

Esteroides anabolizantes androgênicos: mecanismos de ação e possíveis

efeitos colaterais

Androgenic anabolic steroids: mechanisms of action and possible side effects

Resumo

Esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são derivações sintéticas do hormônio testosterona (TE). Com sua criação, as subsequentes modificações nas estruturas da TE resultaram em alterações na razão anabólico/androgênico, mas também aumentaram os potenciais efeitos colaterais que podem ocorrer em resposta ao seu uso. Os EAA são classificados como drogas categoria 3, com posse punida por multa, prisão ou ambos. Apesar disso, no Brasil, a prevalência de uso de EAA é preocupante, sendo então necessárias campanhas de prevenção e alertas sobre os riscos à saúde advindos do uso dos mesmos.

Palavras-chave: Testosterona; efeitos colaterais; *bodybuilding*.

Abstract

Androgenic anabolic steroids (AAS) are synthetic versions of the hormone testosterone (TE). With its creation, subsequent changes in TE structures resulted in changes in the anabolic / androgenic ratio, but also increased their potential side effects. AAS are classified as category 3 drugs, and its possession is liable to punishment with fine, prison or both. Despite this, in Brazil, the prevalence of the use of AAS is worrisome, and preventive campaigns and warnings about health risks related to their use are necessary.

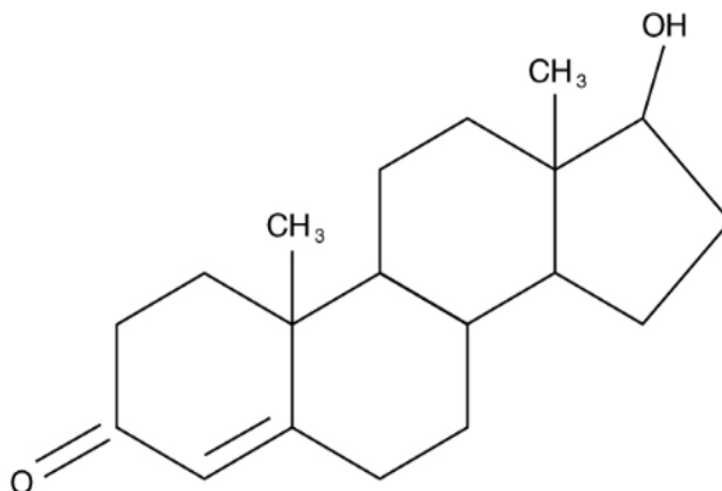
Keywords: Testosterone; side effects; bodybuilding.

Introdução

A testosterona (TE) é o mais potente hormônio esteroide anabólico androgênico secretado pelo nosso organismo¹. Ela é sintetizada a partir do colesterol, e seu papel é estimular o crescimento muscular, ósseo, promover as características sexuais masculinas, aumentar a força, a libido e a agressividade². Produzida nas células de Leydig (encontradas apenas nos testículos), suas concentrações circulantes são em média 10 a 30x

maiores nos homens¹. Nas mulheres, ela é também produzida nos ovários e na zona reticular do córtex da adrenal. No músculo esquelético, ela estimula a síntese (efeito anabólico) e inibe a degradação proteica (efeito anticatabólico). Combinados, esses efeitos contribuem para a hipertrofia do tecido e possíveis decorrentes ganhos de força e potência¹. A Figura 1 ilustra a estrutura química da TE.

Figura 1. Estrutura química da testosterona. Fórmula molecular: $C_{19}H_{28}O_2$; Massa: 0,288kD; Nomenclatura IUPAC: 17 β -hidróxi-4-androsten-3-um.

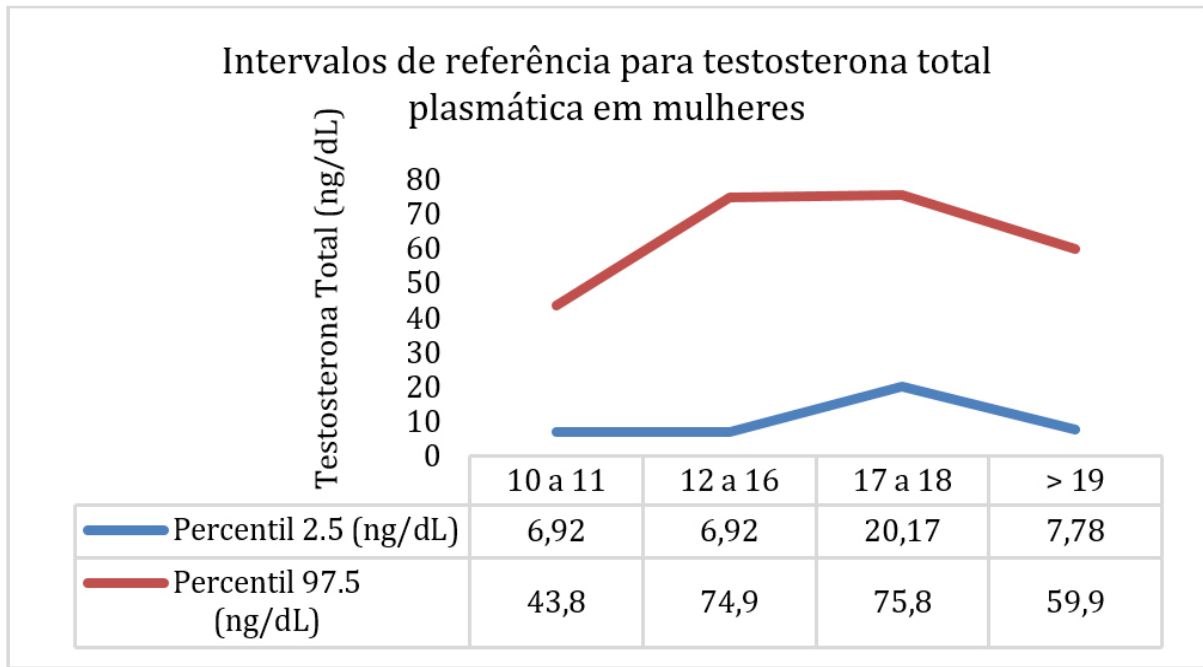


Tais sinais fisiológicos são modulados pela interação da TE com seu receptor androgênico. Como hormônio esteroide, a TE possui uma ação distinta dos hormônios peptídeos (e.g. GH, insulina) e exerce sua ação por meio de interações diretas com os elementos regulatórios no DNA, levando ao processo de transcrição de determinados genes para que sejam traduzidos em suas determinadas proteínas. Vale lembrar que nem todo hormônio esteroide é anabolizante: o colesterol, por exemplo, também é um hormônio esteroide, mas não possui ação anabólica, e sim catabólica. Adicionalmente, além de esteroide, a TE é um hormônio hidrofóbico, sendo, então, necessário que algumas proteínas ligantes

auxiliem no seu transporte na corrente sanguínea. Aproximadamente 20-30% da TE encontra-se ligada à albumina, 50-70% ao SHBG, enquanto que apenas ~4% encontra-se desligada ou na forma livre³.

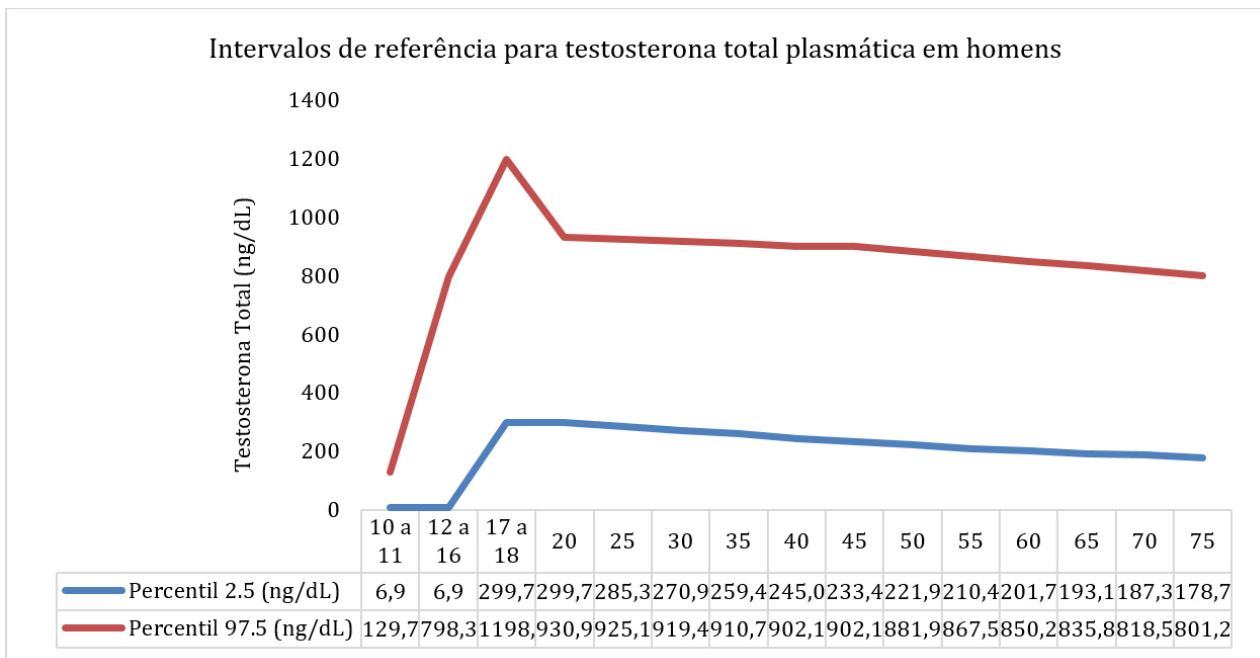
A alimentação e o horário do dia podem afetar os níveis circulantes de TE, cujo pico ocorre de manhã, com uma substancial queda no período da noite⁴. Considerando tais aspectos, os níveis basais de TE devem ser aferidos após uma noite normal de sono, em jejum e entre as 7:00h e 10:00h⁴. As Figuras 2 e 3 abaixo ilustram os valores de referência para TE total em homens e mulheres de diferentes faixas etárias.

Figura 2. Intervalos de referência para testosterona total plasmática em mulheres.



Fonte: Valores obtidos de Mayo Laboratories (<http://mayomedicallaboratories.com>).

Figura 3. Intervalos de referência para testosterona total plasmática em homens.



Fonte: Valores obtidos de Mayo Laboratories (<http://mayomedicallaboratories.com>).

Esteroides anabolizantes androgênicos

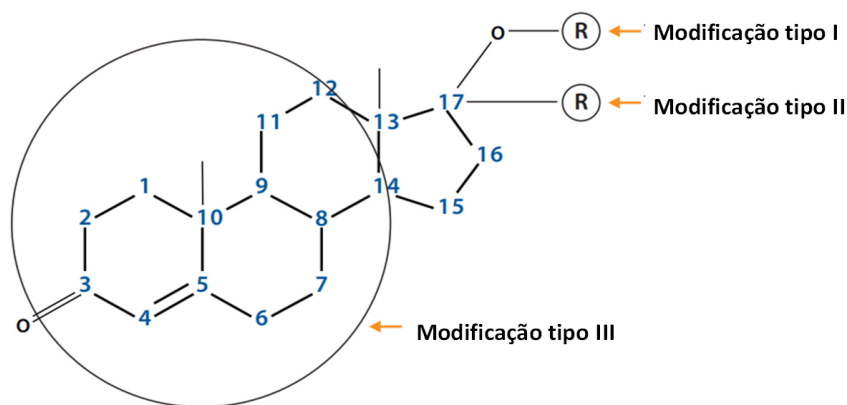
Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) são derivações sintéticas da TE. Eles podem ser administrados através do consumo oral, injeção intramuscular ou gel transdérmico, sendo utilizados no âmbito clínico para o tratamento de doenças como anemia, HIV, queimaduras, pós-operatório, osteoporose, distúrbios hormonais como o hipogonadismo⁵⁻⁸, distrofias musculares, sarcopenias, câncer de mama, osteoporose, retardos do crescimento, entre outras⁹.

Os EAA podem ter muitas propriedades ergogênicas como a hipertrofia muscular, aumentos da força, potência e resistência, lipólise, aumento da massa cardíaca, otimização da recuperação entre as sessões, aumento da densidade mineral óssea e dos estoques de glicogênio, melhoras na capacidade de transmissão neural, eritropoiese, maior tolerância a dor e aumento da agressividade. Os efeitos dos EAA sobre o desempenho ocorrem via metabolismo da TE, cujos efeitos são mediados

pela interação com seu receptor androgênico². Já os mecanismos não genômicos são mediados via aromatização para estradiol e redução à DHT via 5α redutase².

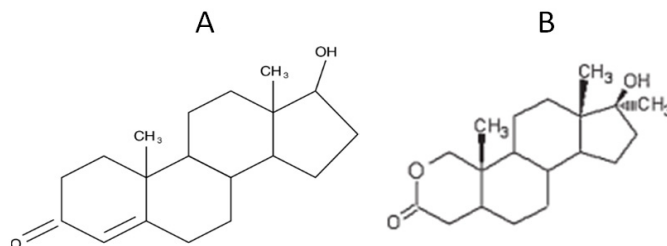
Apesar de amplamente utilizada de forma ilícita para o desempenho esportivo e fins estéticos, a TE é considerada como um fraco EAA. Quando ingerida via oral, é rapidamente degradada, e apenas uma pequena porção alcança a circulação sistêmica. Quando injetada - também devido a sua rápida degradação -, os níveis efetivos da droga também não são sustentados. Com o objetivo de maximizar a efetividade dos EAA, a base da estrutura química da TE é modificada de três formas: 1) esterificação do grupo 17β -hidroxil; 2) alcalinização na posição 17α ; 3) modificação nos carbonos 1, 2, 9 ou 11 na estrutura do anel do esteroide. A Figura 4 ilustra as formas de modificação na estrutura da TE, e a Figura 5, as modificações realizadas na estrutura da TE para síntese da oxandrolona.

Figura 4. Modificações na estrutura da TE para a produção dos EAA.



Fonte: Adaptado de Wilson¹⁰.

Figura 5. Estrutura da testosterona ($C_{19}H_{28}O_2$; 17β -hidróxi-4-androsten-3-um) (A) e oxandrolona ($C_{19}H_{30}O_3$; 17β -hidróxi- 17α -metil-2-oxa- 5α -androsten-3-um) (B).



Vários EAA contêm uma combinação de modificações na estrutura do anel carbônico, juntamente com uma esterificação e alcalinização. O objetivo da criação desses compostos é retardar a sua degradação, manter os níveis sanguíneos da droga por longos períodos, aumentar os efeitos anabólicos e tentar minimizar os efeitos

androgênicos (ver Quadro 1, que ilustra os efeitos anabólicos e androgênicos promovidos pela TE). Todavia, até o presente momento não foi desenvolvida uma droga que contenha um maior efeito anabólico sem apresentar os efeitos

Quadro 1. Efeitos anabólicos e androgênicos da testosterona.

Efeitos androgênicos	Efeitos anabólicos
Crescimento do pênis	Aumento da massa muscular esquelética
Espessamento das cordas vocais	Aumento da concentração de hemoglobina
Aumento da libido	Aumento do hematócrito
Aumento da secreção nas glândulas sebáceas	Aumento da retenção de nitrogênio
Padrão masculino dos pelos pubianos	Aumento da deposição de cálcio nos ossos
Aumento de cabelos do corpo e da face	

Por volta de 1970, os efeitos anabólicos dos EAA foram descobertos pelos *bodybuilders* e demais atletas, que então passaram a abusar dos mesmos. Entretanto, Pope et al.¹¹ relatam que atualmente a maioria dos usuários de EAA não são atletas competitivos, mas sim praticantes de atividades físicas recreacionais que buscam melhorar apenas a sua parte estética. Na tentativa de ganhar músculos e perder gordura corporal, os usuários chegam a usar doses suprafisiológicas de EAA e combinações com outras substâncias,

como o hormônio do crescimento (GH), a insulina, clenbuterol, hormônios tireoidianos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e corticoides¹².

Os usuários de EAA geralmente adquirem as drogas de forma ilícita, fazem uso de duas ou mais substâncias (via oral ou intramuscular) e autoadministram os medicamentos. As aplicações podem ser diárias ou semanais, com ciclos durando em média 10 semanas¹³. A Tabela 1 ilustra uma lista dos EAA mais consumidos.

Tabela 1. Lista dos EAA mais consumidos por praticantes de atividades físicas.

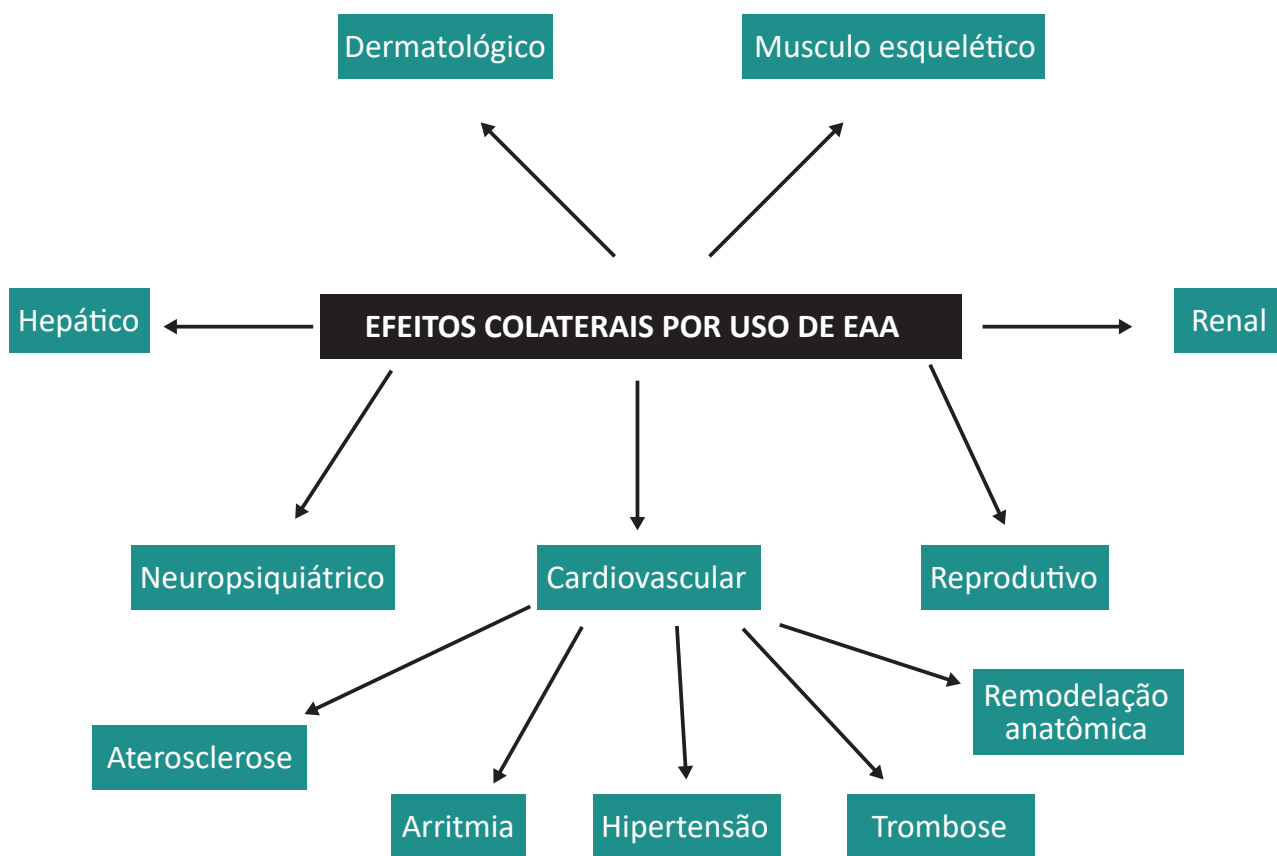
Nome do andrógeno	Fórmula química e nomenclatura IUPAC
Oxandrolona (Anavar)	$C_{19}H_{30}O_3$ 17β-hidróxi-17α-metil-2-oxa-5α-androsten-3-um
Estanozolol (Winstrol)	$C_{22}H_{36}N_2O$ 17β-hidróxi-17-metil-5 α-androstan-3-one [3,2-c] pirazol
Metandrostenolona (Dianabol)	$C_{20}H_{28}O_2$ 17α-metil-17b-hidróxi-1,4-androstadien-3-one
Oximetolona (Hemogenin)	$C_{21}H_{32}O_3$ 17β-hidróxi-2-hidroximetileno-; 17α-metil-3-androstanona
Cipionato de testosterona	$C_{27}H_{40}O_3$ 17β-hidróxi-4-androsten-3-one
Propionato de testosterona	Fórmula base: $C_{19}H_{28}O_2$ Fórmula éster: $C_3H_6O_2$ 4-Androstene-3-one, 17β-ol
Trembolona (Acetato e Enantato)	$C_{20}H_{24}O_3$ 17β-hidroxiestra-4,9,11-trien-3-one
Decanoato de Nandrolona (Deca Durabolin)	Fórmula base: $C_{18}H_{26}O_2$ Fórmula éster: $C_{10}H_{20}O_2$ 19-nor-androst-4-en-3-one-17β-ol
Undecilenato de boldenona (Equipoise)	$C_{30}H_{44}O_3$ androsta-1,4-Dien-17β-ol-3-one 17β-undec-10-enoate

Tal abuso dos EAA pode decorrer do fato de que, durante as últimas décadas, a imagem idealizada para um corpo masculino mudou para um corpo com maior desenvolvimento muscular, como o de competidores *bodybuilders*, modelos *fitness*, bonecos de brinquedos e filmes com personagens musculosos, como *Conan, o Bárbaro* e *Rambo*, que são marcos na década de 80 e que estão relacionados com o aumento no consumo de drogas que aumentam o desempenho, como os EAA¹⁴. Uma recente investigação estimou que, nos Estados Unidos, mais de 2,9 milhões de indivíduos – na maioria homens – já usaram EAA em algum momento de suas vidas¹¹. Especificamente no Brasil, uma revisão sistemática conduzida por Abrahin et al.¹⁵ demonstrou que, dependendo da região, o percentual de usuários de EAA pode variar de 2,1 a 31,6% da população. Quando comparado o uso dos EAA entre os profissionais da saúde, o consumo maior foi entre os estudantes e professores de Educação Física, um fato alarmante

que revela, talvez, o pouco conhecimento sobre os efeitos colaterais do uso não terapêutico de tais substâncias^{15,16} e/ou a total negligência por parte desses profissionais, que deveriam agir como promotores e não depreciadores da saúde da população.

Com a criação dos EAA, as subsequentes modificações nas suas estruturas resultaram em alterações na razão anabólico/androgênico, mas também aumentaram os potenciais efeitos colaterais que podem ocorrer em resposta ao seu uso¹⁷. Conforme novas drogas têm sido desenvolvidas, diferentes métodos de administração vêm sendo propostos. Todavia, nenhuma droga é 100% segura, e os EAA não fogem à regra. Os efeitos colaterais associados ao uso ilícito dos EAA são inúmeros, e alguns deles ainda não são totalmente conhecidos. A Figura 6 e a Tabela 2 apresentam uma lista dos possíveis efeitos colaterais advindos do uso dos EAA.

Figura 6. Resumo dos possíveis efeitos colaterais advindos do uso dos EAA.



Fonte: Adaptado de Goldman e Basaria¹⁸.

Tabela 2. Possíveis efeitos colaterais advindos do uso dos EAA em homens e mulheres.

Possíveis efeitos colaterais advindos do uso dos EAA	
Atrofia testicular	Euforia
Ginecomastia (nos homens)	Irritabilidade
Hipertrofia prostática	Espasmo muscular
Impotência	Uretrite
Aumento do colesterol total	Dor escrotal
Infarto miocárdico	Cefaleia
Acidente cerebrovascular	Tontura
Lesão hepática	Náusea
Hepatite	Risco aumentado de lesão músculo-tendínea
Acne	Fechamento prematuro das epífises
Comportamento agressivo	Adicionalmente nas mulheres
Flutuações repentinas de humor	Masculinização
Dependência	Engrossamento da voz
Psicose	Hipertrofia do clitóris
Episódios maníacos e/ou depressivos	Atrofia mamária
Tentativa de suicídio	Irregularidades menstruais
Ansiedade	Aumento da libido

Uma pesquisa realizada com 500 usuários de EAA mostrou que mais de 50% utilizam doses acima de 1000 mg por semana¹⁹, o que representa 10x mais a síntese natural de TE, elevando os níveis séricos muito acima das respostas induzidas pelo treinamento. No estudo supracitado, os participantes também reportaram os efeitos colaterais apresentados. Trezentos e dezoito dos 500 usuários (63,6% da amostra) reportaram atrofia testicular; 317 apresentaram acne; 261, retenções líquidas; e 256, casos de insônia. Os autores concluíram, com os resultados, que apenas 0,8% da amostra (4 em cada 500 usuários) não apresentaram efeitos colaterais associados ao uso dos EAA.

Lesões no sistema musculoesquelético induzidas pelo uso de EAA

Dentre os vários efeitos adversos do uso dos EAA a longo prazo está o elevado risco de ruptura dos tendões²⁰. Os andrógenos aumentam a massa e a força do músculo esquelético, e essas adaptações musculares ocorrem mais rapidamente quando comparadas às adaptações nos tecidos conjuntivos. Assim sendo, os tendões podem não estar preparados para suportar a pressão exercida pelos músculos então mais fortes¹⁸, fazendo com que a combinação de EAA e treinamento resistido esteja associada a um alto risco de lesões nos

tendões²¹. Parssinen et al.²² relatam que o uso de EAA influencia negativamente no metabolismo do colágeno tipo I, e, adicionalmente, estudos em modelos animais demonstraram que o uso de EAA levou a displasia do colágeno, fazendo com que os tendões se tonassem mais rígidos e menos flexíveis²³⁻²⁵. Um estudo prospectivo conduzido por Seynnes et al.²¹ avaliou os efeitos de EAA nas características do tendão patelar de indivíduos com histórico de treinamento resistido e uso de EAA, demonstrando rigidez 26% maior no tendão patelar no grupo EAA comparado ao grupo sem uso, sendo que essas adaptações podem estar associadas a um maior risco de lesão. Corroborando com as hipóteses acima levantadas, um estudo de coorte conduzido por Kanayama et al.¹⁴ resgatou históricos médicos de 142 fisiculturistas homens experientes, com idade de 35 a 55 anos. Desses, 88 relataram pelo menos dois anos de uso cumulativo de EAA, e 22%, pelo menos uma ruptura de tendão ao longo da vida. Adicionalmente, 17% relataram duas ou mais rupturas de tendões em membros superiores.

Considerações finais

O uso dos EAA por parte de atletas tem sido reconhecido desde 1950. Entretanto, sua proibição em esportes olímpicos só ocorreu em 1974, e os testes para sua detecção tiveram início em

1976. Desde 1990, o uso de EAA para fins não terapêuticos é ilegal. Os EAA são classificados como drogas categoria 3, com posse punida por multa, prisão ou ambos¹⁷. A prescrição de EAA para o *bodybuilding* ou demais desempenhos atléticos é punida por lei¹⁷. Os estudos continuam

associando sérios efeitos colaterais causados pelo uso indiscriminado de EAA em doses suprafisiológicas. No Brasil, a prevalência de uso de EAA é preocupante, sendo então necessárias campanhas de prevenção e alertas sobre os riscos à saúde advindos do abuso dos mesmos.

Referências bibliográficas

1. VINGREN, J.L. et al. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. **Sports Med**; 40: 1037-53, 2010.
2. CHEUNG, A.S.; GROSSMANN, M. Physiological basis behind ergogenic effects of anabolic androgens. **Mol Cell Endocrinol**; 2018. doi:10.1016/j.mce.2017.01.047
3. HOOPER, D.R. et al. Endocrinological Roles for Testosterone in Resistance Exercise Responses and Adaptations. **Sport Med**; 47: 1709-1720, 2017.
4. ARVER, S.; LEHTIHET, M. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. **Front Horm Res**; 37: 5-20, 2009.
5. AVERSA, A.; MORGENTALER, A. The practical management of testosterone deficiency in men. **Nature Reviews Urology**; 2015. doi:10.1038/nrurol.2015.238
6. BHASIN, S. et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**; 103: 1715-1744, 2018.
7. ROY, C.N. et al. Association of testosterone levels with anemia in older men – a controlled clinical trial. **JAMA Intern Med**; 2017. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9540
8. SNYDER, P.J. et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. **N Engl J Med**; 374: 611-624, 2016.
9. FINK, J.; SCHOENFELD, B.J.; NAKAZATO, K. The role of hormones in muscle hypertrophy. **Phys Sportsmed**; 46: 129-134, 2018.
10. WILSON, J.D. Androgen abuse by athletes. **Endocr Rev**; 9: 181-199, 1988.
11. POPE, H.G.; KHALSA, J.H.; BHASIN, S. Body image disorders and abuse of anabolic-androgenic steroids among men. **JAMA**; 2017. doi:10.1001/jama.2016.17441
12. POPE, H.G. et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**; 2014. doi:10.1210/er.2013-1058
13. TAYLOR, W.N. **Anabolic steroids and the athlete**. Jefferson: McFarland, 2002.
14. KANAYAMA, G.; POPE, H.G. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. **Mol Cell Endocrinol**; 2018. doi:10.1016/j.mce.2017.02.039
15. ABRAHIN, O.S.C. et al. Prevalência do uso e conhecimento de esteroides anabolizantes androgênicos por estudantes e professores de educação física que atuam em academias de ginástica. **Rev Bras Med Esporte**; 19: 27-30, 2013.
16. ABRAHIN, O.S.C. et al. Prevalence of the Use of Anabolic-Androgenic Steroids in Brazil: A Systematic Review. **Subst Use Misuse**; 49, 1156-1162, 2014.
17. HOFFMAN, J.R. et al. Position Stand on Androgen and Human Growth Hormone Use. **J Strength Cond Res**; 23, S1-S59, 2009.
18. GOLDMAN, A.; BASARIA, S. Adverse health effects of androgen use. **Mol Cell Endocrinol**; 1: 1-42, 2017.
19. PARKINSON, A.B.; EVANS, N.A. Anabolic androgenic steroids: A survey of 500 users. **Med Sci Sports Exerc**; 38: 644-651, 2006.
20. KANAYAMA, G. et al. Ruptured tendons in anabolic-androgenic steroid users. **Am J Sports Med**; 2015. doi:10.1177/0363546515602010
21. SEYNNES, O.R. et al. Effect of androgenic-anabolic steroids and heavy strength training on patellar tendon morphological and mechanical properties. **J Appl Physiol**; 2013. doi:10.1152/jappphysiol.01417.2012
22. PARSSINEN, M.; KARILA, T.; KOVANEN, V. et al. The effect of supraphysiological doses of anabolic androgenic steroids on collagen metabolism. **Int J Sports Med**; 2000. doi:10.1055/s-2000-3834
23. MARQUETI, R.C. et al. Biomechanical responses of different rat tendons to nandrolone decanoate and load exercise. **Scand. J Med Sci Sport**; 2011. doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01162.x
24. KARPAKKA, J.A.; PESOLA, M.K.; TAKALA, T.E.S. The effects of anabolic steroids on collagen synthesis in rat skeletal muscle and tendon. **Am J Sports Med**; 20, 262-266, 1992.
25. MILES, J. W. et al. The effect of anabolic steroids on the biomechanical and histological properties of rat tendon. **J Bone Joint Surg Am**; 1992. doi:10.2106/00004623-199274030-00013