



UEPB

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

CAMPUS I

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CURSO DE FARMÁCIA

LUCAS RESENDE ALVES COSTA

**HIPOGONADISMO ASSOCIADO AO USO DE HORMÔNIOS
ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

CAMPINA GRANDE-PB

2022

LUCAS RESENDE ALVES COSTA

**HIPOGONADISMO ASSOCIADO AO USO DE HORMÔNIOS
ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros.

CAMPINA GRANDE-PB

2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C837h Costa, Lucas Resende Alves.

Hipogonadismo associado ao uso de hormônios esteroides anabolizantes androgênicos [manuscrito] : uma revisão de literatura / Lucas Resende Alves Costa. - 2022.

31 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2022.

"Orientação : Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros , Coordenação do Curso de Enfermagem - CCBS."

1. Hipogonadismo. 2. Esteroides anabolizantes. 3. Hormônios esteroides . I. Título

21. ed. CDD 610.73

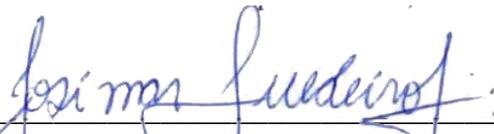
LUCAS RESENDE ALVES COSTA

**HIPOGONADISMO ASSOCIADO AO USO DE HORMÔNIOS
ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

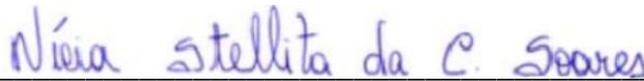
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 23/03/2022.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Josimar dos Santos Medeiros (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr^a. Nícia Stellita da Cruz Soares
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dr^a. Maria de Fátima Ferreira Nóbrega
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Ao meu pai, pela dedicação,
companheirismo e amizade, DEDICO.

*"A síntese da testosterona foi o resultado de 25 anos de
árduo trabalho laboratorial no campo da química"*

Lavoslav (Leopold) Stjepan Ružička
The Nobel Prize in Chemistry 1939

HIPOGONADISMO ASSOCIADO AO USO DE HORMÔNIOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES ANDROGÊNICOS

COSTA, Lucas Resende Alves¹

MEDEIROS, Josimar dos Santos²

RESUMO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são derivados sintéticos da testosterona geralmente utilizados por atletas e cada vez mais por pessoas comuns com o objetivo de melhorar a aparência física, potência e desempenho esportivo em curto prazo. São também utilizados na clínica médica como terapia de reposição de testosterona no tratamento do hipogonadismo, para indução da puberdade e também no tratamento de doenças crônico-degenerativas. O uso de EAAs fora do contexto clínico, especialmente por questões estéticas se tornou uma prática amplamente disseminada. O abuso de EAAs pode causar severa desregulação no eixo hipotálamo – pituitária (hipófise) – testículo (eixo HPT) e originar significativa diminuição na síntese e secreção do hormônio testosterona pelos testículos. Diante disso o objetivo deste trabalho foi descrever o Hipogonadismo ao uso de hormônios esteroides anabolizantes androgênicos, por meio da revisão da literatura utilizando artigos publicados em anais científicos. Concluiu-se que o abuso de EAA e outros suplementos ergogênicos é uma realidade preocupante. O uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) por atletas não profissionais vem crescendo com o objetivo de se obter o “corpo perfeito” e a melhora no desempenho físico. Dada a facilidade de sua obtenção no comércio e ginásios, a publicidade enganosa e a falta de informação sobre os seus efeitos adversos, o seu consumo é cada vez mais frequente. Desta forma, é importante os profissionais de saúde estarem sensibilizados para este problema e reconhecerem os seus principais indicadores de abuso, e que foi possível concluir que o hipogonadismo induzido por EAAs é uma condição séria e subestimada e que na maioria dos casos, a recuperação total é difícil de ser alcançada.

Palavras-chave: Hipogonadismo. Esteroides anabolizantes. Hormônioesteroides.

¹ Graduando em Farmácia pela UEPB. Email: <lucasrcosta@gmail.com>

² Professor orientador: Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela UFPB.

ABSTRACT

Anabolic androgenic steroids (AAS) are synthetic derivatives of testosterone generally used by athletes and increasingly by amateurs with the aim of improving physical appearance, potency and short-term sports performance. They are also used in clinical medicine as testosterone replacement therapy in the treatment of hypogonadism, for induction of puberty and also in the treatment of chronic degenerative diseases. The use of AASs outside the clinical context, especially for aesthetic reasons, has become a widespread practice. Abuse of EAAs can cause severe dysregulation in the hypothalamic-pituitary (pituitary)-testis axis (HPT axis) and lead to a significant decrease in the synthesis and secretion of the hormone testosterone by the testes. Therefore, the objective of this work was to describe Hypogonadism to the use of androgenic anabolic steroid hormones, through a literature review using articles published in scientific annals. It is concluded that the abuse of EAA and other ergogenic supplements is a worrying reality. The use of anabolic androgenic steroids (AAS) by non-professional athletes has been growing in order to obtain the “perfect body” and improve physical performance. Given the ease of obtaining it in stores and gyms, the misleading advertising and the lack of information about its adverse effects, its consumption is increasing frequently. In this way, it is important for health professionals to be aware of this problem and recognize its main indicators of abuse, and that it was possible to conclude that AAS-induced hypogonadism is a serious and underestimated condition and that in most cases, full recovery it is difficult to achieve.

Keywords: Hypogonadism. Anabolic steroids. Steroid hormones.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Quadro 1	Efeitos fisiológicos e atividade biológica da testosterona em homens.....	16
Quadro 2	Exemplos de nomes comerciais de alguns EAA.....	18
Figura 1	Embalagem comercial de um derivado alquilado.....	19
Figura 2	Embalagens comerciais de derivados da nortestosterona	20

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2METODOLOGIA	12
3.1 Hormônios.....	13
3.2 Esteroides anabolizantes androgênicos (EAA)	17
3.3 Hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs.....	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Os esteróides anabolizantes androgênicos (EAAs) são moléculas derivadas da testosterona ou análogos de derivados da mesma como a di-hidrotestosterona, podendo possuir, dependendo de sua molécula, maior ou menor efeito anabólico e androgênico. O efeito anabólico da testosterona está associado à sua capacidade de aumento de síntese protéica, devido à fixação do nitrogênio com balanço nitrogenado positivo. Já o efeito androgênico está ligado às características masculinas, sendo elas do trato reprodutivo e características sexuais secundárias (ROCHA; AGUIAR; RAMOS, 2014).

Geralmente, os EAAs são utilizados de maneira indiscriminada visando uma melhoria na performance esportiva, estética corporal, no aumento de força, recuperação e hipertrofia muscular através do aumento na síntese de proteínas, eritropoese, reservas de glicogênio e fosfocreatina (TORRISI *ET al.*, 2020).

Nos homens, o principal hormônio responsável pelos efeitos androgênicos e pelas características sexuais masculinas é a testosterona. Este hormônio possui uma ação anabólica de extrema importância, na qual estimula de forma relevante a síntese de proteínas, de forma bem especial nos músculos. Em razão das importantes funções exercida nas atividades biológicas, diversos derivados sintéticos da testosterona foram desenvolvidos e usados na prática clínica e médica para diversas funcionalidade e circunstâncias.

Há muito tempo os esteroides anabólicos androgênicos são utilizados como medicamento no tratamento de algumas disfunções fisiológicas, tais como deficiência do crescimento, hipogonadismo associado ou não à andropausa, sarcopenias, câncer de mama, osteoporose e deficiências androgênicas, entre outras indicações.

No entanto, há algumas décadas os esteróides anabolizantes começaram a ser utilizados por praticantes de atividades físicas, especialmente fisiculturistas, com o objetivo do aumento de massa muscular e da força física. Nos últimos anos tem se observado um aumento de adeptos desta prática do uso indiscriminado de esteróides anabolizantes, principalmente entre jovens que praticam atividade física como meio de lazer e melhora da aparência física (LANFRANCO, 2012).

Devido às suas propriedades anabólicas, os EAAs têm sido utilizados de uma maneira abusiva e de forma indiscriminada, sem qualquer indicação médica e

obtidos na maioria das vezes de forma clandestina pelo usuário, com o objetivo de melhorar a performance atlética ou para meras funções estéticas (POPE *et al.*, 2014). Essas drogas ergogênicas devem ser usadas de maneira controlada, porém o que é mais identificado é seu uso por atletas e também muito difundidas entre qualquer pessoa que pratica alguma atividade física. Nas últimas décadas, o uso de EAAs com o intuito de melhorar o desempenho nos atletas vem se tornando algo banal e popularizado, até mesmo por não atletas em busca de simplesmente uma boa forma física de maneira rápida através do abuso dos EAAs (HUANG; BASARIA, 2018).

Estes fármacos são geralmente comercializados de maneira “underground”, com via de administração injetável atrelada a ésteres como propionato, cipionato e enantato de testosterona, acetato e enantato de trembolona, decanoato e fenilpropionato de nandrolona, undecilenato de boldenona, propionato de drostanolona ou com via de administração oral como metandrostebolona (dianabol), oximetolona (hemogénin), oxandrolona e estanozolol.

O uso dos esteroides anabólicos androgênicos entre os atletas é sempre na busca de se tornarem mais competitivos na busca de vitórias em seus esportes. Conseqüentemente, estes hormônios são usados de forma descontrolada e sem indicação, representando atualmente um problema público de ordem mundial, devido ao uso indevido e perigoso desses medicamentos que, quando utilizados de forma indiscriminada, trazem conseqüências que podem ser irreversíveis. A demanda atrelada a rápidos resultados faz com que os usuários de EAA não se preocupem com as conseqüências e efeitos adversos a curto e longo prazo, como acne, crescimento de pelos, diminuição dos níveis de hormônios luteinizantes e folicúlo estimulante, hipertrofia do clitóris, entre outros (ARAÚJO, 2019).

A utilização abusiva de EAAs está associada a vários efeitos, que podem se manifestar de formas mais comuns, a exemplo da retenção de líquidos, aparecimento de acnes, apneia do sono, bem como a redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) no sangue. Na literatura, são encontradas outras manifestações que podem aparecer com maior gravidade, como alguns tipos de neoplasias e insuficiência hepática (KICMAN, 2018). Essas manifestações colaterais podem permanecer de maneira temporária, se limitando ao tempo de uso dos EAAs, ou os mesmos podem ser tornar permanentes, persistindo mesmo após suspensão de uso das drogas (MORAES *et al.*, 2015).

Huang e Basaria (2018) relatam que os efeitos colaterais pelo uso ou abuso dos EAAs podem ser agrupados em quatro principais áreas de acometimento: distúrbios endócrinos, incluindo disfunção reprodutivas, distúrbios a nível hepático, problemas de ordem psicológica e problemas cardíacos. A intensidade ou taxa de incidência destes problemas estarão intimamente relacionadas a fatores tais como Idade do usuário, sexo, dosagem administrada e tempo de uso.

Deste modo, considerando os relatos publicados diante do uso de EAAs fora do contexto clínico, este trabalho objetiva investigar de maneira concisa e de acordo com a literatura existente, se o uso indiscriminado de esteróides anabolizantes está associado ao hipogonadismo, além de refletir sobre a utilização abusiva destas substâncias e sua repercussão como um problema de saúde pública.

2 METODOLOGIA

Para esta revisão bibliográfica foi realizada uma busca nos principais bancos de dados com a utilização do portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – fundação do Ministério da Educação (MEC). Trata-se de uma biblioteca virtual que reúne e disponibiliza às instituições de ensino e pesquisa no Brasil o melhor da produção científica internacional, por meio de bases referenciais tais como Scopus, Medline/Pubmed, SCIELO, *Science Direct*, *Oxford Journals*. O acesso foi realizado por meio do serviço de gestão de identidade CAFe, que reúne instituições de ensino e pesquisa brasileiras através da integração de suas bases de dados e permite acesso remoto a conteúdo exclusivo.

Para a pesquisa nas bases de dados foram utilizados os descritores “hipogonadismo” e “esteróides anabolizantes”, no método de busca avançada, utilizando o operador booleano “AND”, com opções de pesquisa de artigos em todos os bancos de dados disponíveis, indexados nos últimos 10 anos, com a opção de selecionar aqueles de maior relevância em primeiro lugar.

Como critério de inclusão dos textos foi realizada uma seleção dos artigos com acesso ao texto completo, publicados em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos aqueles que apresentaram acesso apenas ao resumo ou abstract, resumos expandidos ou artigos completos publicados em anais de congressos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Hormônios

Hormônios são substâncias químicas produzidas por células endócrinas, transportadas até os órgãos-alvo, onde irão exercer resposta fisiológica como: aumentar ou diminuir a atividade dentro da célula, aumentar o número de células através da estimulação de mitoses e induzir a diferenciação das mesmas. Quimicamente, eles podem ser classificados como aminas, proteínas ou peptídeos e esteróides. A designação destes últimos provém do fato de derivarem de um precursor comum, colesterol, e podem ser sintetizadas nos testículos, ovários (hormônios sexuais) e glândulas suprarrenais (adrenocorticoides) (KERSEY *et al.*, 2012).

Os hormônios esteróides têm uma natureza lipídica, pois apresentam um núcleo básico derivado da estrutura química do colesterol. Sua biossíntese está restrita a alguns poucos tecidos do organismo humano, tais como as gônadas e o córtex das glândulas adrenais, que expressam diferentes formas do complexo enzimático P-450, responsável pelo processamento da molécula do colesterol. Em relação à classificação, existem os esteroides corticosteróides, andrógenos e progestógenos. Estes hormônios são responsáveis por diversas funções do organismo, tais como controle metabólico, manutenção do equilíbrio hidrossalino e da pressão arterial, assim como a função sexual (GUIMARÃES *et al.*, 2012).

A regulação destes hormônios é realizada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Tudo se inicia no hipotálamo, local de união entre os sistemas nervoso e endócrino, responsável por regular diversos processos metabólicos. Esta glândula produz principalmente hormônios reguladores de outros hormônios, como o GnRH ou hormônio liberador das gonadotropinas, que, por sua vez, regula a produção hipofisária de FSH e LH. O FSH ou Hormônio folículo estimulante e o LH - Hormônio luteinizante agem sobre as células endócrinas das gônadas. O FSH estimula o crescimento e maturação dos folículos ovarianos e, nos homens, estimula a espermatogênese. Já o LH promove a liberação do óvulo pelo folículo e estimula a secreção de progesterona. No homem, estimula as células de Leydig a produzirem testosterona (FARIAS, 2007).

As gônadas são as principais glândulas responsáveis pela produção de hormônios sexuais. As femininas são os ovários e as masculinas os testículos. Os hormônios sexuais mais conhecidos incluem Testosterona, Progesterona, Estrona, Estradiol, Estriol e Inibina, assim como Dehidroepiandrosterona, Sulfato de dehidroepiandrosterona, Dihidrotestosterona, $17\alpha\text{OH}$ progesterona, Androstenediona e 3α androstenediolglucoronídeo. O correto funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas regula nossa vida sexual. O ciclo menstrual, por exemplo, nada mais é do que um processo cíclico decorrente da secreção alternada de quatro principais hormônios: LH e FSH, estradiol e progesterona. Este ciclo ocorre, em média, a cada 28 dias, durante a vida fértil de uma mulher. No início de cada ciclo, quando a menstruação ocorre, há liberação hipofisária de pequenas quantidades de FSH e LH que, juntos, provocam o crescimento e amadurecimento dos folículos ovarianos (MEDEIROS; MEDEIROS, 2007).

O crescimento destes folículos induz o aumento da produção de estrógenos, que são secretados em uma taxa crescente, estimulando a proliferação endometrial, e atingindo o seu pico aproximadamente na metade do ciclo. A concentração alta de estradiol inicialmente reduz o pulso de LH e FSH e, em seguida, provoca um aumento súbito destes dois hormônios, estimulando a ruptura do folículo e liberação do óvulo. Ou seja, o maior pico do LH ocorre no meio do ciclo. Após a ovulação, os elementos residuais do folículo rompido formam o desenvolvimento do corpo lúteo, que secreta estrogênios e quantidades elevadas de progesterona, com o objetivo de manter a gestação, até que a placenta possa assumir esta função (CASTRO, 2015).

O controle hormonal masculino também sofre influência direta das gonadotropinas. A secreção testicular de testosterona é modulada principalmente pelo LH, enquanto o FSH estimula a espermatogênese. Após a puberdade, as células de Sertoli secretam inibina para regular a produção hipofisária de FSH. Nos homens, a partir da terceira idade ocorre uma diminuição da produção de testosterona, gerando um aumento dos níveis de FSH e LH. É o que se denomina hipogonadismo hipergonadotrófico, característico da andropausa. Outra causa de hipogonadismo é o uso abusivo de esteroides anabolizantes (COSTA NETO; SILVA, 2017; DARTORA; WARTCHOW; ACELAS, 2014; LISE *et al.*, 1999).

Os hormônios sexuais incluem estrogênios, progestagênios e androgênios. A testosterona, por sua vez, é um esteroide androgênico e anabólico sendo o principal hormônio sexual masculino. Enquanto o termo androgênico se refere ao

desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculinas (“andro”, homem e “gennan”, produzir), o termo anabólico deve-se à estimulação do crescimento e maturação dos tecidos não-reprodutores, isto é, ao crescimento muscular (ROCHA; AGUIAR; RAMOS, 2014).

A testosterona é fundamental para a diferenciação sexual no feto e para o desenvolvimento das características sexuais masculinas, na puberdade; na fase adulta atua na fertilidade nos homens e no desejo sexual de homens e mulheres. Atua ainda na atividade biológica muscular, nos ossos e no sistema imunológico (BAGATELL; BREMNER, 2014).

Estima-se que 95% de toda a testosterona circulante em corrente sanguínea em homens os testículos sejam responsáveis por sua produção, entretanto, são as glândulas adrenais que possuem a responsabilidade de produzir os dois esteroides que são os precursores da testosterona que são a deidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona (BAGATELL; BREMNER, 2014).

A testosterona é convertida em alguns tecidos num metabolito ativo dihidrotestosterona (DHT), um potente androgênio. A deidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona são precursores da produção endógena da testosterona cujo efeito androgênico é fraco, possuindo potencial para abuso.

Em suma, existem 4 tipos de androgênios circulantes endógenos: testosterona e o seu metabolito ativo DHT, seus pró-hormônios androstenediol e androstenediona, e a DHEA (MHILLAI *et al.*, 2015).

As células de *leydig* localizadas nos testículos nos homens são as responsáveis por sintetizar a testosterona. Em doses pequenas a testosterona pode ser sintetizada pela conversão periférica de DHEA e androstenediona. Existem ainda outros tipos de esteroides androgênicos que são sintetizados através do metabolismo, como a deidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona, o sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA) e a Dihidrotestosterona (DHT), que são sintetizadas de forma natural através de várias reações enzimáticas oriundas das moléculas de colesterol (KERSEY *et al.*, 2012).

Na zona reticular do córtex adrenal são sintetizados a androstenediona e a DHEA. Os S-DHEA representam aproximadamente 99% dos níveis de DHEA que se encontram circulantes no organismo e que é principalmente sintetizado no córtex adrenal. Por sua vez, esses esteroides são denominados como andrógenos adrenais.

De maneira sucinta, o DHEA é convertido em androstenediona a partir da enzima 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase, e então a androstenediona é convertida em testosterona via enzima 17- β -hydroxysteroid dehydrogenase. Além disso, tanto a testosterona quanto a androstenediona podem ser convertidas em estrona e/ou estradiol por meio da ação da enzima aromatase (SHEA; WONG; CHEN, 2014) (Quadro 1).

Quadro 1 - Efeitos fisiológicos e atividade biológica da testosterona em homens

Diferenciação sexual do feto.
Maturação e manutenção dos tecidos reprodutivos.
Estimulação e manutenção da função sexual.
Estimulação da espermatogênese.
Aumento do peso corporal e balanço nitrogenado positivo.
Aumento e manutenção da massa muscular.
Manutenção da massa óssea.
Promove o crescimento de pelos corporais e produção de sebo.
Estimulação a Eritropoiese.
Impacto psicológico e comportamental (aumento da libido, agressividade e competitividade).

Fonte: SHEA; WONG; CHEN (2014).

A manutenção das características masculinas bem como o desenvolvimento e função sexual nos homens são realizadas pelos hormônios androgênicos, em especial a testosterona, portanto homens que apresentem níveis normais sem apresentarem disfunção androgênica os (eugonadais) este é regulada de forma precisa pelo eixo HPT.

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), é secretado pelo hipotálamo, no qual terá ação na região anterior da Hipófise (Pituitária) que estimulará a síntese e na secreção do hormônio Luteinizante (LH), possuindo ação direta nos testículos e participando do estímulo e síntese da secreção da testosterona através células

Leydig, ao mesmo tempo que o FSH promove a espermatogênese nas células de *Sertoli*, também nos testículos (COWARD *et al.*, 2013).

Cerca de 7mg de testosterona são secretadas diariamente em homens saudáveis e adultos. Com o envelhecimento, essa quantidade vai diminuindo de forma gradativa. Já a secreção do hormônio LH pela hipófise não se faz de forma constante, mas de maneira pulsada, com aproximadamente seis pulsos ao longo do dia, com liberação mais forte pela manhã e pulsos mais fracos ao longo do dia (HIJAZI; CUNNINGHAM, 2005).

Existem duas maneiras de se caracterizar o hipogonadismo nos homens, que são hipogonadismo primário e secundário. O primário está vinculado a uma disfunção dos testículos, que pode ter origem por uma inflamação, doenças genéticas (síndrome de Klinefelter), por trauma, complicações no desenvolvimento (criptorquidismo) ou por alguma lesão nos testículos oriunda de efeitos de radioterapia ou quimioterapia. Na condição primária, os hormônios folículo estimulante e luteinizante se encontram acima dos níveis normais (hipogonadismo hipergonadotrófico) fazendo uma sinalização para que as células de Leydig sintetizem e secretem mais testosterona. Entretanto, para esta condição de hipogonadismo, os testículos não possuem a capacidade de sintetizar e secretar o hormônio testosterona em níveis fisiológicos normais (BHASIN; BASARIA, 2012). Na condição de hipogonadismo secundário não há comprometimento nos testículos, pois os valores baixos de testosterona são ocasionados por desordens a nível do hipotálamo e/ou hipófise. Nesse contexto, o GnRH, LH e FSH se encontram muito abaixo dos níveis considerados normais, reconhecido como hipogonadismo hipogonadotrófico (COWARD *et al.*, 2013). Logo, no caso da disfunção do hipogonadismo secundário, o eixo hipotálamo-pituitária-testículo se encontra em desordem, apresentando como resultado baixos valores de testosterona. É importante destacar que esta mesma condição pode vir a ocorrer em outras situações, tais como distúrbios alimentares, AIDS, câncer, abuso de álcool, opiáceos e maconha, distúrbios de desenvolvimento, síndromes genéticas, tratamento com glicocorticoides, envelhecimento e também pelo próprio uso de esteroides anabólicos androgênicos (BHASIN; BASARIA, 2012).

3.2 Esteroides anabolizantes androgênicos (EAA)

Os EAA são drogas sintéticas, análogas do hormônio sexual masculino, a testosterona, e são empregados com fins de aumento da força e da massa muscular (Tabela 2). Tradicionalmente utilizados na área biomédica para reposição hormonal masculina (diante de castração cirúrgica ou traumática), suas demais indicações médico-clínicas obedecem a um rol anteriormente restrito de problemas geralmente graves de saúde, tais como em anemias severas, insuficiência pulmonar ou cardíaca, como adjuvantes de tratamento da AIDS e na quimioterapia para câncer (MORAES *et al.*, 2015).

Quadro 2 - Exemplos de nomes comerciais de alguns EAA

Esteroides orais (17 α alquilados)	Esteroides injetáveis (17 β -ester derivados)
Anadrol (oxymetholone)	Deca-durabolin (decanoato de nandrolona)
Oxandrin/anavar (oxandrolona)	Durabolin (propionato de nandrolona)
Dianabol (methandrostenolone)	Depo-testosterona (cipionato de testosterona)
Windstrol (stanozolol)	Equipoise (boldenona)
Danazol	Tetrahydrogestriona (THG)

Fonte: ROCHA; AGUIAR; RAMOS (2014).

Segundo dados clínicos e epidemiológicos, o abuso dos EAAs é frequentemente associado ao abuso de outras substâncias, tais como cocaína, álcool, anfetaminas e maconha, o que acaba piorando o perfil de saúde dos indivíduos que fazem sua utilização (MHILLAI *et al.*, 2015). Além disso, sua utilização possui forte correlação entre alterações bioquímicas, hematológicas, hormonais e psicológicas. No discurso médico, presente em artigos especializados, os EAAs aparecem como possíveis drogas de abuso (CECCHETTO *et al.*, 2012).

No Brasil, os anabolizantes são considerados substâncias psicoativas, cujo aumento do consumo tem sido reportado principalmente entre homens jovens, o que vem sustentando o surgimento de estratégias de enfrentamento e prevenção do

abuso dessas substâncias. O argumento central que autoriza a delimitação de um problema para as políticas públicas de saúde é o reconhecimento de que os anabolizantes, a exemplo de outras drogas, quando usados indiscriminadamente, trazem riscos à saúde de quem os utiliza, podendo também conferir perigo a terceiros. Observa-se que aos usuários de EAA, em sua maioria são atribuídos comportamentos autodestrutivos, que poderiam gerar agressões a si e a outras pessoas (MORAES *et al.*, 2015).

Os andrógenos sintéticos podem sofrer uma subdivisão e serem classificados em derivados alquilados (compostos oralmente ativos), exemplo do mesmo é o Danabol (Figura 1), estanozolol, que são considerados os mais hepatotóxicos, e os que derivam da nortestosterona (decanoato de nandrolona), que por sua vez são os mais comercializados e populares, devido aos seus efeitos anabólicos (ROCHA; AGUIAR; RAMOS, 2014).

Figura 1 - Embalagem comercial de um derivado alquilado.



Fonte: ROCHA; AGUIAR; RAMOS (2014).

Alguns esteroides que são indicados para utilização somente veterinária, como a boldenona (equipose ou equifort), são usados por fisiculturistas (Figura 2). Todavia, existe uma diversidade química que é cada vez mais bem elaborada com o intuito da substância não ser detectada em exames laboratoriais. Por este motivo, são conhecidos como *designer drug* (KICMAN, 2018). Como exemplo destas drogas, pode-se citar a tetrahydrogestrinona (THG), uma das primeiras *designers drugs* desenvolvidas, e que foi especialmente desenhada para evitar a sua detecção

em protocolos de busca antidopagem dos Jogos Olímpicos. Entretanto, em 2003 a substância foi detectada pelo Laboratório Olímpico da Universidade da Califórnia (KICMAN, 2018).

Figura 2 - Embalagens comerciais de derivados da nortestosterona



Fonte: ROCHA; AGUIAR; RAMOS (2014).

3.3 Hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs

É uma condição que pode ser definida onde os testículos são incapazes de secretar ou sintetizar níveis considerados normais de testosterona bem como produzir espermatozóides de maneira adequada (BHASIN; BASARIA, 2012).

Na literatura não existe um consenso sobre os níveis considerados apropriados de testosterona total sérica que são utilizados para se fechar o diagnóstico de hipogonadismo. Já a Sociedade de Endocrinologia (*The Endocrine Society*) se baseia nos valores como indicativo de hipogonadismo valores de 300 ng/dl (10.4 nmol/ml), usados como valores norteadores do limite considerado mínimo como para níveis normais de testosterona produzida. Por sua vez, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) indica que os valores considerados limites seriam de 200 ng/dL e a *International Society of Andrology* (ISA), *International Society for the Study of Ageing Male* (ISSAM), *European Association of Urology* (EAU), *European Academy of Andrology* (EAA), *American Society of Andrology*

(ASA) já aceitam os valores de valor de 230 ng/dL, considerados por estas instituições como o mínimo para testosterona em homens (WANG *et al.*, 2018).

Hartgens e Kuipers (2004) afirmam que o uso em excesso de EAAs pode ocasionar uma desregulação significativa no eixo HPT (hipófise-pituitária-testículo) e de forma consequente em detrimento do *feedback* negativo produzido pelo organismo dar origem a uma queda na secreção e síntese da testosterona pelos testículos. Esse fator normalmente estaria ligado ao aparecimento de algumas disfunções clínicas, tais como: diminuição da força e resistência muscular, disfunção erétil, episódios depressivos, diminuição da libido, que resultaria no quadro patológico descrito pela literatura medica como o hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs.

O quadro de hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs é subestimado dentro da clínica medica. O diagnóstico é pouco frequente, tanto em hospitais como em consultórios, sendo considerada por alguns, um assunto de pouca relevância no meio científico e acadêmico. Mas através de artigos científicos publicados, denota-se que esta patologia pode ser muito mais frequente do que se imagina e possuem taxas de incidência muito maior do que é relatado (KANAYAMA *et al.*, 2015).

Os efeitos colaterais do uso de EAAs relatados com maior frequência são a supressão da espermatogênese bem como a ginecomastia. Em relação a sua administração exógena de EAA induz à frenação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (com apresentação na diminuição dos hormônios luteinizante e folículo-estimulante). Após a suspensão do seu uso, a sua recuperação é mais demorada podendo chegar a mais de doze meses. A supressão endócrina pode levar a sintomas de hipogonadismo hipogonadotrófico no homem, caracterizada por atrofia dos tubos seminíferos, diminuição da espermatogênese e modificação na motilidade dos espermatozoides, diminuição da libido com consequente infertilidade e disfunção erétil (ROCHA; AGUIAR; RAMOS, 2014).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar de poucos estudos epidemiológicos sobre o assunto, o abuso de suplementos nutricionais e de EAA já é tido como um problema de saúde pública mundial. Dados reportados pela Autoridade Antidopagem de Portugal (ADop) estimaram que de 10-13% dos testes positivos detectados foram de homens que faziam uso de EAA entre os anos de 2011 e 2012. Porém, é importante destacar que há poucos estudos publicados que demonstram pesquisas realizadas com pessoas comuns que fazem uso de EAAs. No entanto, existe um estudo realizado em ginásios na cidade do Porto, em Portugal, que relatou que 63,6% dos homens que praticavam musculação relataram já ter feito uso de EAA (KERSEY *et al.*, 2012).

Segundo Gorini *et al.* (2015), o consumo ilegal de EAAs é alarmante, tendo em vista que boa parte dos indivíduos que usam essas substâncias são jovens adolescentes, atletas recreacionais e mulheres, que fazem uso de forma inconsciente devido à importância sociocultural que é dada à estética corporal.

Figurando entre alguns dos efeitos colaterais, Guimarães *et al.* (2012) indicam aumento da libido, hipertrofia de clitóris, aumento de secreção nas glândulas sebáceas com aparecimento de acne, aumento de pelos no corpo e na face, queda de cabelo, engrossamento da voz em mulheres e espermatogênese prejudicada em homens.

Esta espermatogênese prejudicada por conta da utilização de EAAs leva a uma questão importante: a perda da função reprodutiva. Sendo assim, apesar da própria testosterona possuir indicação clínica de reposição para casos de hipogonadismo, a sua utilização fora do contexto adequado, assim como o abuso de outros EAAs pode causar severa desregulação no eixo hipotálamo – pituitária (hipófise) – testículo (eixo HPT) e originar significativa diminuição na síntese e secreção do hormônio testosterona pelos testículos o que levaria o indivíduo a um quadro de “hipogonadismo induzido”. Neste caso, o distúrbio é classificado como hipogonadismo hipogonadotrófico adquirido.

Em qualquer usuário, os efeitos colaterais associados ao uso indiscriminado dos EAA são dose e período-dependentes. No homem, os principais efeitos adversos são: atrofia do tecido testicular, causando infertilidade e impotência, tumores de próstata, ginecomastia, devido à maior quantidade de hormônio androgênico convertido a estrogênio, pela ação da aromatase; dificuldade ou dor

para urinar e hipertrofia prostática. Já na mulher, manifesta-se a masculinização, evidenciada pelo engrossamento de voz e crescimento de pelos no corpo no padrão de distribuição masculino; irregularidade menstrual e aumento do clitóris (CUNHA *et al.*, 2004).

Mas também existem alterações que são comuns a homens e mulheres, tais como calvície, aparecimento de acne, fechamento prematuro das epífises ósseas, aumento da libido e alterações do metabolismo lipídico, com diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Também existem relatos de ocorrência de peliose hepática, um tipo de tumoração que pode gerar hemorragia hepática. Esta alteração também contribui para aumento dos níveis das transaminases séricas aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP). A peliose hepática é uma condição rara decorrente de dilatação primária dos sinusoides hepáticos; o fígado apresenta espaços císticos hemorrágicos delimitados por células endoteliais sinusoidais (ANDRADE, 2010; CUNHA *et al.*, 2004).

Um estudo retrospectivo verificou uma base de dados aonde foi avaliado a presença de hipogonadismo em 6.033 homens, dados estes analisados entre os anos de 2005 a 2010, que apontavam que o uso de EAAs foi a principal causa do hipogonadismo entre os sujeitos analisados na pesquisa. Este estudo verificou que 97 dos pacientes do sexo masculino tiveram diagnóstico confirmado de hipogonadismo considerado severo, levando em consideração para este diagnóstico que os mesmos apresentaram níveis de testosterona que se encontravam em 50 ng/dL, ou valores inferiores a estes. Dentre estes 97 homens diagnosticados com hipogonadismo grave, 42 destes pacientes (43%) afirmaram fazer uso EAAs de forma abusiva, sendo, portanto, este fator considerado como a causa do hipogonadismo (COWARD *et al.*, 2013).

O uso dos EAA possui maior prevalência em esportistas recreativos (18,4%), seguidos por atletas (13,4%), presidiários (12,4%) e usuários de drogas (8,0%). Além disso, a taxa de prevalência global do uso de EAA ao longo da vida é estimada em 3,3%, sendo maior em homens do que em mulheres (6,4% vs. 1,6%) (SAGOE; PALLESEN, 2018).

Um estudo realizado no Brasil por Vilar Neto e colaboradores (2018) trouxe um relato de caso de um jovem com a idade de 20 anos que se iniciava nas competições de fisiculturismo. Este jovem fazia uso de Durateston 500mg,

Durateston 250mg e de canoato de Nandrolona, decanoato de Nandrolona 200mg e Oximetolona (100mg/dia) fazendo uso dos mesmo por 4 semanas. Apresentou hipogonadismo, apresentando em seus exames clínicos a presença de FSH = 1,47 mUI/ml, LH = 0,1 mUI/ml e Testosterona Total = 1,47 ng/mL. Após a paralização de uso dos EAAs, sem uso de qualquer outro medicamento, pode se observar também que o eixo HPT apresentou uma boa recuperação, com FSH = 2,1 mUI/ml, LH = 1,8 mUI/ml e Testosterona Total = 3,5 ng/ml.

Nos Estados Unidos da América existe aproximadamente 3 a 4 milhões de cidadãos com idade entre 13 e 50 anos que já fizeram uso de EAAs ou fazem uso desta droga. Destes, cerca de 1 milhão de indivíduos desenvolveram dependência de EAAs (HUANG; BASARIA, 2018).

Um estudo publicado por Alibegovic (2018) demonstra um relato de caso de um treinador de Karatê com 57 anos de idade, que apresentou em seus exames clínicos concentração urinária de metabólitos de EAAs: Metandienona– 2.500 ng/mL, Nandrolona 2.200 ng/mL, Mesterolone– 16.000 ng/mL, Dehydrochloromethyltestosterona - 230 ng/mL, apresentando características de hipogonadismo com níveis de Testosterona total na urina de 81.2 nmol/L e 109.8 nmol/L no soro, apresentando ainda atrofia testicular. O paciente apresentava um comportamento com vários sinais de extrema agressividade. O indivíduo cometeu suicídio após assassinar a esposa.

Coward e colaboradores (2013), em um estudo de Coorte retrospectivo e prospectivo, analisaram em coorte de caráter retrospectivo 42 homens que faziam uso de EAAs com hipogonadismo profundo. Já na Coorte prospectivo foram analisados 80 homens, usuários de EAAs, com idade de $40,4 \pm 8,4$ anos que apresentaram uma média de idade da primeira vez que fizeram uso de EAAs de $25,6 \pm 7,6$ anos. No coorte retrospectivo não foi relatado qual o EAAs era utilizado; já na Coorte prospectivo, os três EAAs mais usados foram Estanozolol, usado por 9,5 meses (45 pacientes), Decanoato de nandrolona, usado por 14 meses (60 pacientes), e methandrostenolona por 10,7 meses (39 pacientes). Como resultado do uso do EAAs, apresentaram no coorte retrospectivo Testosterona total em 50 ng/dl ou em menor valor. Coorte prospectivo os homens apresentavam alguns sintomas clínicos tais como: atrofia testicular, acne, infertilidade, comportamento agressivo, baixa contagem de esperma.

Um relato de caso realizado no Reino Unido por Coxon (2016) descreve o caso de um homem 38 anos que relatou que uso de EAAs em altas doses por cerca de 7 a 8 anos e encontrava-se há 3 anos sem EAAS. Ao exame clínico apresentou disfunção erétil, baixos níveis séricos de Testosterona Total (7nmol/L), de Testosterona livre (80pmol/L) e de LH (1,5UI/L), além da diminuição moderada da contagem de espermatozoides. Foi submetido a tratamento com Citrato de Clomifeno (50mg/dia), administrado em dias alternados por 3 meses; após isso os níveis de Testosterona total e Testosterona livre ainda se encontravam abaixo dos valores de referência.

Kanayama e colaboradores (2015) realizaram um Estudo Transversal Naturalístico com 36 levantadores de peso sem histórico de uso de EAAs e 24 levantadores de peso com histórico de uso de EAAs por longo período (13 deles diagnosticados com hipogonadismo profundo), todos com pelo menos 2 anos de uso de EAAs. Nos exames clínicos os usuários de EAAs apresentaram Testosterona total de 319ng/dL, Testosterona livre de 107pg/mL, FSH 4,7mIU/mL, LH 3,9mIU/mL. Os indivíduos também apresentavam menor volume testicular e menor pontuação nos questionários de desejo sexual. Naqueles indivíduos não usuários de EAAs a Testosterona total estava em média 3.449ng/dL, Testosterona livre 132pg/mL, FSH 5,2mIU/mL e LH 3,6mIU/mL.

Na Suécia, um ensaio clínico randomizado realizado por Flanagan e Lehtihet (2015) com 26 sujeitos, sendo 8 homens saudáveis, 5 homens diagnosticados com hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (IHH) e 13 ex-usuários de EAAs (FAU) (administração de EAAs interrompida há pelo menos 7 meses); estes indivíduos faziam uso de Insulina, GH, IGF-1, hormônio da tireoide, testosterona, nandrolona e metandienone estanozolol. A dose média de testosterona administrada era de 2.000 mg por semana. Todos do grupo FAU apresentaram hipogonadismo diagnosticado a partir de exames laboratoriais. Neste grupo, os níveis séricos de testosterona encontravam-se abaixo de 10nmol/L. Um teste de estimulação com GnRH mostrou que os níveis de LH eram similares entre os grupos FAU e IHH. Os homens do grupo FAU apresentavam níveis de LH inferiores àqueles encontrados no grupo de homens saudáveis. 72 horas após a administração do HCG, os níveis séricos de testosterona dos homens do grupo controle (homens saudáveis) aumentaram para 20,9 nmol/L, enquanto que no grupo IHH os níveis de testosterona subiram para 16,8 nmol/L, e o grupo FAU para 9,7 nmol/L.

A administração exógena de EAAs incrementa de forma artificial e em níveis suprafisiológicos os níveis séricos de andrógenos. Isso implica em importante alteração no delicado controle do eixo HPT. Essa alteração resulta em *feedback* negativo e acaba por comprometer a síntese, secreção adequada e equilíbrio dos hormônios GnRH, LH, FSH e testosterona. Essa situação ilustra de forma simplificada a origem e ocorrência do hipogonadismo secundário, mais especificamente do hipogonadismo induzido por EAAs, que é caracterizado pela incompetência funcional dos testículos com síntese e secreção abaixo do normal de testosterona e/ou da espermatogênese, como resultado da administração exógena de EAAs (VILAR NETO *et al.*, 2018).

O abuso de EAAs está normalmente associado à ocorrência do hipogonadismo secundário; existem fortes evidências que existe a possibilidade dessa condição evoluir para um hipogonadismo primário. Boregowda e colaboradores (2011) relataram um estudo de caso realizado com um fisiculturista cuja idade era de 40 anos de idade, que relatou uso nos últimos 10 anos de nandrolona, testosterona e hormônio de crescimento. Nesse estudo, foi observado que o sujeito do estudo ainda apresentava sintomas de baixa libido, disfunção erétil e atrofia dos testículos, mesmo depois de 20 meses após a descontinuação do uso das drogas. Inicialmente, exames laboratoriais confirmaram a ocorrência do hipogonadismo secundário: FSH = 0.52 U/L, LH = 0.2 U/L, Testosterona total = 1.6 nmol/L e também azoospermia (0/mL). Após 30 meses de acompanhamento, os pesquisadores encontraram um aumento significativo, inclusive para níveis supra fisiológicos, das gonadotrofinas: FSH = 15 U/L (média normal 1,5 – 12,4 U/L) e LH = 22 U/L (média normal 1,7 - 8,6 U/L). Contudo, mesmo com essa importante elevação dos níveis séricos das gonadotrofinas, os testículos do sujeito do estudo ainda permaneciam incapazes de sintetizar e secretar níveis normais de testosterona e também de realizar adequadamente o processo de espermatogênese: Testosterona Total = 9,6 nmol/L (normal >11 nmol/L) e contagem de esperma = 100.000/mL (normal >15.000.000/mL). Ao final de 36 meses de acompanhamento, os níveis séricos das gonadotrofinas aumentaram ainda mais (hipogonadismo hipergonadotrópico), FSH = 16 U/L, LH = 29 U/L e a Testosterona Total diminuiu mais ainda, Testosterona Total = 7.2 nmol/L, confirmando o diagnóstico de hipogonadismo primário. Ao final do estudo, os autores relatam que o sujeito estudado permanecia apresentando infertilidade, atrofia dos testículos e

necessitando do uso de inibidores da enzima 5-fosfodiasterase para conseguir manter adequadamente a função erétil.

Por isso, estes hormônios devem ser prescritos somente sob a orientação médica para repor a deficiência de testosterona em alguns homens, aqueles que possuem hipogonadismo, que pode ser por uma inadequada produção testicular de testosterona ou por falta de estímulo testicular vindo da hipófise. Nos casos de necessidade clínica, os pacientes são orientados a tomarem apenas doses mínimas para apenas regularizar sua disfunção e com acompanhamento médico periódico (MORAES *et al.*, 2020).

Apenas o médico está autorizado a indicar esse tipo de reposição hormonal e, de preferência, que seja um médico especializado nesta área, como o endocrinologista. Pois, apesar de terem indicações médicas, os pacientes não estão livres de apresentar alguns dos efeitos colaterais. O risco de morte prematura entre aqueles que usam esteroides anabolizantes é 4,6 vezes maior do que nas demais pessoas (CÂMARA, 2018).

De acordo com Neves e colaboradores (2021), o uso não medicinal de testosterona e seus derivados com o propósito de modificação corporal e aumento da força muscular ocorre sem levar em consideração as dosagens e regimes farmacológicos recomendados e, na maioria dos casos, causa danos significativos à saúde dos usuários, que são representados principalmente por homens jovens em idade reprodutiva.

5 CONCLUSÃO

O abuso de EAA e outros produtos ergogênicos é uma realidade crescente e preocupante em diversos aspectos. O uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) por indivíduos das mais variadas naturezas vem crescendo com o objetivo de se obter um “corpo perfeito” e a melhoria no desempenho físico. Devido à facilidade de obtenção, sobretudo no mercado negro e em ambientes esportivos sob influência de usuários que fazem apologia ao uso, seu consumo segue em uma forte crescente. Desta forma, é importante que os profissionais de saúde estejam sensibilizados para este problema, sobretudo o profissional farmacêutico, já que possui conhecimentos e aptidão para oferecer informações sobre os possíveis efeitos colaterais e reações adversas ao paciente, apontando os principais indicadores de abuso dessas substâncias, para tentar evitar o uso de forma indiscriminada e o preconceito associado aos usuários de EAA. Ademais, conclui-se que o hipogonadismo induzido por EAAs é uma condição patológica crescente e que merece destaque, necessitando ser alvo de estudos frequentes, pois se subestimado, como foi relatado nesse estudo, pode-se desencadear consequências irreversíveis aos usuários.

REFERÊNCIAS

- ALIBEGOVIC, A. Testicular morphology in hypogonadotropic hypogonadism after the abuse of anabolic steroids. **Forensic Sci Med Pathol**, v.14, n. 4, p. 564-567, dezembro de 2018.
- ANDRADE, R. G. **Lesões vasculares intra-hepáticas na cirrose hepática. Tentativa para a caracterização de um modelo experimental em ratos wistar.** 2010. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) - Universidade Federal da Bahia - Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, Bahia, 2010.
- ARAÚJO, M. P. Abuso de andrógenos entre atletas recreativos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 12, p. 679-681, dezembro de 2019.
- BAGATELL, C.; BREMNER, W. J. Androgens in Health and Disease. **Humana Press:** São Paulo: Gente, 2014. *E-book*.
- BHASIN, S.; BASARIA, S. Diagnosis and treatment hypogonadism in men. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 25, n. 2, p. 251-270, Apr 2012.
- BOREGOWDA, K.; JOELS, L.; STEPHENS, J. W.; PRICE, D. E. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. **Fertil Steril**, 96, n. 1, p. e7-8, Jul 2011. *E-book*.
- CÂMARA, L. C. Esteroides Anabólico-Androgênicos: Conceitos Fundamentais. **Lura Editorial**, v. 13, n. 2, p. 54-57, dezembro de 2018.
- CASTRO, N. A. S. **Análise dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos.** 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências Biológicas) – Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória-ES, 2015.
- CECCHETTO F. *et al.* Onde os fracos não têm vez: discursos sobre anabolizantes, corpo e masculinidades em uma revista especializada. **Physis** (Rio J.), v. 22, p. 873-93, 2012.
- COSTA NETO, E. F.; SILVA, J. A. C. **Esteroides anabolizantes androgênicos e hipogonadismo: uma revisão sistemática.** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Educação Física) - Universidade Católica de Brasília-DF, 2017.
- COWARD, R. M. *et al.* Anabolic steroid induced hypogonadism in Young men. **J Urol**, v.190, n. 6, p. 2200-2205, dezembro de 2013.
- COXON, J. Hypogonadism Persistence after Long-Term Illicit Use of Anabolic Androgenic Steroids. **Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 5, p. S180-S180, May 2016.
- CUNHA, T. S.; CUNHA, N. S.; MOURA, M. J. C. S.; MARCONDES, F. K. Esteroides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, abr./jun. 2004.

DARTORA, W. J.; WARTCHOW, K. M.; ACELAS, A. L. R. O uso abusivo de esteroides anabolizantes como um problema de saúde pública. **Revista CUIDARTE**, v. 5, n. 1, p. 689-693, 2014.

FARIAS, S. R. **Bioquímica Clínica** – uma abordagem geral. Campina Grande: EDUEP, 2007.

FLANAGAN, J. N.; LEHTIHET, M. The Response to Gonadotropin-Releasing Hormone and hCG in Men with Prior Chronic Androgen Steroid Abuse and Clinical Hypogonadism. **Horm Metab Res**, v. 47, n. 9, p. 668-673, Aug 2015.

GORINI, L. S.; SILVA, D. K.; ALVES, D. M.; ROSSI-JUNIOR, W. C.; ESTEVES, A. Efeito de doses supra fisiológicas de esteroides anabolizantes androgênicos no cerebelo de camundongos. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 4, p. 555–561, fevereiro de 2015.

GUIMARÃES, F. A. G.; SANTOS, G. M.; SILVA, C. M. A.; BALÇA, F. C.; ZOGAIB, I. R. O uso de esteroides anabolizantes e *doping*: o nível de conhecimento de atletas da natação e atletismo. **Rev. Ceciliana**, v. 4, n. 1, p. 83-5, abril de 2012.

HARTGENS, F.; KUIPERS, H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. **Sports Medicine**, Auckland, 34, no. 8, p. 513-554, 2004.

HIJAZI, R. A.; CUNNINGHAM, G. R. Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male? **Annu Rev Med**, v. 56, p. 117-137, maio de 2005.

HUANG, G.; BASARIA, S. Do anabolic-androgenic steroid have performance enhancing effects in female athletes? **Mol Cell Endocrinol**, v. 464, p. 56-64, mar 15, 2018.

KANAYAMA G. *et al.* Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an under-recognized problem. **Mol Cell Endocrinol**, v. 110, n. 5, p. 823-31. May 2015.

KERSEY, R. D. *et al.* National Athletic Trainers Association position statement: Anabolic-androgenic steroids. **J Athl Train**, v. 47, n. 5, p. 567–88. May 2012.

KICMAN, A.T. Pharmacology of anabolic steroids. **British Journal of Pharmacology**, v. 1, n. 154, p. 502-521, Dec. 2018.

LANFRANCO F. Hormones and athletic performance. **Newsletter of the European Society of Endocrinology**, v. 1, n. 17, p. 7-8. 2012.

LISE, M. L. Z.; SILVA, T. S. G.; FERIGOLO, M.; BARROS, H.M.T. O abuso de esteroides anabólico-androgênicos em atletismo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 45, n. 4, dez 1999.

LIU, J. D.; WU, Y. Q. Esteroides anabólicos androgênicos e risco cardiovascular. **Chin Med J (Engl)**. v. 132, n. 18, p. 2.229-2.236, may 2019.

MEDEIROS, S. F.; MEDEIROS, M. M. W. Y. Modificações dos níveis de gonadotrofinas durante a vida reprodutiva. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 29, n. 1, Jan 2007.

MHILLAJ, E.; MORGESE, M. G.; TUCCI, P.; BOVE, M.; SCHIAVONE, S.; TRABACE, L. Effectsofanabolic-androgensonbrainrewardfunction. **FrontiersinNeuroscience**, v. 9, n. 1, p. 1-13, Dec. 2015.

MORAES, D, R. *et al.* “Não” para jovens bombados, “sim” para velhos empinados: o discurso sobre anabolizantes e saúde em artigos da área biomédica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 6, p. 1131-1140, março de 2015.

MORAES, G. S. *et al.* Anabolizantes: erros de prescrição e dispensação. **JMPHC: Journalof Management &Primary Health Care**, v. 1, n. 12, p. 1-16, jun2020.

NEVES, V. G. R. *et al.* Prevalência Do Uso De Anabolizantes Pelo Esportista Amador: O Perfil Dos Usuários E Os Efeitos Colaterais. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 3, n. 2, p. 1., março 2021.

POPE, H. G. *et al.* Adverse healthconsequencesof performance-enhancingdrugs: na EndocrineSociety scientificstatement. **Endocrver.** v. 35, n. 3, p. 341-375, Jun 2014.

ROCHA, M;AGUIAR, F;RAMOS, H.O uso de esteroides androgênicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos – uma epidemia silenciosa, **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 9, n. 2, p. 98-105.May 2014.

SHEA, J. L.; WONG, P.Y.; CHEN, Y. ChapterTwo – FreeTestosterone: ClinicalUtilityandImportantAnalyticalAspectsofMeasurement. In: MAKOWSKI, G. S. (Ed.). *Advances in ClinicalChemistry*: **Elsevier**, v. 63, n. 1, p. 59-84.Dec 2014.

SAGOE, D.; PALLESEN, S. Androgen abuse epidemiology. **CurrOpinEndocrinol Diabetes Obes**, v. 25, n. 3, p. 185-194.Jun 2018.

TORRISI, M. *et al.* SuddenCardiac Death in Anabolic-AndrogenicSteroidUsers: A Literature Review. **Medicina** (Kaunas). v. 4, n. 11, p. 587, Nov 2020.

VILAR NETO, J. O. *et al.* Disorderofhypothalamic-pituitary-gonadal axisinducedbyabusingofanabolic-androgenicsteroids for short time: A case report. **Andrologia**, v. 50, n. 9, p. e13107, nov 2018.

WANG, C. *et al.* Investigation,treatmentandmonitoringof late-onsethypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. **Europeanjournalofendocrinology**, v. 159, n. 5, p. 507-514, dec2018.