



Artigo Revisão

Abordagem Prática e Clínica ao Uso Masculino de Esteróides Androgénicos Anabolizantes



Francisco Sousa Santos ^{a,b,*}, Carlos Tavares Bello ^{a,b}, João Reis ^{c,d}, Francisco Sobral do Rosário ^b, Carlos Fernandes ^{b,e}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia / Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

^c Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa / Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^d Serviço de Alcoologia e Novas Dependências / Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-05-06

Accepted/Aceite: 2021-11-06

Publicado / Published: 2022-01-24

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anabolizantes/efeitos adversos;

Androgénios/efeitos adversos;

Masculino.

Keywords:

Anabolic Agents/adverse effects;

Androgens/adverse effects;

Male.

R E S U M O

O consumo de esteróides androgénicos anabolizantes (EAA) é uma prática cada vez mais frequente na população geral (principalmente no sexo masculino), no entanto este tema permanece pouco abordado pela comunidade médica. A motivação de quem usa EAA é geralmente estética pelo potencial efeito no aumento da massa muscular, no entanto estas substâncias apresentam igualmente acções indesejáveis androgénicas e estrogénicas que são em grande parte indissociáveis das miogénicas. Estas propriedades explicam pelo menos parte dos potenciais efeitos adversos associados nomeadamente na fertilidade, neuroendócrinos, psiquiátricos, cardiovasculares, metabólicos e músculo-esqueléticos. Embora alguns destes efeitos estejam claramente comprovados, outros carecem de esclarecimento, principalmente no que toca aos impactos dos EAA na saúde a longo prazo. No contacto clínico com utilizadores destas substâncias é essencial o estabelecimento duma boa relação médico-doente especialmente tendo em consideração a frequente desconfiança sentida para com a comunidade médica em relação ao tema. A cessação dos consumos será imprescindível antes de serem consideradas, caso clinicamente se justifique, possíveis intervenções que poderão incluir, entre outros, a prescrição de moduladores selectivos do receptor de estrogénio, gonadotrofinas ou psicofármacos. O conhecimento limitado dos múltiplos e possíveis efeitos associados aos EAA e de quais as melhores estratégias terapêuticas a adoptar tornam importante uma abordagem clínica multidisciplinar tendo por base fundamentos científicos e fisiopatológicos já conhecidos.

A Practical Clinical Approach to the Male Patient Using Anabolic Androgenic Steroids

A B S T R A C T

The use of anabolic androgenic steroids (AAS) is an increasingly common habit in the general population (mainly among males), yet this topic remains infrequently addressed and poorly studied by the medical community. Most users have a cosmetic motivation, looking to take advantage of the potential myogenic effects of these substances; however they can also cause undesirable androgenic and estrogenic actions which are largely inseparable from the muscular ones. These properties explain at least part of the various types of potential associated adverse effects, namely: fertility, neuroendocrine, psychiatric, cardiovascular, metabolic and musculoskeletal issues. While some of these are clearly proven side effects, others lack clarification, especially when it comes to long term health

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: fr.sousa.santos@gmail.com (Francisco Sousa Santos)

Hospital de Egas Moniz - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

R. da Junqueira 126, 1349-019 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar200021>

1646-3439/© 2021 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

consequences of AAS use. When approaching clinically users of these substances it is essential to establish a healthy doctor-patient relationship, especially taking into account the frequent distrust felt towards medical professionals regarding this subject. Stopping the use of AAS is paramount before contemplating, if clinically justifiable, further measures which can include, among others, the prescription of selective estrogen receptor modulators, gonadotropins or psychotropic medications. Given the diversity of potential AAS effects and the gaps in our knowledge related to them and how to best treat them, it would seem best to proceed henceforth with a multidisciplinary clinical approach based on the available scientific and pathophysiological knowledge.

Introdução

O termo esteróides androgénicos anabolizantes (EAA) refere-se a um grupo de compostos sintéticos estruturalmente semelhantes à testosterona com acções biológicas idênticas.¹ A sua utilização por atletas Olímpicos foi banida em 1967, no entanto curiosamente apenas na década de 90 surgem estudos a comprovar vantagens da sua utilização, nomeadamente o aumento da massa e força muscular de forma dose-dependente e aditiva ao exercício.²⁻⁵

Apesar de inicialmente esta prática ser associada a atletas profissionais, actualmente está difundida pela população geral - estima-se que 80% dos utilizadores de EAA os administrem num contexto não competitivo, por motivação estética ou na tentativa de contrariar os efeitos do envelhecimento.^{6,7}

A prevalência do consumo em homens estima-se em 1%-5%, sendo significativamente inferior no sexo feminino.^{1,8} Em Portugal, os únicos dados disponíveis são provenientes de um estudo em ginásios do grande Porto, em que 63,3% dos inquiridos já havia utilizado substâncias dopantes, sendo os EAA as mais utilizadas.⁹

A popularidade dos EAA tem sido impulsionada tanto pelos bons resultados musculares a curto prazo como pela escassez de evidência científica em relação aos seus riscos a longo prazo.⁸ A falta de conhecimentos da maioria dos clínicos é apontada como um dos factores que contribui para a grande desconfiança que a maioria dos utilizadores de EAA sente em abordar estas questões junto dos médicos.^{1,10} A maioria procura informação directamente dos seus pares, desenvolvendo fortes opiniões no processo, embora frequentemente apenas derivadas de relatos de experiências pessoais.^{1,7,10}

É fundamental preparar melhor os clínicos nesta área, de forma a afirmarem-se como uma fonte de informação científica credível. Este trabalho de revisão bibliográfica aborda os EAA utilizados, os seus riscos e possíveis intervenções clínicas.

O que são os EAA

Fisiologicamente, a testosterona é a principal hormona sexual masculina e tem como principais precursores androgénicos a deidroepiandrosterona (DHEA, juntamente com a sua forma sulfatada) e a androstenediona, ambas com efeito androgénico consideravelmente inferior. A molécula de testosterona sofre conversão endógena em estradiol mediada pela aromatase e em dehidrotosterona (DHT - com potência androgénica bastante superior à testosterona) mediada pela 5 α -redutase, pelo que a administração de doses suprafisiológicas de testosterona aumenta a concentração destes metabolitos.^{11,12}

A testosterona exerce os seus efeitos biológicos não apenas através de efeitos directos no receptor androgénico (AR), mas também indirectamente via a acção dos seus metabolitos (obtidos geralmente após conversão local nos tecidos alvo). Enquanto os efeitos no músculo parecem ser, em grande parte, mediados pela própria testosterona, noutros tecidos são principalmente mediados por estes metabolitos - efeitos da DHT nos AR dos genitais, próstata e unidade pilossebácea (onde existem níveis elevados da

5 α -reductase) e efeitos do estradiol nos receptores de estrogénios no sistema nervoso central e osso (onde existem níveis elevados de aromatase).^{13,14}

Os EAA incluem compostos esteróides sintetizados com semelhança estrutural à molécula de testosterona e com acções anabolizantes (efeito promiogénico) e androgénicas (estimulante de desenvolvimento de características sexuais masculinas). Estes efeitos biológicos são desencadeados pela ligação directa ao AR ou indirectamente via os já referidos metabolitos da testosterona.^{11,12} A singularidade do AR torna impossível dissociar por completo os efeitos anabolizantes dos androgénicos, ainda que algumas alterações à molécula de testosterona possam contribuir para um maior efeito anabólico do que androgénico, como explorado mais adiante.

Mais recentemente têm vindo a ser desenvolvidos moduladores selectivos dos receptores androgénicos - substâncias não-esteróides com especificidade tecidual com o objectivo de dissociar o efeito anabólico muscular (pretendido) do efeito androgénico (não pretendido). A prevalência do seu uso, com intuito anabólico não clínico, é inferior ao dos EAA mas encontra-se em crescimento.^{15,16} Este artigo não irá explorar o uso destas substâncias, mas sim apenas dos EAA.

Quais são os EAA utilizados

O EAA visto como “ideal” neste contexto teria um marcado efeito anabolizante e baixo potencial androgénico e estrogénico. Procura-se atingir esta “especificidade” através de diversas modificações estruturais à molécula de testosterona que pretendem, por exemplo, reduzir a sua aromatização e 5 α -redução. Por outro lado, pretende-se uma substância com um perfil farmacocinético o mais favorável possível, tanto pela sua forma de administração como biodisponibilidade e metabolização. Assim, descrevem-se de seguida algumas “estratégias” encontradas para a produção de EAA (Tabela 1) - Fig. 1^{6,11,12}:

- **17 β esterificação da testosterona:** A maioria dos EAA orais é rapidamente metabolizada aquando da primeira passagem hepática. As formas injectáveis intramusculares fazem *bypass* hepático, sendo adicionado uma cadeia de ácidos gordos (esterificação na posição 17 β) de forma a prolongar a sua libertação do depósito e assim aumentar a sua semi-vida - ésteres de testosterona.
- **17 α alquilação de testosterona:** Outra “solução” encontrada para o aumento da biodisponibilidade das formas orais de androgénios foi a 17 α -alquilação da molécula de testosterona, diminuindo assim a sua metabolização hepática. A utilização clínica destas formas alquiladas orais foi abandonada atendendo à sua hepatotoxicidade.
- **Criação de ligação dupla C1-C2 na molécula de testosterona:** A ligação dupla entre carbonos da molécula de testosterona atrasa a sua aromatização (reduzindo a produção de estradiol) e leva à sua 5 α -redução a um androgénio menos potente que a DHT. Exemplos incluem a boldenona e a metandrostenolona.

- **Remoção de grupo metil C-19 da testosterona:** Os ésteres de nandrolona/19-norandrogénios são EAA com alta afinidade para o AR e são obtidos por remoção do carbono na posição 19 da testosterona. A sua 5 α -redução dá origem a um metabolito com menor potência androgénica que a DHT. Exemplos são a nandrolona e trenbolona.
- **Outras modificações do anel A da testosterona:** Outras alterações tornam estas moléculas menos 5 α -redutíveis, o que aumenta a sua potência anabolizante relativa à androgénica. Alguns destes EAA são: oximetazona, oxandrolona, estanozolol, mesterolona, oxandrelona e metenolona.

Tabela 1. Exemplos de alguns dos EAA mais frequentemente utilizados e outros nomes pelos quais são conhecidos.

Ésteres de testosterona e outros EAA (17 β esterificados)	EAA orais (17 α alquilados)
Cipionato de testosterona	Estanozolol* (Winstrol™)
Enantato de testosterona (Testoviron®)	Metiltestosterona
Undecanoato de testosterona (Nebido®)	Mesterolona (Proviron®)
Propionato de testosterona	Oxandrolona (Anavar™/ Oxandrin™)
Decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin™)	Oximetazona (Anadrol™)
Undecanoato de nandrolona (Dynabolan™)	Metandrostenolona (Dianabol™)
Cipionato de nandrolona (Dynabol™)	Tetraidrogestronina
Fempionato de nandrolona (Durabolin™)	Bolasterona
Undecilenato de boldenona (Equipose™)	
Acetato de trenbolona (Trenabol™)	
Enantato de trenbolona	
Propionato de drostanolona	
Ésteres metenolona	

* Também existe uma formulação *depot* intra-muscular

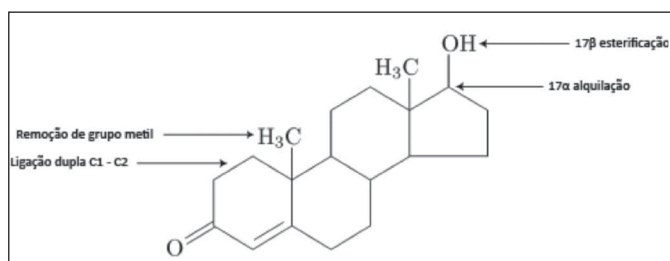


Figura 1. Molécula de testosterona e locais de algumas das possíveis modificações à sua estrutura.

Uma grande parte dos utilizadores de EAA consegue-os através de fornecedores ilegais com os quais estabelece contacto *online* ou no local de treino frequentado.⁷ A produção destes produtos é feita, na sua maioria, em “laboratórios” clandestinos, algo que naturalmente põe em causa o controlo e segurança deste processo. Num estudo holandês que analisou as substâncias utilizadas por 100 participantes, só metade continha o tipo de EAA anunciado e, em alguns casos, não existia nenhum composto activo no preparado.¹⁷

Como são utilizados os EAA

A escolha do tipo de EAA, dose e esquema de utilização é, na prática, baseada em relatos de experiências pessoais de outros utilizadores. As doses utilizadas são muito variáveis, mas geralmente são francamente superiores às prescritas no hipogonadismo,

com a maioria dos utilizadores a reportarem doses de EAA equivalentes a mais de 1000 mg por semana de testosterona.^{7,18} Embora exista pouca evidência científica que justifique um método em particular, verifica-se que a maioria dos utilizadores segue alguns “princípios” comuns^{7,10,17-19}:

- **Stacking:** designação para a utilização de vários tipos de EAA em simultâneo – geralmente ésteres de testosterona injetáveis em associação com outros EAA menos androgénicos. A convicção é que, utilizando simultaneamente tipos diferentes de EAA e tendo um deles menor efeito androgénico que o outro, pode ser utilizada uma maior dose total e assim obterem-se maiores ganhos musculares com menos efeitos adversos. É frequente a utilização simultânea de outras substâncias tais como: GH e insulina (para aumentar o efeito anabólico); inibidores da aromatase e bloqueadores selectivos dos receptores de estrogénios (para contrariar vários efeitos adversos dos EAA); diuréticos, hormona tiroideia e agonistas β -adrenérgicos (para tentar aumentar as perdas hídricas e de gordura); gonadotrofinas/hCG (para estimular a produção endógena de testosterona) e opiáceos (para reduzir as queixas musculares e tendinosas).

- **Cycling:** nome dado à toma de EAA com interrupções periódicas. Estes ciclos de utilização têm duração variável, na maioria de 6 a 18 semanas, sendo utilizadas concentrações de EAA crescentes e decrescentes – *pyramiding*. A justificação principal para o *cycling* é prevenir efeitos adversos associados ao maior tempo de utilização contínua. Podem ser escolhidos diferentes tipos de EAA conforme o objectivo pretendido para o ciclo em questão – *bulking* ou *cutting*. Durante fases de *bulking* procura-se maximizar o crescimento e volume muscular, sendo alguns dos EAA mais usados os ésteres de testosterona, oximetazona e metandrostenolona. No seguimento, muitas vezes é realizada uma fase de *cutting* em que se pretende minimizar a gordura corporal. Para isso, recorre-se a EAA que são considerados menos aromatizáveis, como a nandrolona, estanozolol e oxandrolona, dado os estrogénios poderem promover a deposição de gordura subcutânea e retenção hídrica.

Efeitos adversos do uso dos EAA

Não é possível, por motivos éticos, conduzir estudos prospectivos randomizados e controlados, sendo o conhecimento actual baseado em dados provenientes de relatos de casos e estudos retrospectivos com inúmeras limitações metodológicas. Consequentemente, os efeitos secundários agudos são melhor conhecidos do que os crónicos.

Até 88% dos utilizadores de EAA apresentam efeitos secundários mas a maioria opta por ser tratada com fármacos que controlem os sintomas em vez de suspender a sua utilização.^{7,20} Este comportamento resulta do desconhecimento da globalidade dos riscos e da convicção de que os efeitos secundários são totalmente reversíveis e raramente graves. Dados sobre mortalidade são escassos, embora esteja descrito um aumento da mortalidade entre os utilizadores de EAA.²¹

Os efeitos secundários conhecidos podem ser sistematizados:

1. Cardiovascular

O sistema cardiovascular é afectado de forma significativa a múltiplos níveis. O perfil lipídico típico apresenta uma redução do colesterol HDL e da apoA1 bem como elevação do LDL-C. Estas alterações instalam-se logo após o início dos EAA, favo-

recendo a aterogénese. O atingimento miocárdico é frequente, observando-se alterações estruturais, funcionais e electrofisiológicas: a hipertrofia concêntrica e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo desenvolvem-se de forma dose-dependente e diferem da hipertrofia fisiológica dos desportistas, nos quais não se observa compromisso do relaxamento ventricular. Adicionalmente documentam-se alterações na regulação autonómica, diminuição da estabilidade eléctrica cardíaca e alterações da repolarização ventricular. Não há consenso acerca do impacto na tensão arterial, embora se considere que possam existir efeitos hemodinâmicos deletérios por redução da elasticidade arterial aórtica e retenção hidrosalina. Mortalidade cardiovascular precoce atribuível ao uso de EAA é controversa, embora estudos de cadáveres de utilizadores com causa de morte cardíaca tenham identificado alterações isquémicas cardíacas crónicas.²²

2. Hematopoiético

A testosterona e a dihidrotestosterona estimulam a eritropoiese de forma tanto directa, como indirectamente, aumentando a sensibilidade tecidual à eritropoietina e reduzindo a hepcidina. Observa-se uma elevação do hematócrito e hemoglobina em até 40% dos utilizadores. Os androgénios aumentam o 2,3 bifosfoglicerato eritrocitário e reduzem a afinidade da hemoglobina para oxigénio, facilitando a sua entrega aos tecidos. Os androgénios estimulam linhagens celulares adicionais (granulopoiese e trombopoiese) e modulam a coagulação (aumentando a actividade dos receptores de tromboxano A2, actividade da antitrombina III, proteína S, reduzindo níveis do complexo plasmina- α 2-antiplasmina, factor XIIc e antitrombina). O aumento do hematócrito, massa eritrocitária e actividade dos receptores de tromboxano A2 (apesar da elevação concomitante de factores fibrinolíticos) condicionam elevação do risco aterotrombótico e tromboembólico.²⁰

3. Neuroendócrino

Os EAA suprimem o eixo hipotálamo-hipofiso-gonadal, sendo uma causa frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico e podendo resultar em infertilidade, disfunção sexual (25%), atrofia testicular e ginecomastia. A ginecomastia resulta adicionalmente da aromatização de ésteres de testosterona em estradiol, alterando o microambiente hormonal no tecido glandular mamário.

A suspensão dos EAA conduz, na maioria dos casos, a uma gradual recuperação do eixo com a normalização da concentração de testosterona a anteceder o retorno da espermatogénese e fertilidade. Esta recuperação pode ser demorada (com relatos de até 3,7 anos), sobretudo quando a utilização de EAA foi duradoura e em elevadas doses.²³ Ainda assim, permanecem dúvidas quanto à recuperação total da capacidade secretória das células de Leydig a longo prazo e estão inclusive descritos raros casos de doentes cuja função gonadal não recuperou após a suspensão dos EAA, possivelmente devido a toxicidade testicular directa.^{25,25}

4. Neuropsiquiátrico

Os efeitos psiquiátricos e comportamentais dos EAA apresentam elevada variabilidade inter e intra-individual. Há uma relação bidireccional entre o uso de EAA e doença psiquiátrica; tanto os estudos naturalísticos como os ensaios com voluntários saudáveis encontram importantes alterações do comportamento e sintomatologia psiquiátrica numa relação dose-dependente. Nos utilizadores de EAA há diagnóstico psiquiátrico até 5 vezes mais frequente do que na popula-

ção e aumento da mortalidade (40% atribuível a suicídio).²⁶

Os sintomas mais comuns são alterações de humor, ansiedade, alterações da vida instintiva (sono, apetite, libido). A existência de antecedentes familiares de perturbação de humor ou dependências não parece ser um preditor do desenvolvimento de quadro psiquiátrico *major*.

Nos utilizadores regulares de EAA encontram-se frequentemente quadros maniformes secundários (elação de humor, irritabilidade ou agressividade) com incidência de 4,6%. Está também descrito um efeito de *rebound* depressivo durante a descontinuação de EAA. Este será particularmente importante porque irá induzir modulação do humor, e explicar em parte a perpetuação do uso destas substâncias, apesar dos efeitos prejudiciais.²⁷

Psicoses induzidas pelos EAA estão também descritas, nomeadamente episódios de mania psicótica ou delírios persecutórios (sem alterações de humor) em relação cronológica com a sua utilização.²⁷

As perturbações dismórficas corporais, nomeadamente a dismorfia muscular - perturbação da imagem corporal em que o indivíduo considera ter volume muscular insuficiente apesar de apresentar aparência normal ou musculada - é uma entidade frequentemente ligada ao uso de EAA.²⁸

Autores como Griffiths integram este tema no grupo das “dependências da imagem corporal”, caracterizando pessoas que dirigem os seus hábitos, comportamentos e espaço mental a manter ou desenvolver uma determinada imagem corporal, recorrendo para isso a dieta, exercício ou uso de substâncias como os EAA e negligenciando outros aspetos da sua vida.²⁹

Estudos reportam propriedades aditivas dos EAA: desenvolvimento de sintomas como *craving*, abstinência e estreitamento do campo de interesses; envolvimento em actividades ilícitas típicas das dependências (obtenção ilícita de EAA, aumento da agressividade). A prevalência de outros comportamentos aditivos é muito elevada nesta população (até 30% dos utilizadores) sendo as principais substâncias utilizadas o álcool, cocaína e anfetaminas.³⁰

Considera-se que haverá nesta entidade mecanismos biológicos (neuroendócrinos, abstinência) e psicológicos (auto-imagem corporal) a concorrer na perpetuação dos comportamentos disfuncionais, dificultando a intervenção.

Estudos animais documentam efeitos moduladores em múltiplos circuitos neuronais do sistema nervoso central, como nas vias da substância P, glutamato, GABA, serotonina, dopamina, bem como fenómenos de neurotoxicidade directa. O atingimento destas vias não é uniforme e possivelmente varia de acordo com a susceptibilidade individual e padrões de utilização de EAA. Alguns autores defendem que mecanismos periféricos relacionados com as endorfinas são importantes na modulação de humor positivo associado ao exercício físico e comportamento alimentar. A variedade de mecanismos diferentes poderá estar na base da elevada heterogeneidade clínica observada nas manifestações psiquiátricas provocadas pelos EAA.^{26,31}

5. Hepático

A hepatotoxicidade encontra-se bem documentada nos EAA administrados por via oral, sendo invulgar em contexto de administração injectável. A lesão hepática pode resultar da libertação de radicais livres de oxigénio e inibição do metabolismo de colesterol, resultando em hiperbilirrubinemia moderada (colestase intra-hepática) e elevações residuais das transaminases. Em termos estruturais, está descrita a ocorrência de esteatose hepática (comum), *peliosis hepatis* (quistos hemorrágicos), hiperplasia nodular focal, adenomas hepáticos e carcinoma hepatocelular (raro). A suspensão dos EAA leva, na maioria dos casos, à reso-

lução da colestase e das lesões estruturais benignas. As elevações das transaminases são comuns no exercício físico regular, pelo que alterações laboratoriais neste contexto deverão ser avaliadas cautelosamente.^{20,32}

6. Músculo-esquelético

Os EAA exercem os seus efeitos anabólicos actuando no AR, induzindo hipertrofia das fibras musculares tipo I e II, bem como aumentando o número de núcleos celulares e capilares por fibra. O tecido ósseo também é afectado, aumentando a sua dimensão e densidade. Os tendões sofrem alterações estruturais directamente provocadas pelos EAA, reduzindo a sua robustez. Estes efeitos, aliados a níveis excessivos de exercício físico, impõem uma sobrecarga mecânica nas estruturas tendinosas e metabólica nas estruturas musculares, favorecendo a ocorrência de ruptura tendinosa e rbdomiolise. Em jovens, os EAA podem acelerar o encerramento das placas de crescimento e comprometer a estatura final.³²

7. Renal

Pode ocorrer lesão renal aguda em utilizadores de EAA por rbdomiolise, hiperbilirrubinemia (nefropatia dos ácidos biliares) e por glomerulonefrite focal segmentar. A utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteróides e dietas hiperproteicas poderão contribuir para a lesão renal. A creatinina constitui um fraco marcador de lesão renal dada a presença de maior massa muscular, que por si só eleva a creatinina, recomendando-se a cistatina C para o cálculo da taxa de filtração glomerular.³²

8. Infecioso

Os utilizadores de EAA têm maior risco de complicações infecciosas devido à administração por via intramuscular (por vezes sem seguirem regras de assepsia devidas) e pela origem duvidosa de alguns EAA. Infecções pelo VIH, hepatite B e C podem ocorrer, bem como infecções bacterianas nos locais de administração.³²

9. Outros

É frequente o aparecimento de acne, hipertricose, alopecia e estrias – resultantes da hipertrofia das glândulas sebáceas, estimulação dos AR no folículo piloso e rápido crescimento muscular (sem o tempo necessário à adaptação cutânea).

O risco de neoplasias malignas parece ser superior para tumores hepáticos, leiomiomas testiculares e carcinoma de células renais, não existindo evidência a sustentar associação com neoplasia da próstata.^{33,34}

Avaliação do homem utilizador de EAA

Avaliação Clínica

Os indivíduos, maioritariamente de sexo masculino, entre 17 e 30 anos, recorrem à consulta por dois motivos: seguimento clínico e laboratorial que lhes permita maior segurança enquanto utilizam drogas ilícitas (este acompanhamento pode eventualmente reduzir complicações, mas, por outro lado, permite uma sensação de segurança que promove o consumo) ou avaliação clínica e tratamento de sintomas relacionados com a utilização e privação dos EAA (Tabela 2)^{8,35}:

A história clínica deve registar todas as substâncias utilizadas, doses, duração dos ciclos, tempo de utilização e motivação para a

Tabela 2. Sinais e sintomas em utilizadores de EAA.

Sistema/Área	Sinais / sintomas
Musculoesquelético	Desproporção muscular corporal e tendinopatias.
Endocrinológico	Sinais de hipogonadismo tais como: ginecomastia, diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade ou atrofia testicular.
Dermatológico	Acne, estrias, alopecia androgénica e reacções inflamatórias/infeções no local de injeção.
Cardiovascular	HTA, sinais de disfunção diastólica, enfarte do miocárdio ou pulso arritmico, eventos tromboembólicos
Psiquiátrico	Depressão, ansiedade, perturbações dismórficas corporais, aumento da agressividade, comportamento violento, quadros maniformes, psicoses, anorexia, diminuição de libido ou insónia. Associação a outros consumos como álcool, tabaco ou drogas
Hepático	Icterícia e outros sinais de disfunção hepática
Renal	Oligúria

utilização destas substâncias. É importante também o tipo de dieta e treino realizado.

Avaliação laboratorial

Dado que nem todas estas substâncias são facilmente doseáveis e a concentração plasmática de testosterona pode ter uma vasta variabilidade interpessoal, a detecção do uso de EAA em atletas de competição pode ser suspeitada em caso de um rácio testosterona/epitestosterona urinário (fisiologicamente à volta de 1) aumentado ou em caso de alteração marcada no perfil de concentrações de androgénios do atleta ao longo do tempo (por comparação com uma medição inicial) – este é o conceito de passaporte biológico.

Fora do desporto profissional, não existe nenhum teste laboratorial na prática clínica que detecte a utilização de EAA *per se*. A forma mais eficaz de diagnóstico é perguntar directamente sobre a sua utilização.^{1,8,36} A avaliação complementar poderá incluir vários parâmetros - Tabela 3. A avaliação inicial deverá incluir pelo menos: hemograma; ionograma; creatinina; glicose em jejum; GGT; AST; ALT; bilirrubinas; colesterol total; cLDL; cHDL; triglicéridos; testosterona; albumina; SHBG; FSH; LH; IGF-1; TSH; ft4 e PSA.

Tabela 3. Alterações laboratoriais frequentemente encontradas em homens utilizadores de EAA.

Parâmetro	Alteração
Hemograma	Elevação de hemoglobina e hematócrito; redução de hepcidina
Perfil lipídico	Redução dos níveis do colesterol HDL e apoA1 e elevação de LDL
Parâmetros hepáticos	Aumento das transaminases e marcadores de colestase com as formas orais de EAA
Renal/Urológico	Aumento de creatinina; aumento de PSA
Gonadotrofinas	Normalmente suprimidas
SHBG e TBG	Diminuídas
Testosterona	Aumentada em caso de uso de testosterona; diminuída em caso de outros EAA
Estradiol	Variável dependendo do tipo de EAA e ciclos utilizados
INSL3	Diminuída
Imibina B e AMH	Diminuídas
Espermograma	Diminuição de contagem de espermatozoides

SHBG - sex hormone-binding globulin; INSL3 - insulin-like peptid 3; AMH - anti-Müllerian hormone.

Abordagem terapêutica

“Tratar” homens utilizadores de EAA levanta várias questões. A primeira é de ordem moral e ética, considerando que a toma destas substâncias ilegais é voluntária, por motivações estéticas e, frequentemente, com conhecimento dos riscos associados. A decisão de tratar doentes que mantêm consumos deve ser criteriosa, de forma a não incentivar/facilitar a manutenção dos mesmos.¹

Por outro lado, considerando a desconfiança com que a maioria dos utilizadores vê a comunidade médica, torna-se importante estabelecer uma relação de confiança médico-doente.¹⁰ Apenas assim será possível uma boa adesão às medidas propostas e compreensão da importância/interesse da descontinuação destes consumos.⁶

A falta de dados científicos de qualidade quanto aos riscos dos EAA (nomeadamente a longo prazo) e a inexistência de ensaios clínicos desenhados de forma a conhecer a melhor abordagem terapêutica são questões importantes. Por falta de evidência científica, as intervenções propostas são em grande parte baseadas em relatos da experiência clínica de alguns centros e fundamentos teóricos, sendo toda a prescrição farmacológica *off-label*. Será essencial a constituição de equipas multidisciplinares. Nestas será nuclear a Endocrinologia e a Psiquiatria com apoio de outras áreas como Nutrição, Medicina Desportiva e Ortopedia.³⁶

Descontinuação de consumos de EAA

A intenção de cessar consumos é determinante para a conduta clínica. Quando não existe, é importante explicar os riscos de saúde associados aos EAA, pois alguns utilizadores consideram não estar bem informados e podem mudar de opinião.¹⁰ Para aqueles com vontade expressa de abandonar estes consumos é importante a aceitação da inevitável perda de força e massa muscular associada.

A forma mais indicada de descontinuação é discutível. Em homens com condições (psicológicas, sociais e somáticas) de tolerar os sintomas de *withdrawal*/hipogonadismo e sem premência para a fertilidade, os consumos androgénicos poderão ser suspensos de forma abrupta, sem intervenção farmacológica. Esta conduta é baseada na evidência que a recuperação espontânea do eixo hipotálamo-hipófise-testículo é a regra e começa 3-6 meses após suspender os EAA, embora possa demorar anos.³⁷

Em homens sem desejo imediato de fertilidade mas com risco de importante hipogonadismo - por exemplo em caso de história de sintomas incapacitantes num episódio prévio de cessação ou longa duração dos consumos - poderá ser considerada a prescrição de um esquema de desmame androgénico. Será importante estabelecer um acordo/contrato médico-doente detalhando as condições da prescrição, sendo a abstinência de consumo de EAA indispensável. O esquema de desmame terá como objectivo manter concentrações de testosterona normais durante meses antes da suspensão completa. São privilegiadas formulações de testosterona menos sujeitas a abuso e menos supressoras do eixo, nomeadamente as transdérmicas.¹

Hipogonadismo

Dada a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas pelas doses elevadas de androgénios, é frequente a ocorrência de hipogonadismo hipogonadotrófico na sequência da cessação destes consumos. O tempo de recuperação é variável, podendo expor os doentes a períodos de hipogonadismo.

Poderá ser realizada uma avaliação complementar apenas no

caso de sintomas de hipogonadismo com duração superior a 6 meses. Em caso de gonadotrofinas indeseáveis, dever-se-á indagar quanto à retoma do uso de EAA uma vez que habitualmente já existe uma recuperação parcial do eixo neste momento. Se confirmada a abstinência, em caso de testosterona baixa com gonadotrofinas muito baixas deverão ser consideradas outras causas de hipogonadismo hipogonadotrófico. Após excluídas outras etiologias, se o hipogonadismo for bem tolerado, poderá ser considerada a vigilância até à recuperação do eixo. Por outro lado, em caso de gonadotrofinas elevadas deverão ser consideradas causas de disfunção testicular primária ou a toma de inibidores de aromatase ou moduladores selectivos do receptor de estrógeno (SERM's).¹

Em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico mal tolerado, numa primeira abordagem não deve ser iniciada reposição androgénica por perpetuar a supressão do eixo. Uma alternativa, de acordo com a experiência de alguns autores, consiste em estimular a produção hipofisária de LH através do bloqueio estrogénico (um potente inibidor da produção hipotalâmica de GnRH). Para isso poder-se-á recorrer à toma de um SERM - por exemplo tamoxifeno (20 mg diários) ou clomifeno (25 mg em dias alternados com 50 mg) - ou um inibidor da aromatase (reduzindo a produção de estradiol) - anastrozole (1 mg diário).^{1,6,8,36} A eficácia poderá ser muito variável dado a disfunção da unidade hipotálamo-hipofisária destes doentes.¹⁴ Os efeitos destes fármacos anti-estrogénicos na população masculina estão pouco estudados (particularmente a longo prazo), podendo ter interferência negativa na massa óssea, função sexual e coagulação.^{38,39} O clomifeno está contra-indicado em caso de patologia hepática, depressão ou antecedentes de tumor intracraniano, enquanto o tamoxifeno não deverá ser prescrito em caso de antecedentes de doença tromboembólica.

Caso não exista uma resposta na concentração das gonadotrofinas ou testosterona em 4 semanas, poderá ser considerado utilizar hCG (1000-3000 UI 2-3 vezes por semana - em Portugal apenas disponível sob a forma de hCG recombinante), com reavaliação laboratorial em 8 semanas. Embora estimule a produção endógena de testosterona, a toma de hCG irá perpetuar a supressão da produção endógena de LH e FSH pelo que retardará a recuperação deste eixo hormonal. Constitui, neste sentido, uma nova iatrogenia pelo que deverá ser considerada cautelosamente.^{1,6,8} A toma de HCG está contra-indicada em caso de tumor testicular/prostático ou antecedentes de doença tromboembólica.

Infertilidade

A toma de androgénios suprime a produção endógena de testosterona e diminui a sua concentração intra-testicular, podendo levar à infertilidade, com alterações na contagem e/ou características dos espermatozoides.³⁷ Assim, a suspensão dos consumos de EAA e recuperação da produção endógena de testosterona são os factores mais importantes para normalizar a espermatogénese.⁶

Após a suspensão dos EAA, a recuperação do espermograma é mais tardia (3-6 meses) que a recuperação da produção de testosterona. Em caso de intenção concepcional sem premência, aguarda-se pelo menos 6 meses até avaliar a recuperação da contagem de espermatozoides. Se for confirmada oligo-azoospermia, o eixo das gonadotrofinas deve ser avaliado.¹

No caso de casais com “urgência” para conceber, deverá ser considerada terapêutica com hCG ou clomifeno até atingir concentrações de testosterona na metade superior do limite de referência, mantendo terapêutica até à concepção. Apesar de retardar a recuperação do eixo endógeno, existe mais experiência clínica com a prescrição de hCG do que clomifeno. Na ausência de res-

posta dos níveis de testosterona em 3 meses, deverão ser consideradas outras causas de hipogonadismo.

Em caso de oligo-azoospermia sem melhoria poderão ser considerados procedimentos mais invasivos como a extração de espermatozoides testiculares por microdissecção (TESE).^{1,6,8}

Ginecomastia

A ginecomastia é frequente (até 50%) e relaciona-se com o desequilíbrio do balanço androgénios-estrogénios na mama.⁴⁰ Fármacos utilizados neste contexto, como a finasterida e hCG, podem contribuir para esta alteração.⁶ Em casos de duração inferior a 1 ano, após exclusão de outras etiologias, uma medida potencialmente eficaz é um *trial* de tamoxifeno 20 mg diários durante até 3 meses. Em caso de recorrência ou persistência, a alternativa será o tratamento cirúrgico.⁴¹

Saúde mental

Na avaliação psiquiátrica é importante a avaliação do padrão de utilização de EAA no espectro dos comportamentos aditivos, avaliação de eventual perturbação da imagem corporal ou perturbações ansiosa, de humor ou psicótica co-mórbida.

Por haver ainda pouca investigação nesta área, as intervenções são feitas por extrapolação das intervenções em perturbações psiquiátricas próximas como a dismorfia corporal, doenças do comportamento alimentar, dependências ou perturbação obsessivo-compulsiva. A intervenção deve ser multidisciplinar, em parceria com a Endocrinologia e a Psicologia e, sempre que indicado, envolvidos outros parceiros como familiares, dietistas e treinadores.

Sempre que sintomas aditivos estejam presentes deve ser proposto um programa de psicoterapia com orientação cognitivo-comportamental. A psicoterapia tem também indicação na presença de outros sintomas como alterações de humor ou perturbação dismórfica corporal.

A intervenção farmacológica é primeira linha na presença de sintomas maniformes, sintomas psicóticos ou alterações do comportamento graves, podendo ser utilizados antipsicóticos como a olanzapina 5 mg/dia ou estabilizadores do humor como o valproato de sódio 600 mg/dia. Psicofármacos devem ser utilizados nos quadros de humor e ansiedade mais graves ou resistentes, podendo ser administrados inibidores selectivos da recaptção da serotonina, como o escitalopram 10 mg/dia ou a sertralina 50 mg/dia. Nas dependências comportamentais há estudos positivos com a naltrexona e bupropiom, com uso *off-label*.⁴²

Conclusão

A crescente utilização de EAA torna relevante o aprofundamento dos conhecimentos da comunidade médica. Algumas das questões mais prementes estão relacionadas com a grande variedade de substâncias utilizadas neste contexto, algumas dúvidas que persistem em relação aos riscos reais a médio-longo prazo da sua utilização e a forma de abordar os possíveis efeitos secundários associados. Uma abordagem clínica despreconceituosa e multidisciplinar com base no conhecimento científico disponível é a melhor forma de dissuadir da utilização destas substâncias e tratar os seus efeitos adversos.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. de Ronde W, Smit DL. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. *Endocr Connect.* 2020;9:R102–11. doi: 10.1530/EC-19-0557.
2. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J Urol.* 2001;165:371–3.
3. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335:1–7.
4. Elashoff JD, Jacknow AD, Shain SG, Braunstein GD. Effects of anabolic-androgenic steroids on muscular strength. *Ann Intern Med.* 1991;115:387–93.
5. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;464:4–13. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.039.
6. Rahnama CD, Lipshultz LJ, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101:1271–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002.
7. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: A survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:644–51.
8. Anawalt BD. Diagnosis and management of anabolic androgenic steroid use. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2490–500. doi: 10.1210/je.2018-01882.
9. Massada M, Ribeiro S, Ferreira V. Consumo de substâncias dopantes no desporto recreativo português – um estudo em praticantes de musculação. *Rev Med Desportiva Inf.* 2011;2:19–21.
10. Harvey O, Keen S, Parrish M, van Teijlingen E. Support for people who use anabolic androgenic steroids: a systematic scoping review into what they want and what they access. *BMC Public Health.* 2019;19:1024. doi: 10.1186/s12889-019-7288-x.
11. Fragkaki AG, Angelis YS, Koupparis M, Tsantili-Kakoulidou A, Kokotos G, Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids.* 2009;74:172–97.
12. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008;154:502–21.
13. Martin Martins J, Garcia e Costa J, Reis D. *Andrologia.* Lisboa: Lidel; 2018.
14. Handelsman DJ. Androgen misuse and abuse. *Endocr Rev.* 2021;42:457–501. doi: 10.1210/edrv/bnab001.
15. Mohler ML, Bohl CE, Jones A, Coss CC, Narayanan R, He Y, et al. Nonsteroidal Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs): Dissociating the Anabolic and Androgenic Activities of the Androgen Receptor for Therapeutic Benefit. *J Med Chem.* 2009;52:3597–617.
16. Van Wagoner RM, Eichner A, Bhasin S, Deuster PA, Eichner D. Chemical composition and labeling of substances marketed as selective androgen receptor modulators and sold via the Internet. *JAMA.* 2018;318:2004–10. doi: 10.1001/jama.2017.17069.
17. Smit DL, de Hon O, Venhuis BJ, den Heijer M, de Ronde W. Baseline characteristics of the HAARLEM study: 100 male amateur athletes using anabolic androgenic steroids. *Scand J Med Sci Sport.* 2020;30:531–9. doi: 10.1111/sms.13592.
18. Cohen J, Collins R, Darkes J, Gwartzney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007;4:12. doi: 10.1186/1550-2783-4-12.

19. Llewellyn W. *Anabolics*. 11th ed. Jupiter: Molecular Nutrition; 2017.
20. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16:199–211.
21. Pärssinen M, Seppälä T. Steroid Use and Long-Term Health. *Sport Med*. 2002;32:83–94.
22. Kistler L, Büttner A. Todesfälle Bei Anabolikamissbrauch Todesursache, Befunde Und Rechtsmedizinische Aspekte [Dissertation]. München: Faculty of Medicine; 2006.
23. Rasmussen JJ, Selmer C, østergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F, et al. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: A case-control study. *PLoS One*. 2016;11:e0161208. doi: 10.1371/journal.pone.0161208.
24. De Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: A comprehensive review. *BJU Int*. 2011;108:1860–5.
25. Rasmussen JJ, Albrethsen J, Frandsen MN, Jørgensen N, Juul A, Kistorp C. Serum insulin-like factor 3 levels are reduced in former androgen users suggesting impaired Leydig cell capacity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106:e2664–e2672. doi: 10.1210/clinem/dgab129.
26. Piacentino D, Kotzalidis G, Casale A, Aromatario M, Pomara C, Girardi P, et al. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. *Curr Neuropharmacol*. 2014;13:101–21. doi: 10.2174/1570159X13666141210222725.
27. Pope H, Katz D. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry*. 2015;51:375–82. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950050035004.
28. Behar R, Molinari D. Dismorfia muscular, imagen corporal y conductas alimentarias en dos poblaciones masculinas. *Rev Med Chil*. 2010;138:1386–94.
29. Foster AC, Shorter GW, Griffiths MD. Muscle dysmorphia: Could it be classified as an addiction to body image? *J Behav Addict*. 2015;4:1–5. doi: 10.1556/JBA.3.2014.001.
30. Quaglio G, Fornasiero A, Mezzelani P, Moreschini S, Lugoboni F, Lechi A. Anabolic steroids: Dependence and complications of chronic use. *Intern Emerg Med*. 2009;4:289–96.
31. Mędraś M, Brona A, Józków P. The central effects of androgenic-anabolic steroid use. *J Addict Med*. 2018;12:184–92. doi: 10.1097/ADM.0000000000000395.
32. Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35:341–75. doi: 10.1210/er.2013-1058.
33. Kraus S, Emmert S, Schön M, Haenssle H. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol*. 2012;148:1210–2. doi: 10.1001/archdermatol.2012.855.
34. Renshaw A, Froehner M, Fischer R, Wirth MP. Intratesticular leiomyosarcoma in a young man after high dose doping with oral turinabol. *Cancer*. 2000;88:2195–6.
35. Rocha M, Aguiar F, Ramos H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2014;9:98–105.
36. The Swedish Clinical Guideline on: The Abuse of Anabolic Androgenic Steroids (AAS) and Other Hormonal Drugs. Stockholm: Dopingjouren; 2011.
37. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2017;47(9):1869–83.
38. Nóvoa FJ, Boronat M, Carrillo A, Tapia M, Díaz-Cremades J, Chirino R. Effects of tamoxifen on lipid profile and coagulation parameters in male patients with pubertal gynecomastia. *Horm Res*. 2002;57:187–91.
39. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SAM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369:1011–22. doi: 10.1056/NEJMoa1206168.
40. de Luis D, Aller R, Cuéllar L, Terroba C, Romero E. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. *An Med Interna*. 2001;18:489–91.
41. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, Calogero AE, Bártfai G, Corona G, et al. EAA clinical practice guidelines—gynecomastia evaluation and management. *Andrology*. 2019;7:778–93. doi: 10.1111/andr.12636.
42. Sussman SY. *The Cambridge handbook of substance and behavioral addictions*. Cambridge: Cambridge University Press;2020.