | 0,3125364 | 2,1048 | 0,13977 | 3,985% |
| | RESÍDUO | 27 | 4,0092246 | 0,1484898 | | | |
| | TOTAL | 29 | 4,6342975 | | | | |
| LARGURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 0,1171730 | 0,0585865 | 0,4560 | 0,64395 | 2,548% |
| | RESÍDUO | 27 | 3,4688263 | 0,1284750 | | | |
| | TOTAL | 29 | 3,5859993 | | | | |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 2,2526347 | 1,1263174 | 7,2536 | 0,00332 | 2,603% |
| | RESÍDUO | 27 | 4,1924617 | 0,1552764 | | | |
| | TOTAL | 29 | 6,4450965 | | | | |
| COMPRIMENTO DA FACE | TRATAMENTO | 2 | 0,5879743 | 0,2939871 | 1,9928 | 0,15425 | 4,116% |
| | RESÍDUO | 27 | 3,9832426 | 0,1475275 | | | |
| | TOTAL | 29 | 4,5712169 | | | | |

GL = Graus de liberdade
 QM = Quadrado das médias
 CV = Coeficiente de variação

SQ = Soma dos quadrados
 VF = Valor fatorial

QUADRO III : Análise de variância para os valores dos animais com 15 dias de idade.

Para a comparação das médias duas a duas aplicou-se o teste de Tukey, obtendo-se os valores médios de 28,51 mm (grupo I), 29,26 mm (grupo II) e 28,29 mm (grupo III) para o comprimento total do crânio, revelando que não há diferença significativa entre o grupo controle e o grupo dose excessiva. O grupo II, porém, difere significativamente de ambos, com diferença mínima significativa de 0,56387 e 0,72371 aos níveis de 5% e 1% de probabilidade respectivamente.

Já para as medidas de altura e largura do crânio, não encontrou-se diferença significativa entre os três grupos aos níveis de 1% e 5% de probabilidade (Tabela IV).

TABELA IV: Valores médios obtidos do teste de Tukey para os animais sacrificados aos 15 dias de idade.

| MEDIDAS | GRUPOS | | | DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA | |
|-------------------------------|--------------|------------------|----------------|--------------------------------|---------|
| | CONTROLE | DOSE TERAPÊUTICA | DOSE EXCESSIVA | 1% | 5% |
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | 28,51 B b | 29,26 A a | 28,29 B b | 0,72371 | 0,56387 |
| ALTURA DO CRÂNIO | 9,55 A a | 9,59 A a | 9,87 A a | 0,54896 | 0,42772 |
| LARGURA DO CRÂNIO | 13,98 A a | 14,12 A a | 14,11 A a | 0,51063 | 0,39785 |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | 14,80 B b | 15,47 A a | 15,15 AB ab | 0,56137 | 0,43738 |
| COMPRIMENTO DA FACE | 9,44 A a | 9,42 A a | 9,13 A a | 0,54718 | 0,42633 |

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

Quanto ao comprimento da base do crânio, nota-se que a média foi 14,80 (mm), 15,47 (mm) e 15,15 (mm), com diferença mínima significativa de 0,56137, mostrando dessa forma, a existência de diferenças significativas ao nível de 1% do grupo I em relação ao grupo II, porém sem diferença entre os grupos I e III e os grupos II e III. O mesmo acontece ao nível de 5% de probabilidade com 0,43738 de diferença mínima significativa.

Por fim, para o comprimento da face, também a tabela IV, indica valores médios de 9,44, 9,42

e 9,13 (mm) com diferença mínima significativa de 0,42633, o que evidencia não haver diferença significativa entre os três grupos, nem mesmo ao nível de 5% de probabilidade.

7.3 Medidas dos crânios dos animais sacrificados aos 45 dias de idade

Os valores individuais das mensurações efetuadas do comprimento total, altura, largura, comprimento da base do crânio e comprimento da face dos filhotes sacrificados aos 45 dias de idade, cujas mães normais (grupo I) e aquelas que receberam Deca Durabolin em dose terapêutica (grupo II) e em dose excessiva (grupo III) podem ser vistas na tabela V.

TABELA V : Medidas dos animais sacrificados com 45 dias de idade

| GRUPOS | Medidas Comprimento Total do Crânio | | | Altura do Crânio | | | Largura do Crânio | | | Comprimento da Base do Crânio | | | Comprimento da Face | | | |
|--------|-------------------------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|--|
| | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E | |
| RATOS | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 40.09 | 40.85 | 39.60 | 11.69 | 12.09 | 11.56 | 15.50 | 15.72 | 15.91 | 21.14 | 22.82 | 21.62 | 14.94 | 15.57 | 14.17 | |
| 2 | 37.40 | 40.05 | 40.91 | 11.08 | 11.49 | 11.78 | 15.02 | 15.06 | 15.16 | 20.28 | 21.96 | 22.43 | 13.15 | 14.76 | 15.32 | |
| 3 | 40.10 | 40.37 | 37.69 | 11.31 | 12.21 | 11.01 | 15.20 | 15.38 | 14.61 | 21.73 | 21.98 | 20.11 | 14.27 | 14.90 | 13.89 | |
| 4 | 38.84 | 39.04 | 37.78 | 10.83 | 11.37 | 11.28 | 14.53 | 14.85 | 15.08 | 21.62 | 21.78 | 20.45 | 14.20 | 13.48 | 13.62 | |
| 5 | 38.08 | 39.45 | 37.54 | 11.05 | 11.67 | 11.25 | 14.54 | 14.98 | 14.81 | 20.64 | 21.40 | 20.22 | 14.12 | 13.33 | 13.93 | |
| 6 | 40.08 | 38.12 | 40.15 | 11.81 | 11.15 | 11.56 | 15.26 | 14.70 | 15.28 | 21.83 | 21.00 | 21.68 | 14.07 | 12.49 | 14.76 | |
| 7 | 39.52 | 39.27 | 40.36 | 11.33 | 11.33 | 11.78 | 15.14 | 15.25 | 15.36 | 21.61 | 21.32 | 21.62 | 14.13 | 14.23 | 14.73 | |
| 8 | 38.57 | 37.57 | 36.74 | 11.39 | 11.17 | 11.66 | 14.71 | 14.81 | 14.41 | 20.74 | 20.46 | 19.82 | 14.13 | 13.19 | 12.84 | |
| 9 | 38.15 | 37.57 | 40.76 | 11.03 | 10.92 | 12.02 | 13.80 | 14.62 | 15.51 | 20.70 | 20.60 | 22.06 | 13.94 | 12.42 | 14.96 | |
| 10 | 39.38 | 41.03 | 39.97 | 11.61 | 11.56 | 11.76 | 15.17 | 15.56 | 15.44 | 21.72 | 23.23 | 21.84 | 13.80 | 14.10 | 14.70 | |

Valores individuais (em milímetros) das medidas do crânio e comprimento da face.

C = Grupo Controle T = Grupo Dose Terapêutica E = Grupo Dose Excessiva

A análise de variância, aplicada a esses valores, demonstrou que não há diferença significativa a 1% de probabilidade entre os grupos (Quadro IV).

| MEDIDAS | CAUSAS DA VARIÇÃO | GL | SQ | QM | VF | Prob. >F | CV |
|-------------------------------|-------------------|----|------------|-----------|--------|----------|--------|
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 0,4879849 | 0,2439924 | 0,1487 | 0,86279 | 3,271% |
| | RESÍDUO | 27 | 44,3137275 | 1,6412492 | | | |
| | TOTAL | 29 | 44,8017124 | | | | |
| ALTURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 0,3413025 | 0,1706512 | 1,4161 | 0,25932 | 3,030% |
| | RESÍDUO | 27 | 3,2537151 | 0,1205080 | | | |
| | TOTAL | 29 | 3,5950175 | | | | |
| LARGURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 0,3974744 | 0,1987372 | 1,0130 | 0,37817 | 2,944% |
| | RESÍDUO | 27 | 5,2970625 | 0,1961875 | | | |
| | TOTAL | 29 | 5,6945369 | | | | |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 1,4250514 | 0,7125257 | 1,0703 | 0,35816 | 3,822% |
| | RESÍDUO | 27 | 17,9749755 | 0,6657398 | | | |
| | TOTAL | 29 | 19,4000269 | | | | |
| COMPRIMENTO DA FACE | TRATAMENTO | 2 | 0,9903790 | 0,4951895 | 0,8083 | 0,54027 | 5,562% |
| | RESÍDUO | 27 | 16,5403666 | 0,6126062 | | | |
| | TOTAL | 29 | 17,5307456 | | | | |

GL = Graus de liberdade
 QM = Quadrado das médias
 CV = Coeficiente de variação

SQ = Soma dos quadrados
 VF = Valor fatorial

QUADRO IV : Análise de variância para os valores dos animais com 45 dias de idade.

A confirmação dessas observações pode ser constatada através da análise da tabela VI, onde os valores médios obtidos para todas as medidas efetuadas, não mostram diferenças significativas ao nível de 1% e 5% de probabilidade.

TABELA VI : Valores médios obtidos do teste de Tukey para os animais sacrificados aos 45 dias de idade.

| MEDIDAS | GRUPOS | | | DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA | |
|-------------------------------|--------------|------------------|----------------|--------------------------------|---------|
| | CONTROLE | DOSE TERAPÉUTICA | DOSE EXCESSIVA | 1% | 5% |
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | 39,02 A a | 39,33 A a | 39,15 A a | 1,82508 | 1,42198 |
| ALTURA DO CRÂNIO | 11,31 A a | 11,50 A a | 11,57 A a | 0,49454 | 0,38531 |
| LARGURA DO CRÂNIO | 14,89 A a | 15,09 A a | 15,16 A a | 0,63100 | 0,49163 |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | 21,20 A a | 21,66 A a | 21,19 A a | 1,16238 | 0,90565 |
| COMPRIMENTO DA FACE | 14,08 A a | 13,85 A a | 14,29 A a | 1,11503 | 0,86876 |

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

7.4 Medidas dos crânios dos animais sacrificados aos 90 dias de idade

A tabela VII mostra os valores individuais das medidas efetuadas no comprimento total, altura, largura, comprimento da base do crânio e comprimento da face dos filhotes de mães normais, e mães que receberam Deca Durabolin em dose terapêutica e dose excessiva no início da gestação. Esses filhotes foram sacrificados aos 90 dias de idade, considerados adultos jovens.

TABELA VII : Medidas dos animais sacrificados com 90 dias de idade

| GRUPOS | Medidas Comprimento Total do Crânio | | | Altura do Crânio | | | Largura do Crânio | | | Comprimento da Base do Crânio | | | Comprimento da Face | | |
|--------|-------------------------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------------------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|
| | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E |
| RATOS | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 39.40 | 44.72 | 42.80 | 11.60 | 12.46 | 11.96 | 16.09 | 16.10 | 15.49 | 21.60 | 25.21 | 23.65 | 13.80 | 16.82 | 16.53 |
| 2 | 40.96 | 45.96 | 43.85 | 11.49 | 12.51 | 11.86 | 15.43 | 16.80 | 15.57 | 21.95 | 25.47 | 24.12 | 14.29 | 17.23 | 16.40 |
| 3 | 38.78 | 45.18 | 43.88 | 10.94 | 12.27 | 12.41 | 16.15 | 16.20 | 15.55 | 20.84 | 25.25 | 23.94 | 13.31 | 16.42 | 16.90 |
| 4 | 39.63 | 45.78 | 44.97 | 11.72 | 12.11 | 11.84 | 16.19 | 15.70 | 15.94 | 21.31 | 24.70 | 24.24 | 13.96 | 17.15 | 15.53 |
| 5 | 40.36 | 45.36 | 43.41 | 11.54 | 11.97 | 12.22 | 16.25 | 16.31 | 15.57 | 21.70 | 25.03 | 24.14 | 12.83 | 16.55 | 16.96 |
| 6 | 40.60 | 45.47 | 43.90 | 11.73 | 12.56 | 12.29 | 16.49 | 15.85 | 15.83 | 21.49 | 24.49 | 24.69 | 13.92 | 16.81 | 16.46 |
| 7 | 39.97 | 45.42 | 42.82 | 11.40 | 12.10 | 11.56 | 15.99 | 15.36 | 14.77 | 21.43 | 24.35 | 23.00 | 13.57 | 17.13 | 15.93 |
| 8 | 39.47 | 46.52 | 43.92 | 11.71 | 12.38 | 12.34 | 15.93 | 16.80 | 14.86 | 21.33 | 25.34 | 23.19 | 13.99 | 16.39 | 16.58 |
| 9 | 39.52 | 46.76 | 42.84 | 11.64 | 13.20 | 11.68 | 15.65 | 16.20 | 15.11 | 21.41 | 25.38 | 22.97 | 13.81 | 17.76 | 16.36 |
| 10 | 44.44 | 46.40 | 43.97 | 12.08 | 13.55 | 12.04 | 16.23 | 16.12 | 15.61 | 23.97 | 24.84 | 23.74 | 17.16 | 17.43 | 16.46 |

Valores individuais (em milímetros) das medidas do crânio e comprimento da face.
C = Grupo Controle T = Grupo Dose Terapêutica E = Grupo Dose Excessiva

A semelhança dos valores anteriores, os dados das mensurações também foram submetidos à análise de variância (Quadro V) e constatou-se, através dos valores de F, a existência de diferença entre os grupos experimentais.

| MEDIDAS | CAUSAS DA VARIÇÃO | GL | SQ | QM | VF | Prob. >F | CV |
|-------------------------------|-------------------|----|-------------|------------|---------|----------|--------|
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 150,5933535 | 75,2966767 | 66,3420 | 0,00001 | 2,464% |
| | RESÍDUO | 27 | 30,6443698 | 1,1349767 | | | |
| | TOTAL | 29 | 181,2377232 | | | | |
| ALTURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 4,2926477 | 2,1463239 | 15,3394 | 0,00011 | 3,107% |
| | RESÍDUO | 27 | 3,7779007 | 0,1399222 | | | |
| | TOTAL | 29 | 8,0705484 | | | | |
| LARGURA DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 2,9747513 | 1,4873757 | 9,9715 | 0,00083 | 2,433% |
| | RESÍDUO | 27 | 4,0273942 | 0,1491627 | | | |
| | TOTAL | 29 | 7,0021456 | | | | |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | TRATAMENTO | 2 | 55,6905327 | 27,8452663 | 69,7436 | 0,00001 | 2,690% |
| | RESÍDUO | 27 | 10,7797969 | 0,3992517 | | | |
| | TOTAL | 29 | 66,4703296 | | | | |
| COMPRIMENTO DA FACE | TRATAMENTO | 2 | 44,0944092 | 22,0472046 | 42,5255 | 0,00001 | 4,543% |
| | RESÍDUO | 27 | 13,9980583 | 0,5184466 | | | |
| | TOTAL | 29 | 58,0924675 | | | | |

GL = Graus de liberdade
 QM = Quadrado das médias
 CV = Coeficiente de variação

SQ = Soma dos quadrados
 VF = Valor fatorial

QUADRO V: Análise de variância para os valores dos animais com 90 dias de idade.

Dessa forma, nota-se através da tabela VIII, que os valores médios obtidos do teste de Tukey para o comprimento total do crânio foram de 40,31, 45,76 e 43,64 (mm) para os grupos I, II e III respectivamente, com diferença mínima significativa de 1,51771. Verifica-se, assim, que há diferença significativa entre os três grupos ao nível de 1% de probabilidade.

Já para a altura do crânio, observam-se valores médios de 11,59, 12,51 e 12,02 (mm) com

diferença mínima significativa de 0,53289 ao nível de 1% de probabilidade. O teste de Tukey demonstrou haver diferença somente entre os grupos controle (I) e dose terapêutica (II), conforme demonstra a tabela VIII, porém ao nível de 5% de probabilidade, os três grupos diferem entre si, com diferença mínima significativa de 0,41519.

TABELA VIII : *Valores médios obtidos do teste de Tukey para os animais sacrificados aos 90 dias de idade.*

| MEDIDAS | GRUPOS | | | DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA | |
|-------------------------------|--------------|------------------|----------------|--------------------------------|---------|
| | CONTROLE | DOSE TERAPÊUTICA | DOSE EXCESSIVA | 1% | 5% |
| COMPRIMENTO TOTAL DO CRÂNIO | 40,31 C c | 45,76 A a | 43,64 B b | 1,51771 | 1,18250 |
| ALTURA DO CRÂNIO | 11,59 B c | 12,51 A a | 12,02 AB b | 0,53289 | 0,41519 |
| LARGURA DO CRÂNIO | 16,04 A a | 16,14 A a | 15,43 B b | 0,55021 | 0,42868 |
| COMPRIMENTO DA BASE DO CRÂNIO | 21,70 C c | 25,01 A a | 23,77 B b | 0,90016 | 0,70134 |
| COMPRIMENTO DA FACE | 14,16 B b | 16,97 A a | 16,41 A a | 1,02576 | 0,79921 |

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

Quanto à largura do crânio, verifica-se valores médios de 16,04, 16,14 e 15,43 (mm) com diferença mínima significativa de 0,42868 e 0,55021 ao nível de 5% e 1% de probabilidade respectivamente, o que evidencia diferença significativa somente dos grupos I e II contra o grupo III (Tabela VIII).

Para o comprimento da base do crânio, os grupos I, II e III apresentaram valores médios de

21,70, 25,01 e 23,77 com diferença mínima significativa de 0,90016 ao nível de 1% de probabilidade, o que comprova haver diferença significativa entre os três grupos experimentais (Tabela VIII).

O comprimento da face, com valores médios de 14,16, 16,97 e 16,41 (mm) e diferença mínima significativa de 1,02576, demonstra haver diferença significativa a nível de 1% de probabilidade entre os grupos II e III em relação ao I, porém sem diferença entre os dois primeiros. A nível de 5% de probabilidade, a relação se repete, apresentando o valor 0,79921 como diferença mínima significativa.

7.5 Pesos dos crânios dos animais sacrificados aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade

A tabela IX expressa os dados individuais em relação ao peso dos crânios dos animais sacrificados aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade, cujas mães receberam soro fisiológico (grupo controle), dose terapêutica ou dose excessiva de Deca Durabolin no início da gestação.

TABELA IX : Pesos individuais dos crânios dos animais sacrificados aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade

| GRUPOS | PESO AOS 10 DIAS | | | PESO AOS 15 DIAS | | | PESO AOS 45 DIAS | | | PESO AOS 90 DIAS | | |
|--------|------------------|------|------|------------------|------|------|------------------|------|------|------------------|------|------|
| | C | T | E | C | T | E | C | T | E | C | T | E |
| RATOS | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0.24 | 0.26 | 0.28 | 0.38 | 0.51 | 0.44 | 1.36 | 1.38 | 1.25 | 1.51 | 2.37 | 1.74 |
| 2 | 0.24 | 0.37 | 0.29 | 0.37 | 0.47 | 0.51 | 1.07 | 1.32 | 1.33 | 1.68 | 2.36 | 1.90 |
| 3 | 0.26 | 0.33 | 0.29 | 0.41 | 0.45 | 0.42 | 1.29 | 1.35 | 1.00 | 1.39 | 2.24 | 1.91 |
| 4 | 0.24 | 0.26 | 0.24 | 0.41 | 0.50 | 0.41 | 1.22 | 1.21 | 1.07 | 1.59 | 2.13 | 2.07 |
| 5 | 0.21 | 0.28 | 0.27 | 0.37 | 0.50 | 0.41 | 1.11 | 1.18 | 1.06 | 1.68 | 2.25 | 1.81 |
| 6 | 0.24 | 0.29 | 0.29 | 0.42 | 0.51 | 0.41 | 1.29 | 1.17 | 1.25 | 1.70 | 2.46 | 1.96 |
| 7 | 0.28 | 0.32 | 0.26 | 0.47 | 0.45 | 0.48 | 1.25 | 1.25 | 1.29 | 1.55 | 2.26 | 1.70 |
| 8 | 0.20 | 0.27 | 0.32 | 0.47 | 0.48 | 0.50 | 1.23 | 1.12 | 1.05 | 1.51 | 2.44 | 1.90 |
| 9 | 0.20 | 0.34 | 0.26 | 0.46 | 0.48 | 0.46 | 1.07 | 1.10 | 1.23 | 1.55 | 2.19 | 1.64 |
| 10 | 0.36 | 0.31 | 0.26 | 0.41 | 0.47 | 0.48 | 1.20 | 1.38 | 1.27 | 2.16 | 2.11 | 1.84 |

Valores individuais (em gramas) dos pesos dos crânios.

C = Grupo Controle

T = Grupo Dose Terapêutica

E = Grupo Dose Excessiva

Esses dados foram submetidos à análise de variância e os resultados são apresentados no quadro VI, os quais demonstram que há diferença significativa a 1% de probabilidade entre os grupos estudados aos 10, 15 e 90 dias de idade, mas não nos animais sacrificados aos 45 dias de idade.

| PESOS | CAUSAS DA VARIÇÃO | GL | SQ | QM | VF | Prob. F | CV |
|------------------|-------------------|----|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| PESO AOS 10 DIAS | TRATAMENTO | 2 | 0,0156867 | 0,0078433 | 5,7142 | 0,00860 | 13,456% |
| | RESÍDUO | 27 | 0,0370600 | 0,0013726 | | | |
| | TOTAL | 29 | 0,0527467 | | | | |
| PESO AOS 15 DIAS | TRATAMENTO | 2 | 0,0211665 | 0,0105833 | 9,0056 | 0,00131 | 7,612% |
| | RESÍDUO | 27 | 0,0317301 | 0,0011752 | | | |
| | TOTAL | 29 | 0,0528967 | | | | |
| PESO AOS 45 DIAS | TRATAMENTO | 2 | 0,0218896 | 0,0109448 | 0,9283 | 0,59006 | 8,961% |
| | RESÍDUO | 27 | 0,3183271 | 0,0117899 | | | |
| | TOTAL | 29 | 0,3402167 | | | | |
| PESO AOS 90 DIAS | TRATAMENTO | 2 | 2,1859498 | 1,0929749 | 43,6640 | 0,00001 | 8,240% |
| | RESÍDUO | 27 | 0,6758503 | 0,0250315 | | | |
| | TOTAL | 29 | 2,8618001 | | | | |

GL = Graus de liberdade
 QM = Quadrado das médias
 CV = Coeficiente de variação

SQ = Soma dos quadrados
 VF = Valor fatorial

QUADRO VI: Análise de variância para os valores dos animais com 10, 15, 45 e 90 dias de idade.

Para comparação das médias duas a duas aplicou-se o teste de Tukey e foram encontrados para o peso dos crânios dos animais sacrificados aos 10 dias de idade os valores médios de 0,25 gramas para o grupo controle(I), 0,30 gramas para o grupo dose terapêutica(II) e 0,28 gramas para o grupo dose excessiva(III). Não há diferença mínima significativa a 5% e 1% entre os grupos II e III e entre os grupos III e I, mas é existente à 1% de probabilidade entre os grupos II e I, com diferença mínima significativa de 0,05278 (Tabela X).

Aos 15 dias, a relação do peso dos crânios entre os grupos I, II e III é a mesma que aos 10 dias de idade com os valores médios de 0,42 gramas, 0,48 gramas e 0,45 gramas para os grupos I, II e III respectivamente, com diferença mínima significativa de 0,04884 ao nível de 1% de probabilidade (Tabela X).

Ainda a tabela X revela que o peso dos crânios dos animais sacrificados aos 45 dias de idade não são significativamente diferentes entre os três grupos experimentais, mesmo a 5% de probabilidade.

Aos 90 dias, a diferença é significativa à 5% de probabilidade entre os três grupos e a 1% do grupo dose terapêutica em relação aos grupos dose excessiva e controle. Os valores médios expressos na tabela X são de 1,63 gramas, 2,81 gramas e 1,85 gramas para os grupos controle, dose terapêutica e dose excessiva respectivamente. A diferença mínima significativa a 5% é de 0,17561 e a 1% de probabilidade é de 0,22539.

TABELA X: Valores médios obtidos do teste de Tukey para o peso dos animais com 10, 15, 45 e 90 dias de idade.

| | GRUPOS | | | DIFERENÇA MÍNIMA SIGNIFICATIVA | |
|------------------|-------------|------------------|----------------|--------------------------------|---------|
| | CONTROLE | DOSE TERAPÊUTICA | DOSE EXCESSIVA | 1% | 5% |
| PESO AOS 10 DIAS | 0,25 B b | 0,30 A a | 0,28 AB ab | 0,05278 | 0,04112 |
| PESO AOS 15 DIAS | 0,42 B b | 0,48 A a | 0,45 AB ab | 0,04884 | 0,03805 |
| PESO AOS 45 DIAS | 1,21 A a | 1,25 A a | 1,18 A a | 0,15469 | 0,12052 |
| PESO AOS 90 DIAS | 1,63 B c | 2,81 A a | 1,85 B b | 0,22539 | 0,17561 |

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

8. DISCUSSÃO

A análise dos resultados dos animais sacrificados aos 10 dias de idade, revelou que o grupo tratado com dose excessiva de Deca Durabolin (III), teve crescimento superior ao grupo II (dose terapêutica) e os grupos II e III foram superiores ao grupo I (controle) (Graf.1).

O crescimento foi significativo a 1% em duas das cinco medidas efetuadas (altura e comprimento da face) do grupo dose excessiva em relação ao grupo dose terapêutica. Por outro lado, as cinco medidas do grupo dose excessiva foram significativas em relação ao grupo controle ao nível de 1% de probabilidade. Por fim, largura do crânio do grupo dose terapêutica foi significativa a 1% em relação ao grupo controle e as 4 medidas restantes a 5%.

Aos 15 dias de idade, a tendência de maior crescimento foi do grupo dose terapêutica sobre o grupo dose excessiva e dos grupos II e III em relação ao grupo I (controle) (Graf.2).

Os resultados dessa faixa etária não foram uniformes como aos 10 dias, na medida em que o grupo dose terapêutica superou os outros dois grupos em três das cinco medidas (comprimento total, largura e comprimento da base do crânio), o grupo dose excessiva superou os grupos dose terapêutica e controle na altura do crânio, e o resultado do grupo controle no comprimento da face foi maior que nos grupos tratados.

A análise de variância mostrou ainda que houve diferença significativa a 1% apenas do grupo dose terapêutica sobre os outros dois no comprimento total do crânio e do grupo dose terapêutica em relação ao controle no comprimento da base do crânio. As outras medidas não apresentaram diferença mínima significativa, nem mesmo a 5% de probabilidade.

Aos 45 dias de idade, o comprimento total do crânio foi maior no grupo dose terapêutica quando comparado ao grupo dose excessiva e dos dois grupos tratados em relação ao controle (Graf.3).

O grupo dose excessiva teve crescimento maior na altura e largura do crânio, em relação ao grupo dose terapêutica e os dois sobre o controle.

O comprimento da base do crânio foi maior no grupo dose terapêutica, intermediário no grupo controle e menor no grupo dose excessiva.

Na última medida efetuada, o comprimento da face, o grupo dose excessiva superou o grupo controle e os grupos dose excessiva e controle superaram o grupo dose terapêutica.

Os dados mostram, portanto, que aos 45 dias de idade, as medidas foram extremamente diversificadas, não havendo prevalência efetiva de um grupo sobre outro, somado ao fato de que nenhuma das diferenças existentes foi significativa, através da análise de variância e do teste de Tukey.

Já nos animais sacrificados aos 90 dias de idade a diferença tornou-se marcante, com maior crescimento do grupo dose terapêutica em relação ao grupo dose excessiva e dos grupos II e III sobre o controle (Graf.4).

A diferença foi significativa a 1% do grupo dose terapêutica em relação ao dose excessiva e dos grupos II e III sobre o grupo I, em duas das cinco medidas executadas (comprimento total e comprimento de base do crânio).

Na altura, a ordem do crescimento foi a mesma sendo significativa a 1% do grupo dose terapêutica em relação ao grupo controle e a 5% do grupo dose terapêutica sobre o dose excessiva e deste último sobre o controle.

A ordem também se manteve para o comprimento da face, porém somente com diferença mínima significativa (a 1%) dos grupos II e III em relação ao controle.

Apenas na largura do crânio a ordem foi diferente, ou seja, do grupo dose terapêutica sobre o controle e desses dois sobre o grupo dose excessiva, sendo neste último caso significativa a 1%.

A tendência dos 10 para os 15 dias de idade, foi de alteração do grupo com maior crescimento, que era o grupo dose excessiva aos 10 dias e aos 15 passou a prevalecer o grupo dose terapêutica, embora tenha apresentado poucas medidas com diferença significativa na análise de variância e no teste de Tukey.

A comparação dos resultados obtidos aos 45 dias de idade tem maior diversidade que aos 15 dias e não apresenta diferença mínima significativa. Aos 90 dias a diferença fica mais evidente que aos quinze dias, na medida em que a diferença significativa aparece do grupo dose terapêutica em relação aos grupos dose excessiva e controle.

Provavelmente, a diferença dos grupos II e III em relação ao grupo I aos 10 dias de idade, se deu em resposta ao efeito do Deca Durabolin sobre o anabolismo protéico, relatado por VISSER e OVERBEEK (1960) e MARTINS (1965), com conseqüente aumento do crescimento, o que está de

acordo com os dados descritos por RUBINSTEIN e SOLOMON (1941), GORDON e FIELDS (1942) E JOB (1991).

Outros estudos desconsideram os anabólicos esteróides como agentes promotores do crescimento (SIZONENKO e PAUNIER, 1986) e até indicam seu uso para retardá-lo, principalmente em adolescentes que têm como previsão a estatura final em índices elevados (BLODGETT et al., 1956; WHITELAW, FOSTER e GRAHAM, 1965; ZACHMANN et al., 1976; VANDER WERFFTEN BOSCH, BOT e GOSLINGS, 1986).

Os resultados obtidos aos 15 e 45 dias de idade não evidenciam diferenças significativas no crescimento dos grupos tratados em relação ao controle, o que estaria de acordo com TURNER, LACHMANN e HELLBAUM (1941), que não observaram aumento no crescimento de ratos tratados com altas doses de propionato de testosterona.

A diferença significativa existente entre os animais sacrificados aos 10 e 90 dias de idade, no entanto revelam que estes compostos têm efeito no desenvolvimento. Isto leva a crer que a equiparação que ocorreu aos 15 e 45 dias se deve provavelmente ao fato de que esta fase corresponde ao período de arranco no crescimento, referente às fases pré-púbere e púbere, mascarando assim o efeito do Deca Durabolin.

Aos 90 dias, cessado o crescimento, o efeito volta a se evidenciar e o quadro tem alteração na medida em que o grupo dose terapêutica apresentou crescimento superior ao grupo dose excessiva e os dois sobre o controle.

Possivelmente, a concentração de Deca Durabolin que teve efeito no feto, foi menor que a injetada na rata, sendo suficiente para estimular o crescimento dos filhotes das ratas tratadas em relação aos das não tratadas.

A comparação dos grupos tratados aos 90 dias, no entanto, evidencia que a administração de doses excessivas de Deca Durabolin na mãe têm, possivelmente, efeito no fechamento prematuro epifisário ósseo, já que o grupo dose terapêutica teve desenvolvimento maior que o grupo dose excessiva.

A utilização do anabolizante provocou um arranco no crescimento aos 10 dias mas no final do crescimento ficou constatado o fechamento epifisário ósseo prematuro.

Estes dados estão de acordo com a opinião de WHITELAW FOSTER e GRAHAM (1965), RUVALCABA, TATTONI e KELLEY (1975), ZACHMANN et al. (1976) e VAN DER WERFF TEN BOSCH, BOT e GOSLINGS (1986), que realizaram experimentos objetivando, com sucesso, em adolescentes, a estatura final menor do que a prevista anteriormente ao tratamento.

Quanto ao peso dos crânios dos animais sacrificados aos 10 dias de idade, só houve diferença significativa do grupo dose terapêutica sobre o grupo controle, relação esta que permaneceu nos crânios dos animais sacrificados aos 15 dias de idade.

Aos 45 dias de idade não houve diferença significativa em relação ao peso dos crânios entre os 3 grupos experimentais e aos 90 dias o quadro apresentado aos 10 e 15 dias de idade voltou a se evidenciar sendo diferente significativamente a 5% de probabilidade do grupo dose terapêutica em relação ao grupo dose excessiva e do grupo dose excessiva em relação ao grupo controle. A diferença do grupo dose terapêutica em relação ao grupo controle permaneceu ao nível de 1% de probabilidade.

Os dados obtidos do peso dos crânios, descartam a hipótese que o crescimento provocou algum nível de rarefação óssea, porém sem análises histológicas não se pode afirmar que os andrógenos têm efeito na formação óssea, como relataram KASPERR et al. (1989) e VANDERSCHEREN et al. (1992).

WADE (1972), FRASIER (1973), KILSHAW et al. (1975) e WILSON e GRIFFIN (1980), frente aos estudos realizados com diversos esteróides e os dados obtidos, apontam o receio na utilização destes compostos devido aos efeitos colaterais que podem provocar na função hepática, retenção de líquido, acne, esterilidade, e aumento de apetite com conseqüente aumento de peso.

A preocupação com os efeitos colaterais indesejáveis supracitados provocados pelos anabolizantes, é ratificada por WAN DER WERFF TEN BOSCH, BOT e GOSLINGS (1986) e JOB (1991), evidenciando os prós e contras de sua utilização.

Estas opiniões se contrapõem com as de muitos autores, entre os quais FLORES, HERRERA e ORTEGA (1964), MARTINS (1965), DAIBER et al. (1970), SCHURMEYER et al. (1984) e PARROT (1984), que indicam estes compostos em função do seu efeito benéfico em várias condições, com pouco ou nenhum efeito colateral observado.

O efeito benéfico em condições específicas como doenças debilitantes, associadas ou não à perda de massa óssea e de proteína, além de pacientes com disfunções das adrenais, descrito por FRUEHAN e FRAWLEY (1963), é compartilhado por FLORES, HERRERA e ORTEGA (1964), MARTINS (1965) e DAIBER et al. (1970).

Por outro lado, WYNN (1968), CHESNUT et al. (1977) e BARAN et al. (1978) revelam que pelos estudos realizados com anabolizantes diferentes, nas dosagens mais variadas, eles apresentam resultados muito divergentes, dificultando a avaliação dos anabólicos esteróides como agentes terapêuticos.

WYNN (1968) considera que o uso de esteróides anabólicos deve ser limitado ao tratamento em condições crônicas, não possuindo validade efetiva quando aplicados em condições normais, o que corrobora com a opinião de WADE (1972), FRASIER (1973) E COWART (1989,a/b), na medida em que estes autores não verificaram melhora de rendimento em atletas que utilizaram anabolizantes, além de constatarem efeitos colaterais indesejáveis.

No presente trabalho, o efeito abortivo do Deca Durabolin foi marcante. O grupo dose terapêutica apresentou índice de aborto de 39% e o grupo dose excessiva 53%. Estas observações estão em concordância com o estudo de HOWE e MORELLO (1985), que relataram o efeito do Undecilenato de Boldenona na interferência do desempenho reprodutivo de ratas.

Outros estudos poderiam ser realizados tendo por base variáveis como a fertilidade masculina de filhotes cujas mães recebessem esteróides durante a gestação, a relação entre massa muscular e massa óssea associado ou não ao exercício físico ou mesmo em relação ao efeito abortivo dos esteróides anabolizantes.

9. CONCLUSÕES

A análise e discussão dos resultados obtidos, no estudo para verificar o efeito de diferentes doses do Deca Durabolin no crescimento crânio-visceral, em filhotes machos, de ratas tratadas no início da gestação, subsidiaram as seguintes conclusões:

- 1 - O Deca Durabolin teve efeito estimulante no crescimento dos filhotes aos 10 dias de idade, em comparação ao controle, sendo que este efeito foi superior no grupo dose excessiva em relação ao grupo dose terapêutica;
- 2 - Não houve diferença significativa no crescimento no período pré-púbere e púbere dos filhotes tratados em relação aos do grupo controle;
- 3 - Nos filhotes adultos jovens a diferença ficou evidente nos grupos tratados em relação ao controle, com prevalência do grupo dose terapêutica sobre o dose excessiva;
- 4 - O Deca Durabolin teve efeito altamente abortivo: 39% no grupo dose terapêutica e 53% no grupo dose excessiva.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BARAN, D.T. et al. Effect of Testosterone Therapy on Bone Formation in an Osteoporotic Hipogonad Male. Calcif Tissue Res., v.26, p.103-106, 1978.
- 2 BARBASON, H., BETZ, E.H. Proliferation of neoplastic lesions after discontinuation of chronic DEN feeding in the development of hepatomas in rats. Br. J. Cancer, v.44, n.4, p.561-566, Oct., 1981.
- 3 BERGINK, E.W., GEELEN, J.A.A., TURPIJN, E.W. Metabolism and Receptor Binding of Nandrolone and Testosterone under *in vitro* and *in vivo* conditions. Acta Endocrinol. Supple., v.271, p.31-37, 1985.
- 4 BIBBY, M.C., DOUBLE, J.A., MUGHAL, M.A. Effects of Nandrolone Decanoate on the toxicity and anti-tumour action of CCNU and FU in murine tumours. Br. J. Cancer, v.44, n.4, p.572-577, Oct. 1981.
- 5 BIJLSMA, J.W.J. et al. Influence of Nandrolondecanoate on the Pituitary-gonadal Axis in Males. Acta Endocrinol., Copenh., v.101, p.108-112, Sep., 1982, a.
- 6 _____ et al. Lack of Influence of the Anabolic Steroid Nandrolondecanoate on Bone Metabolism. Acta Endocrinol., Copenh., v.101, p.140-143, Sep., 1982, b.
- 7 BLODGETT, F.M. et al. Effects of Prolonged Cortisone Therapy on the Statural Growth, Skeletal Maturation and Metabolic Status of Children. N. Engl. J. Med., v.254, p.636-641, Apr., 1956.
- 8 CASNER, S.W., EARLY, R.G., CARLSON, B.R. Anabolic Steroid effects on body composition in normal young men. J. Sports Med. Phys. Fitness, v.11, n.2, p.98-103, Jun., 1971.
- 9 CHESTNUT, C.H. et al. Effect of methandrostenolone on postmenopausal bone wasting as Assessed by changes in total bone mineral mass. Metabolism, v.26, n.3, p.267-277, Mar., 1977.
- 10 CORVOL, M.T. et al. Evidence for a Direct "in vitro" Action of Sex Steroids on Rabbit Cartilage Cells during Skeletal Growth: Influence of Age and Sex. Endocrinology, v.120, n.4, p.1422-1429, Apr., 1987.
- 11 COWART, V.S. If Youngsters Overdose with Anabolic Steroids, what's the cost anatomically and otherwise?. JAMA, v.261, n.13, p.1856-1857, Apr., 1989, a.

- 12 _____ National Institute on Drug Abuse May Join in Anabolic Steroid Research. JAMA, v.261, n.13, p.1855-1856, Apr., 1989, b.
- 13 DAIBER, A. et al. Treatment of Aplastic Anemia with Nandrolone Decanoate. Blood, v.36, n.6, p.748-753, Dec., 1970.
- 14 DEQUEKER, J., GEUSENS, P. Anabolic Steroids and Osteoporosis. Acta Endocrinol. Supple., v.271, p.45-52, 1985.
- 16 DHEM, A., ARS-PIRET, N., WATERSCHOOT, M.P. The effects of nandrolone decanoate on rarefying bone tissue. Curr. Med. Res. Opin., v.6, n.9, p.606-613, 1980.
- 17 DIWAN, P.V., KULKARNI, D.R. Anti-inflammatory Activity of Nandrolone Phenylpropionate. Indian J. Exp. Biol., v.21, p.569-571, Oct., 1983.
- 18 FLORES, O.E.D., HERRERA, H.B., ORTEGA, R.G. Efecto Anabolico Proteínico de Decanoato de Nor-Androstenolona. El Medico, v.8, n.4, p.17-19, Enero, 1964.
- 19 FOWLER, W.M., GARDNER, G.W., EGSTROM, G.H. Effect of an anabolic steroid on physical performance of young men. J. Appl. Physiol., v.20, n.6, p.1038-1040, Nov, 1965.
- 20 FRASIER, S.D. Androgens and Athletes. Am J. Dis. Child., v.125, p.479-480, Apr., 1973.
- 21 FRUEHAN, A.E., FRAWLEY, T.F. Current status of Anabolic Steroids. JAMA, v.184, n.7, p.527-532, May, 1963.
- 22 GIL, V.G. et al. A non-C 17-Alkylated Steroid and Long-term Cholestasis (letter). Annals of Internal Medicine, v.104, n.1, p.136, Jan., 1986.
- 23 GOLDZIEHER, M.A. Growth and Sex Hormones. J. Clinical Endocrinology, v.1, n.2, p.924-927, Nov., 1941.
- 24 GORDON, M.B., FIELDS, E.M. Effect of Chorionic Gonadotropic Hormone and of Male Sex Hormone on Height Increase and Bone Development. J. Clin. Endocrinol., v.2, p.715-723, Dec, 1942.
- 25 GUYTON, A.C. Tratado de Fisiología Médica. 7a. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1992. p.741-751, p.780-791.

- 26 HANCOCK, K. et al. Ten-year survival rates in breast cancer using combination chemotherapy. Br. J. Surg., v.64, n.2, p.134-138, Feb., 1977.
- 27 HERVEY, G.R. et al. Anabolic effects of methandienone in men undergoing athletic training. Lancet, v.2, n.2, p.699, 1976. Apud WILSON, J.D. , GRIFFIN, J.E. The Use and Misuse of Androgens. Metabolism., v.29, n.12, p.1278-1295, Dec., 1980.
- 28 HOUSSAY, B.A. Fisiologia Humana. 5a. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1984. p.475-489.
- 29 HOWE, G.R. , MORELLO, C.J. Effects of an Anabolic Steroid on reproduction in female rats. Steroids, v.45, n.6, p.497-501, Jun., 1985.
- 30 JOB, J.C. Indications thérapeutiques dans les retards de croissance. La Presse Médicale, v.20, n.4, p.149-151, Fev., 1991.
- 31 JOHNSON, L.C. , O'SHEA, J.P. Anabolic Steroid: Effects on Strength Development. Science, v.164, n.3882, p.957-959, May, 1969.
- 32 KASPERK, C.H. et al. Androgen directly stimulate proliferation of bone cells *in vitro*. Endocrinology, v.124, n.3, p.1576-1578, Mar., 1989.
- 33 KHAMANARONG, K. , DILOKSAMBANDH, V. The Androgenic Activities of Nandrolone Phenylpropionate and Nandrolone Decanoate in comparing to Testosterone Propionate. J. Med. Ass. Thailand, v.68, n.7, p.361-372, Jul., 1985.
- 34 KILSHAW, B.H. et al. The Effect of large doses of the anabolic steroid, Methandrostenolone, on an athlete. Clin. Endocrinol., Oxford, v.4, p.537-541, Sep., 1975.
- 35 LESNA, M. , TAYLOR, W. Liver lesions in BALB/C mice induced by an anabolic androgen (Deca-Durabolin), with and without pretreatment with Diethylnitrosamine. J. Steroid Biochem., v.24, n.1, p.449-453, Jan., 1986.
- 36 LONGSON, D. Androgen Therapy. The Practitioner, v.208, p.338-348, Mar., 1972.
- 37 MARTINS, J.K. Clinical Evaluation of an Anabolic agent, Nandrolone Decanoate. Clin. Med., v.72, p.844-850, Sep., 1965.

- 38 McCULLAGH, E.P. Treatment of testicular deficiency with testosterone propionate. J. Am. Med. Assoc., v.112, n.11, p.1037-1044, Mar., 1939.
- 39 MELLO AYRES, M. Fisiologia. 1a. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1991. p.706-715.
- 40 MICHELSEN, C.B. et al. Effect of an Anabolic Steroid on Nitrogen Balance and Amino Acid Patterns after Total Hip Replacement. J. Trauma, v.22, n.5, p.410-413, May, 1982.
- 41 MOSEBACH, K-O. et al. Deca-Durabolin and parenteral nutrition in post-traumatic patients. Acta Endocrinol. Supple., v.271, p.60-69, 1985.
- 42 NAEIM, F., COOPER, P.H. , SEMION, A.A. Peliosis Hepatis, possible etiologic role of anabolic steroids. Arch. Pathol., v.95, p.284-285, Apr., 1973.
- 43 PARROT, R.F. Azoospermia induced by 19-nortestosterone (letter). Lancet, v.1, n.8379, p.731, Mar., 1984.
- 44 PAYNE, A.H. Anabolic Steroids in athletics. Br.J.Sports Med., v.9, p.38, 1975. Apud WILSON,J.D., GRIFFIN,J.E. The Use and Misuse of Androgens. Metabolism, v.29, n.12, p.1278-1295, Dec., 1980.
- 45 PETERS, J.H. et al. Jaundice during administration of Methyltestosterone (letter). J. Clin. Endocrinol. Metab., v.18, p.114-115, Jan., 1958.
- 46 RAISZ, L.G. , KREAM, B.E. Hormonal Control of Skeletal Growth. Ann. Rev. Physiol., v.43, p.225-238, 1981.
- 47 RAPFOGEL, I. The effect of testosterone propionate upon the skeletal development of a eunuch. Endocrinology, v.27, n.2, p.179-184, Aug., 1940.
- 48 RINO, W. , TEIXEIRA, D. Pubertal Neurocranium Growth in thymectomized rats. Acta Anatômica, v.105, n.3, p.242-249, 1979.
- 49 RUBINSTEIN, H.S. , SOLOMON, M.L. The growth stimulating effect of small doses of testosterone propionate in the castrate albino rat. Endocrinology, v.28, n.112, p.229-232, Feb., 1941.
- 50 RUVALCABA, R.H.A., TATTONI, D.S. , KELLEY, V.C. Androgen Therapy in an "Excessively" Tall Boy. Am. J. Dis. Child., v.129, p.95-97, Jan., 1975.

- 51 SCHUMEYER, T. et al. Reversible Azoospermia induced by 19-nortestosterone. Lancet, v. I, n.8374, p.417-420, Feb., 1984.
- 52 SCHWEIKERT, H.U. et al. Testosterone metabolism in human bone. Acta Endocrinol., Copenh., v.95, p.258-264, Oct., 1980.
- 53 SIZONENKO, P.C. , PAUNIER, L. Failure of Dehydroepiandrosterone Enanthate to promote growth. J. Clin. Endocrinol. Metab., v.62, n.6, p.1322-1324, Jun., 1986.
- 54 STEDMAN Dicionário Médico. 23a. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1979. p.896, p.1293-1294.
- 55 TAYLOR, W. , SNOWBALL, S, LESNA, M. The effects of long-term administration of methyltestosterone of the development of liver in BALB/c mice. J. Pathol., v. 143, n.3, p.211-218, July, 1984.
- 56 TURNER, H.H., LACHMANN, E. , HELLBAUM, A.A. Effect of testosterone propionate on bone growth and skeletal maturation of normal and castrated male rats. Endocrinology, v.29, n.3, p.425-429, Sep., 1941.
- 57 TURNER, R. Deca-Durabolin and Cytotoxic Drugs. Acta Endocrinol. Supple., v.271, p.70-79, 1985.
- 58 VAN DER VIES, J. On the Mechanism of action of Nandrolone Phenylpropionate and Nandrolone Decanoate in rats. Acta Endocrinol., Copenh., v.49, p.271-282, Jun., 1965.
- 59 VAN DER WERFF TEN BOSCH, J.J., BOT, A. , GOSLINGS, B.M. Growth of tall boys without and during androgen treatment. Neth. J. Med., v.29, p.73-77, 1986.
- 60 VANDERSCHUEREN, D. et al. Bone and Mineral Metabolism in aged male rats: Short and long term effects of Androgen Deficiency. Endocrinology, v.130, n.5, p.2906-2916, May., 1992.
- 61 VISSER, J.de , OVERBEEK, G.A. Pharmacological properties of Nandrolone Decanoate. Acta Endocrinol., Copenh., v.35, p.405-412, Sep-Dec., 1960.
- 62 VITTEK, J. et al. The Metabolism of 7α -³H-testosterone by Rat Mandibular Bone. Endocrinology, v.94, p.325-329, Feb., 1974.

- 63 WADE, N. Anabolic Steroids: doctors denounce them, but athletes aren't listening. Science, v.176, p.1399-1403, June, 1972.
- 64 WATSON, G.W., TURNER, R. L. Breast cancer, a new approach to therapy. Br. Med. J. , v. I, p.1315 - 1320, 1959. Apud Turner, R. Deca-Durabolin and Cytotoxic Drugs. Acta Endocrinol. Supple. , v.271, p.70-79, 1985.
- 65 WERNER, S.C., HANGER, F.M. , KRITZLER, R.A. Jaundice during Methyl Testosterone therapy. Am. J. Med., v.8, p. 325-331, Mar, 1950.
- 66 WHITELAW, M.J., FOSTER, T.N., GRAHAM, W.H. Steroidal induction of premature growth spurt in prepubertal boys for excessive height. Acta Endocrinol. Copenh., v.50, p.317-320, Oct., 1965.
- 67 WIJNAND, H.P., BOSCH, A.M.G. , DONKER, C.W. Pharmacokinetic parameters of Nandrolone (19-nortestosterone) after intramuscular administration of Nandrolone Decanoate (Deca-Durabolin) to healthy volunteers. Acta Endocrinol. Supple., v.271, p.19-30, 1985.
- 68 WILSON, J.D. , GRIFFIN, J.E. The Use and Misuse of Androgens. Metabolism., v.29, n.12, p.1278-1295, Dec., 1980.
- 69 _____, FOSTER, D.W. Willians-Tratado de Endocrinologia. 7a. Ed. Vol II, São Paulo: Editora Manole, 1988. p.1018-1112.
- 70 WYNN, V., The Anabolic Steroids. The Practitioner, v.200, p.509-518, Apr., 1968.
- 71 ZACHMANN, M. , PRADER, A. Anabolic and Androgenic effect of Testosterone in sexually immature boys and its dependency on Growth Hormone. J. Clin. Endocrinol., v.30, p.85-95, Jan., 1970.
- 72 _____ et al. Testosterone Treatment of Excessively Tall Boys. J. Pediatr., v.88, n.1, p.116-123, Jan., 1976.

II. APÊNDICE



Foto 1 - Crânios dos animais sacrificados aos 10 dias de idade.



Foto 2 - Crânios dos animais sacrificados aos 15 dias de idade.



Foto 3 - Crânios dos animais sacrificados aos 45 dias de idade.

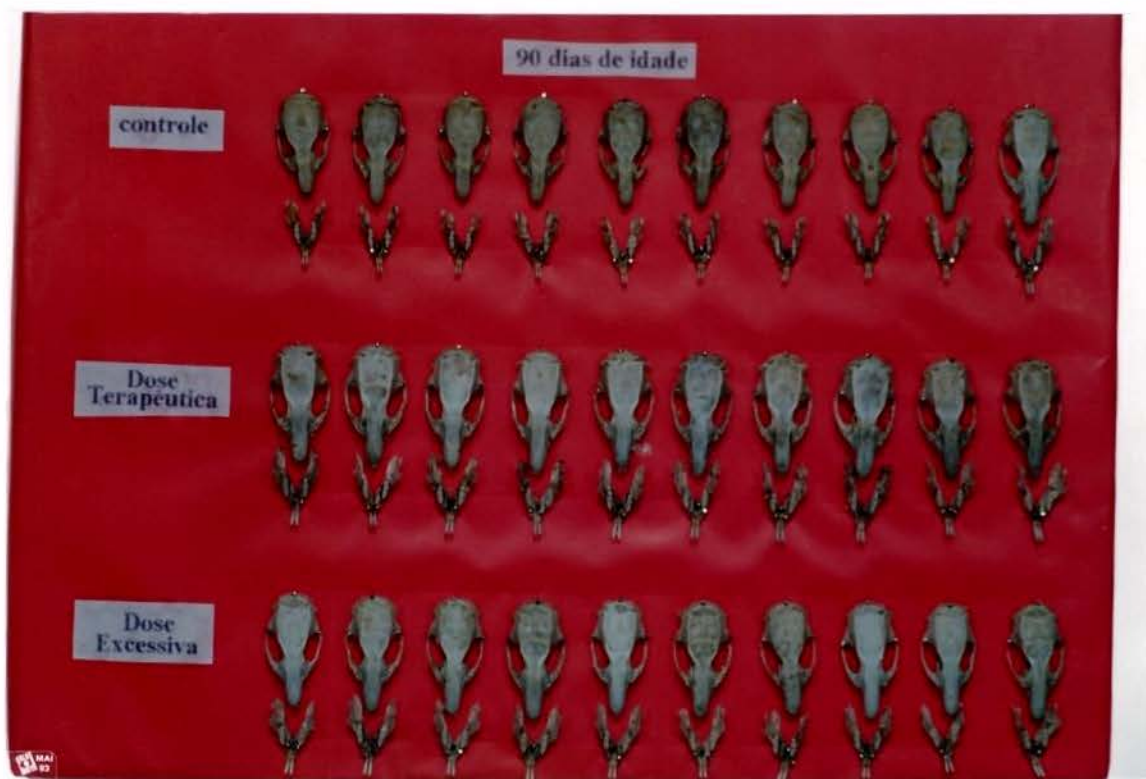


Foto 4 - Crânios dos animais sacrificados aos 90 dias de idade.

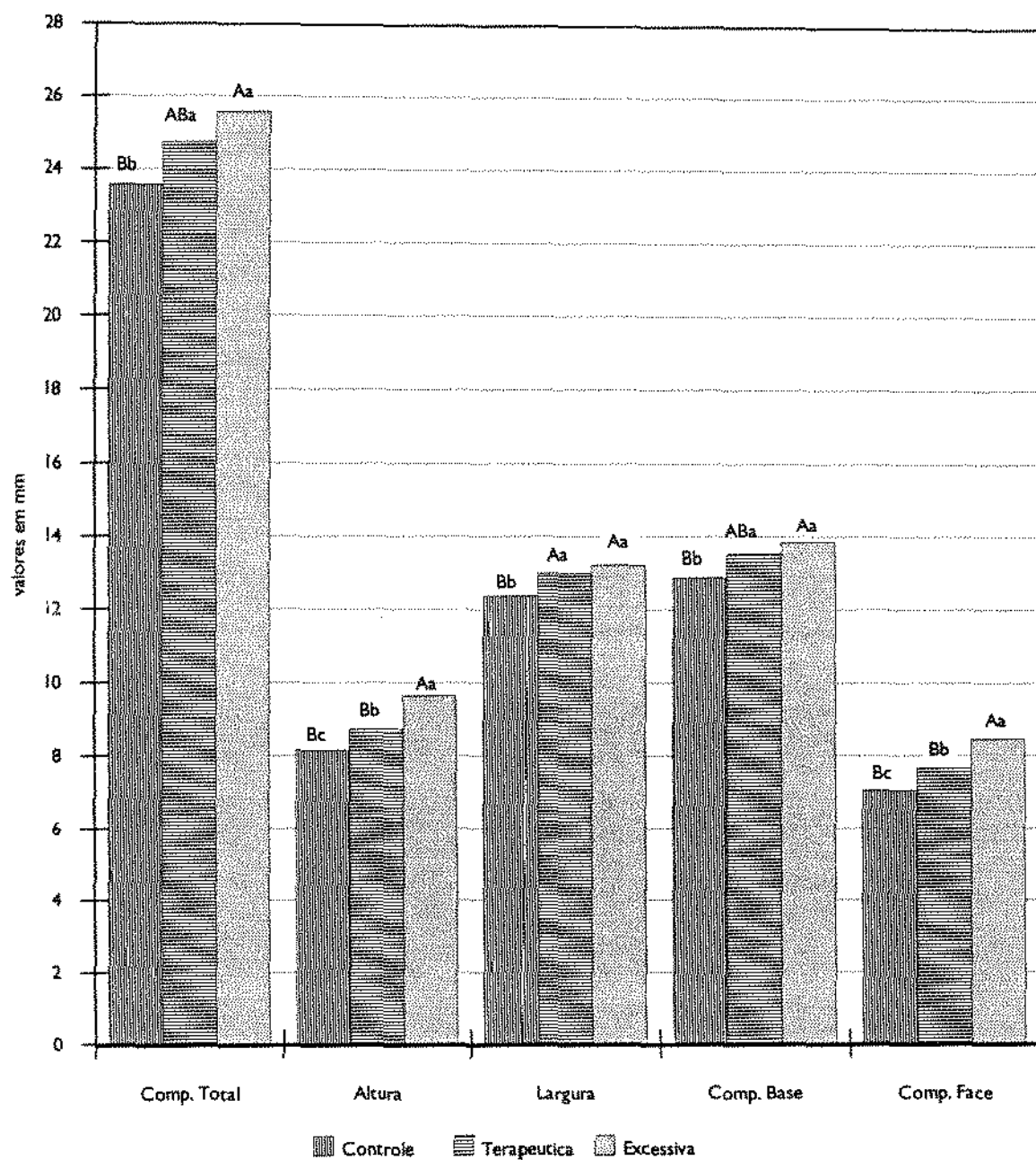


Gráfico I - Valores médios das medidas dos crânios obtidas dos animais sacrificados aos 10 dias de idade

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

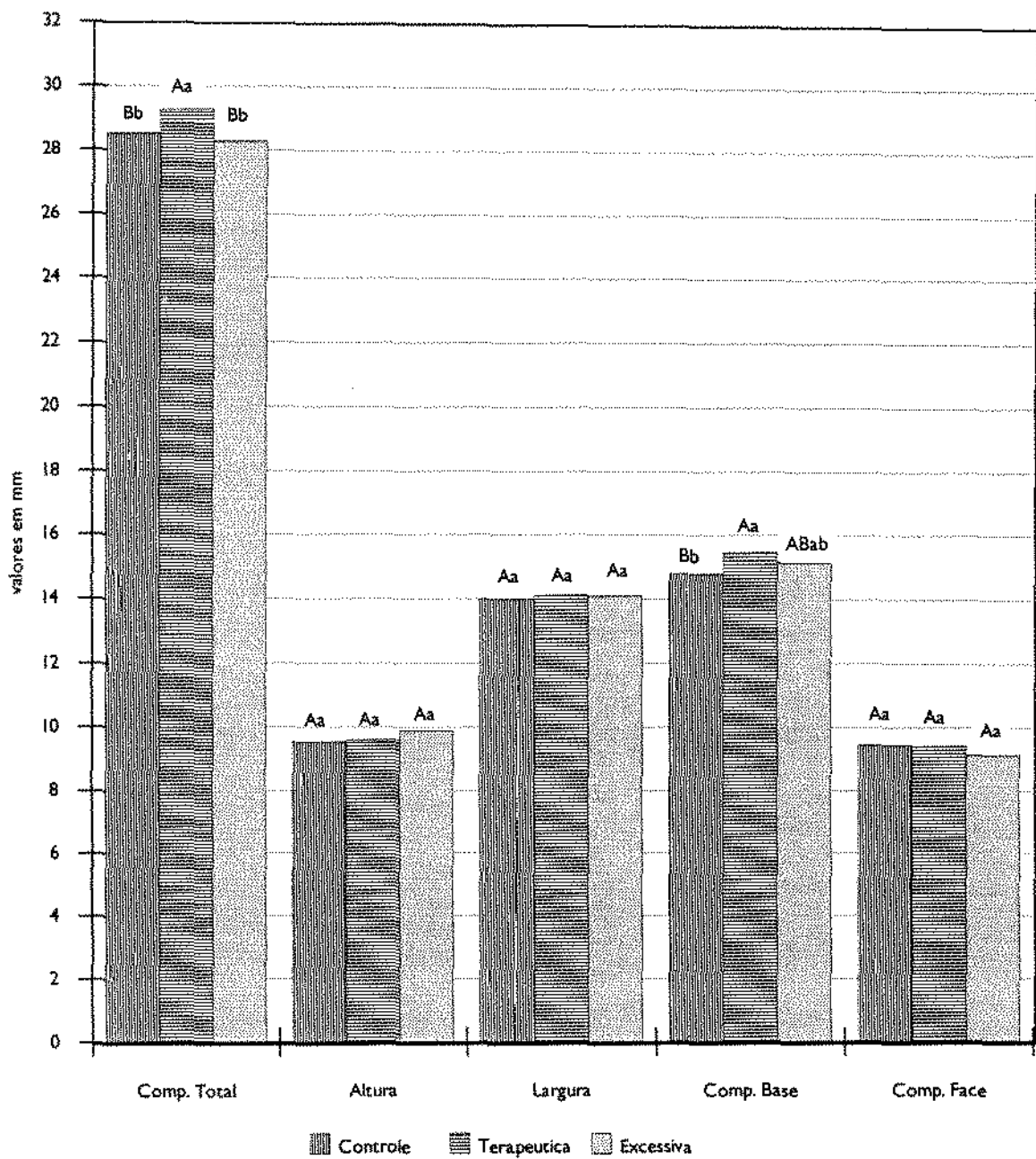


Gráfico II - Valores médios das medidas dos crânios obtidas dos animais sacrificados aos 15 dias de idade

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

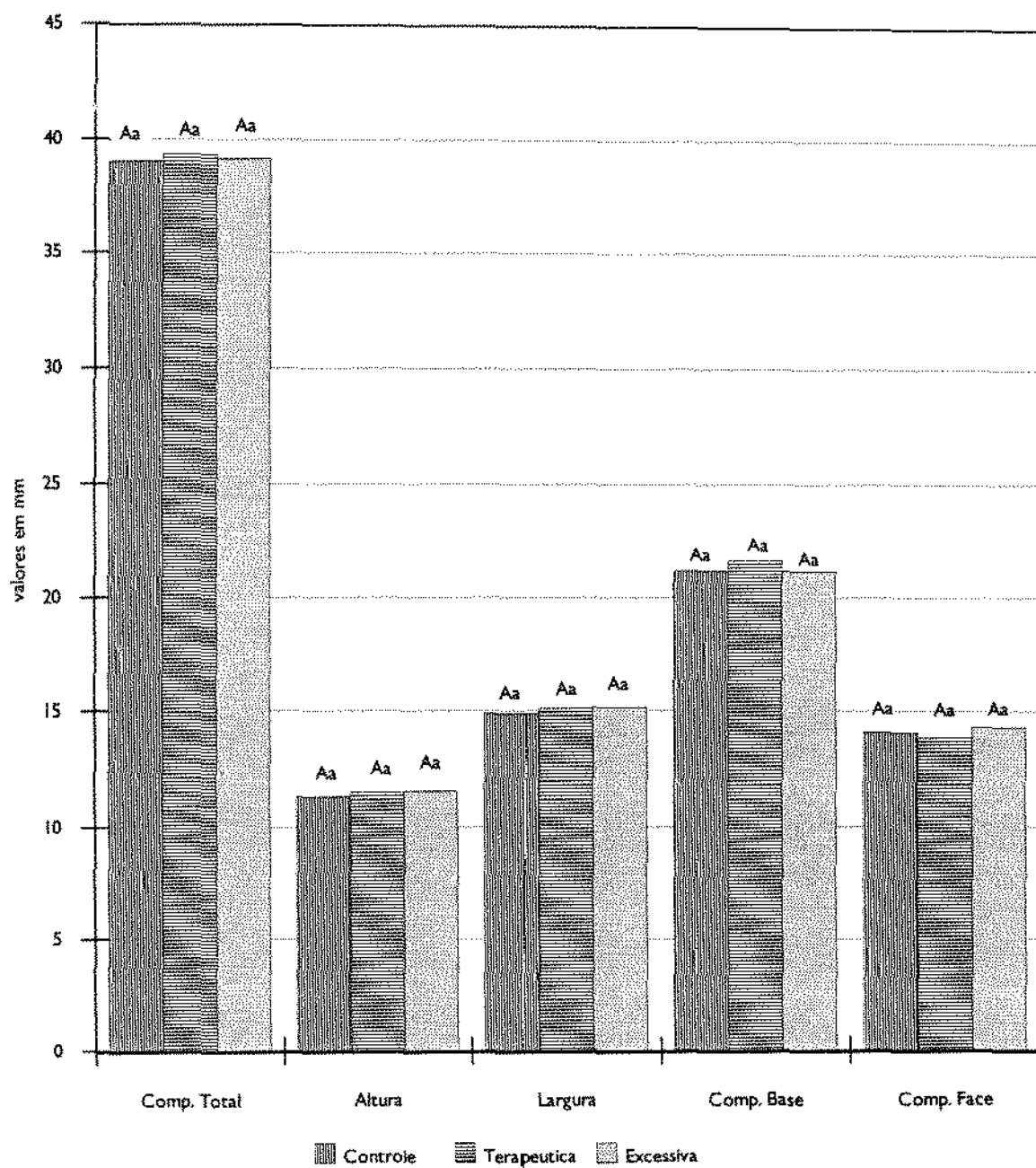


Gráfico III - Valores médios das medidas dos crânios obtidas dos animais sacrificados aos 45 dias de idade

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

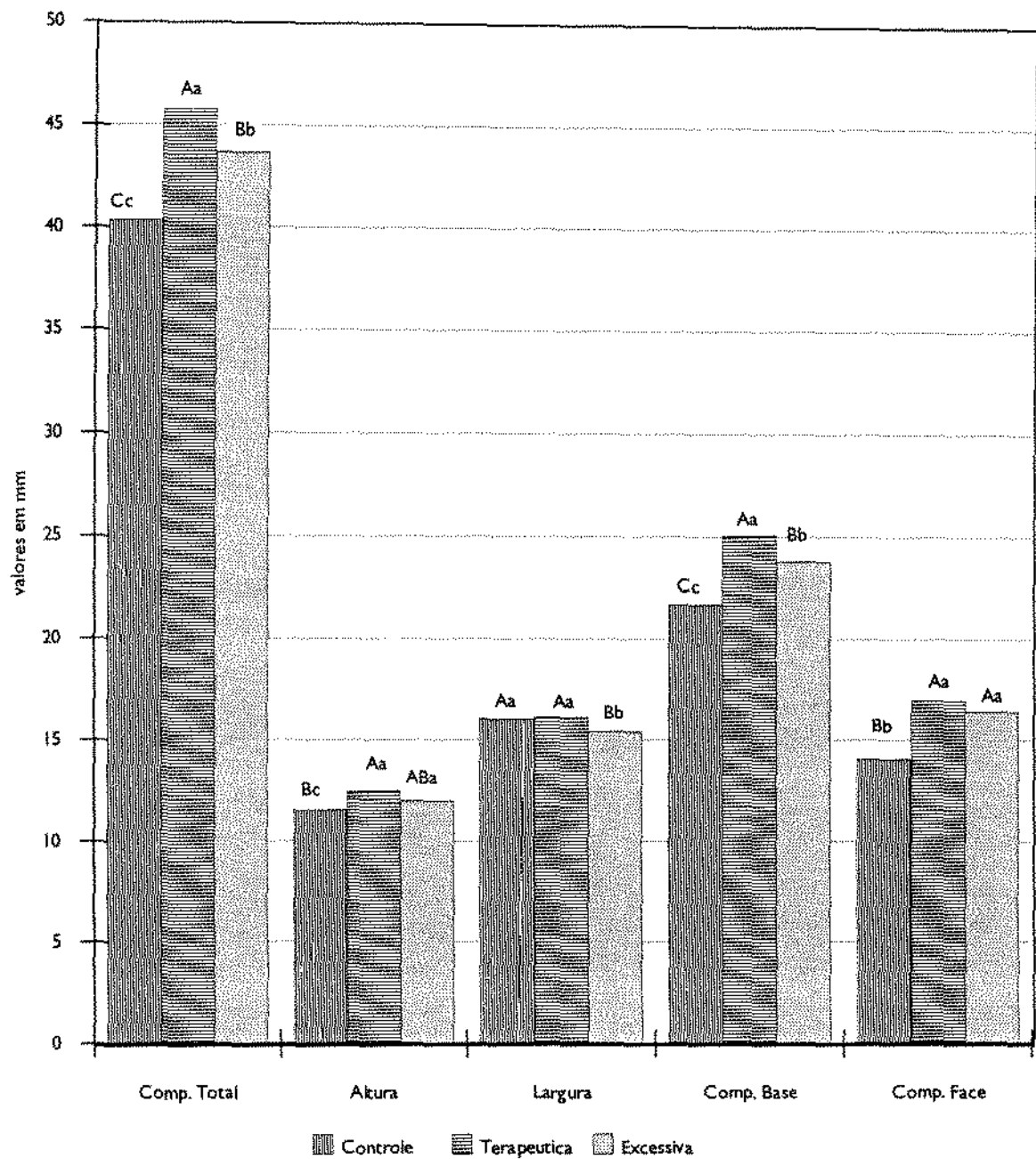


Gráfico IV - Valores médios das medidas dos crânios obtidas dos animais sacrificados aos 90 dias de idade

Observação: Medidas seguidas por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.

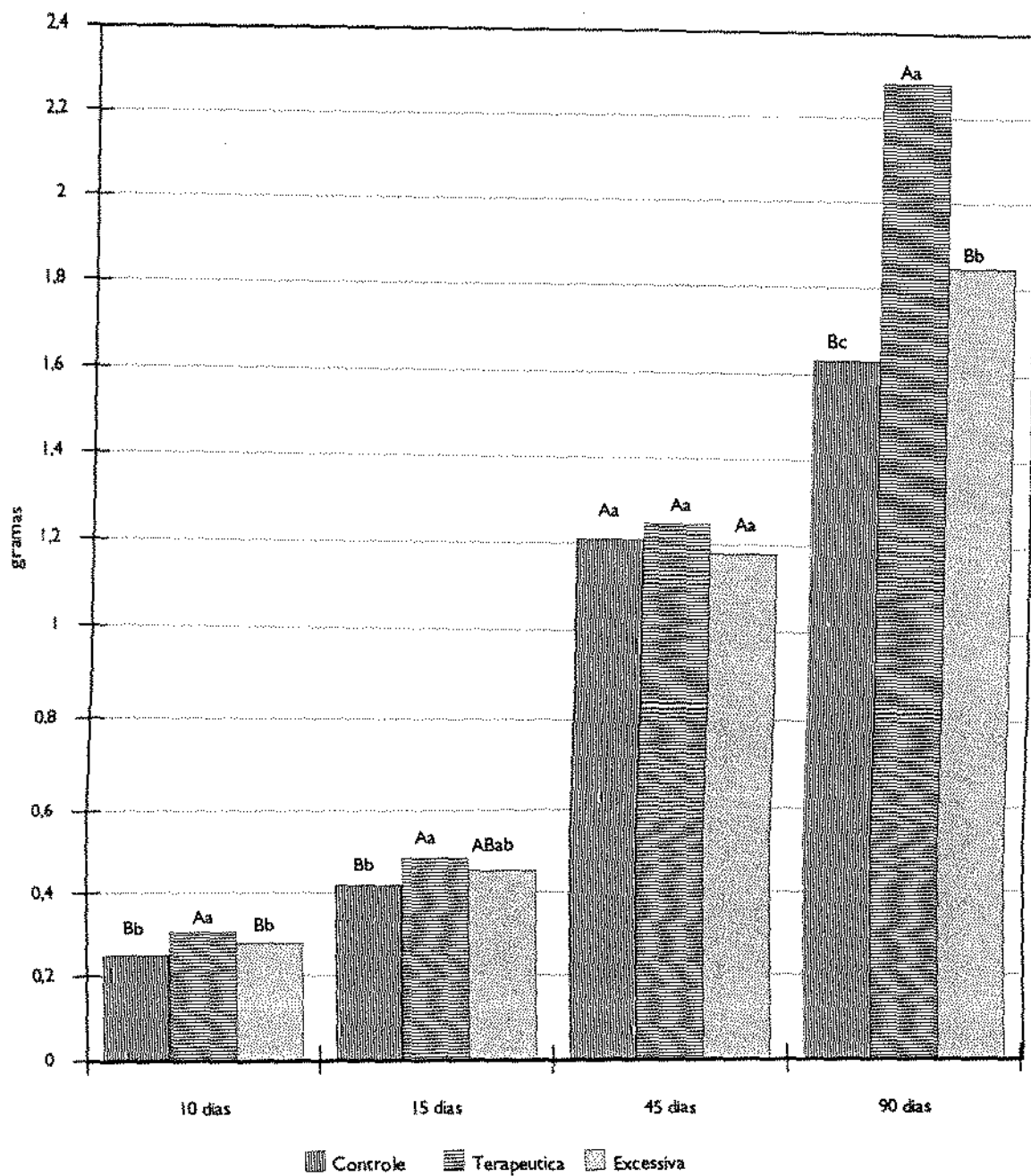


Gráfico V - Valores médios dos pesos dos crânios obtidos dos animais sacrificados aos 10, 15, 45 e 90 dias de idade

Observação: Valores seguidos por letras maiúsculas distintas e/ou minúsculas distintas diferem entre si, ao nível de significância, de 1% e/ou 5% respectivamente.