



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

JOSÉ DE OLIVEIRA VILAR NETO

**O HIPOGONADISMO INDUZIDO POR DE ESTEROIDES ANABÓLICOS
ANDROGÊNICOS É UMA CONDIÇÃO REVERSÍVEL? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Fortaleza

2021

JOSÉ DE OLIVEIRA VILAR NETO

**O HIPOGONADISMO INDUZIDO POR DE ESTEROIDES ANABÓLICOS
ANDROGÊNICOS É UMA CONDIÇÃO REVERSÍVEL? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Tese apresentada à Coordenação do
Curso de Pós-Graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará como
requisito parcial para obtenção do título
de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De
Francesco Daher

Fortaleza

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

V747h Vilar Neto, Jose de Oliveira.

O hipogonadismo induzido por esteroides anabólicos androgênicos é uma condição reversível? Uma revisão sistemática / Jose de Oliveira Vilar Neto. – 2021.

80 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Dr. Elizabeth De Francesco Daher .

Coorientação: Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva.

1. Andrologia. 2. Hipogonadismo. 3. Anabolizantes. 4. Testosterona. I. Título.

CDD 610

JOSÉ DE OLIVEIRA VILAR NETO

**O HIPOGONADISMO INDUZIDO POR DE ESTEROIDES ANABÓLICOS
ANDROGÊNICOS É UMA CONDIÇÃO REVERSÍVEL? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Tese apresentada à Coordenação do
Curso de Pós Graduação em Ciências
Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará como
requisito parcial para obtenção do título
de Doutor.

Aprovada em: / /

Banca examinadora

Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher (Presidente)

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva (2º Membro)

Prof. Dr. Carlos Antônio Bruno da Silva (3º Membro)

Prof. Dr. Cláudio de Oliveira Assumpção (4º Membro)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior (º Membro)

Prof. Dr. Daniel Vieira Pinto (6º Membro)

Fortaleza

2021

Página para ATA da defesa.

AGRADECIMENTOS

À professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, por acreditar no projeto, pelo suporte, atenção e incentivo à pesquisa.

Ao Professor Doutor Carlos Alberto Silva, pela amizade, suporte e estímulo à pesquisa.

Ao Professor Doutor Antônio Barroso Lima, Diretor do Instituto de Educação Física e Esportes, por apoiar e propiciar todas as condições necessárias para a realização dessa pesquisa.

Às secretárias da Pós graduação em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de Mestrado.

Aos meus pais, que desde sempre, deram todo o incentivo, apoio e suporte aos meus estudos.

Ao meu filho Antônio Carlos Vilar Neto, que desde o seu nascimento em 2014, vem me estimulando a me tornar um ser humano melhor.

*“Só se pode alcançar um grande êxito
quando nos mantemos fiéis a nós
mesmos.”*

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAAs) são 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. Esta tese faz uma revisão sistemática com o propósito de investigar se o hipogonadismo induzido por EAAs é uma condição reversível e em quais condições essa reversão é viável. Para isso, as diretrizes e orientações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) foram rigorosamente adotadas e 13 bases de dados científicos foram consultadas entre os meses de Julho e Setembro de 2020. Como resultado final, este trabalho conseguiu identificar 168 casos de hipogonadismo claramente diagnosticado e relacionado exclusivamente ao abuso de EAAs. Contudo, entre esses 168 casos, apenas 38 reportavam um desfecho completo, e entre esses 38 casos, somente em 4 o hipogonadismo foi completamente reversível com a recuperação do eixo HPT. Sendo assim, a partir dessa revisão sistemática 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: andrologia; hipogonadismo; anabolizantes; testosterona

ABSTRACT

The Anabolic Androgenic Steroids (AAS) are clinically used as an androgen replacement, in hypogonadism treatment, to induce puberty, and also in the treatment of chronic degenerative diseases. The AAS use out of clinical context is becoming massively, being used merely for aesthetic reasons. AAS abuse may cause severe disarrangement on the HPG axis and generate a significant decrease in testosterone synthesis and secretion by the testes. This review aim to evaluate whether the hypogonadism induced by AAS abuse is reversible and under what circumstances the reversibility is possible. For this, the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines and several databases are used between July and September 2020. Altogether, this systematic review identified and analyzed 179 cases of AAS users. Of these, 168 cases had the hypogonadism clearly diagnosed and proven to be linked exclusively to AAS abuse. However, between these 168 cases, only 38 cases presented fully known outcomes and among these, merely in 4, the hypogonadism was completely reversible (2 based on drug therapy) with HPG axis recovery. In conclusion, this review present evidences that AAS induced-hypogonadism is a seriously underestimated problem and in the majority of cases, full recovery is very difficult to succeed.

Keywords: andrology; hypogonadism; anabolic agents; testosterone

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Célula de Leydig adulta.....	20
Figura 2. Visão geral da esteroidogênese e síntese da Testosterona.....	22
Figura 3. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Testículo (HPT).....	28
Figura 4. Ação do hormônio Inibina.....	30
Figura 5. Fluxograma de Pesquisa e Resultados. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis protocols).....	38
Figura 6. Fluxograma de desfechos dos casos analisados.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Efeitos fisiológicos e atividade biológica da Testosterona em homens.....	25
Tabela 2. Possíveis causas para o hipogonadismo masculino.....	34
Tabela 3. Databases e sites pesquisados (incluindo, termos, palavras-chave e condições de busca). Pesquisa realizada entre Julho e Setembro de 2020.....	39
Tabela 4. Critérios de seleção de estudos.....	42
Tabela 5. Resumo dos estudos elegíveis.	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE - *American Association of Clinical Endocrinologists*

ASA - *American Society of Andrology*

DHEA - Desidroepiandrosterona

DHT - Di-hidrotestosterona

Eixo HPT – eixo hipófise-pituitária-testículo

EAA - Esteroides anabólicos andrógenos

EAA - *European Academy of Andrology*

EAU - *European Association of Urology*

SHBG - Globulina ligadora de hormônio sexuais

ASIH - Hipogonadismo induzido por esteroides anabólicos androgênicos

FSH- Hormônio folículo estimulante

GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofina

LH - Hormônio luteinizante

ISSAM - *International Society for the Study of Ageing Male*

ISA - *International Society of Andrology*

HDL - Lipoproteínas de alta densidade

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
Protocols*

PROSPERO - *Prospective Register of Systematic Reviews Database*

S-DHEA - Sulfato de desidroepiandrosterona

SUMÁRIO

1	Introdução.....	15
2	Revisão da literatura.....	18
2.1	Testosterona.....	18
2.2	Síntese da Testosterona.....	21
2.3	Atividade biológica da Testosterona.....	23
2.4	Eixo HPT e regulação da Testosterona.....	26
2.5	Deficiência androgênica.....	31
3	Objetivos.....	35
3.1	Objetivo Geral.....	35
3.2	Objetivos Específicos.....	35
4	Metodologia.....	36
4.1	Estratégias de busca.....	36
4.2	Crítérios para seleção dos estudos.....	41
4.3	Aplicação dos critérios de seleção dos estudos.....	43
4.4	Viés dos estudos.....	44
5	Resultados.....	45

6	Discussão.....	60
7	Conclusões.....	71
	Referências.....	72
	Anexo 1 Artigo Publicado.....	78

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Em homens, o hormônio testosterona é o principal responsável pelos efeitos androgênicos ou masculinizantes e conseqüentemente pelo desenvolvimento das características sexuais inerentes ao sexo masculino. A testosterona também tem importantíssima ação anabólica, estimulando de maneira relevante a síntese proteica, especialmente no tecido muscular. Por conta dessas importantes atividades biológicas, diferentes derivados sintéticos da testosterona foram desenvolvidos e usados na prática médica em inúmeras circunstâncias. Os EAAs são drogas usadas com sucesso no tratamento de diversas condições de saúde. Porém, especialmente devido a suas propriedades anabólicas, os EAAs são usados também de forma indiscriminada e a margem de qualquer indicação ou prescrição médica com o propósito de melhorar a performance atlética ou simplesmente por questões estéticas (EVANS, 2004; POPE; WOOD; ROGOL; NYBERG *et al.*, 2014; SAGOE; MOLDE; ANDREASSEN; TORSHEIM *et al.*, 2014).

Nas últimas décadas, o uso de EAAs com intuito de melhora do desempenho atlético se tornou banalizado e muito popular tanto por atletas profissionais quanto por praticantes recreativos de atividades esportivas. Atualmente, os EAAs são as drogas ergogênicas de uso controlado mais comumente utilizadas por atletas e se tornaram amplamente difundidas entre praticantes de atividade física de uma forma geral. Além de usados por atletas competitivos em busca de vitórias em seus esportes, os esteroides anabólicos androgênicos são usados de forma descontrolada por

praticantes recreativos de exercícios físicos, especialmente por razões estéticas e isso certamente representa um problema mundial de uso indevido e perigoso de medicamentos. Existem estimativas que indicam que apenas nos Estados Unidos da América, aproximadamente 3 a 4 milhões de cidadãos com idade entre 13 e 50 anos já fizeram uso de EAAs, e desse grupo, cerca de 1 milhão de pessoas desenvolveram dependência de EAAs (BASARIA; WAHLSTROM; DOBS, 2001; HUANG; BASARIA, 2018; KANAYAMA; POPE, 2018; POPE; WOOD; ROGOL; NYBERG *et al.*, 2014; SAGOE; MOLDE; ANDREASSEN; TORSHEIM *et al.*, 2014).

Inúmeros efeitos colaterais estão relacionados ao uso e abuso de EAAs. Esses sintomas podem se manifestar desde o surgimento de uma simples acne, retenção de fluidos, redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e apneia do sono, como na forma de sintomas mais sérios ou mesmo com risco de morte como insuficiência hepática ou até alguns tipos de cânceres (WRIGHT; STONE; STONE, 1993). Esses sintomas e efeitos colaterais podem se manifestar de forma temporária, ocorrendo apenas durante o período de uso dos EAAs, ou podem ser permanentes, persistindo mesmo após o término da administração das drogas (BLUE; LOMBARDO, 1999). Os efeitos colaterais dessas drogas podem ser divididos em quatro áreas principais: distúrbios hepáticos, distúrbios cardíacos, distúrbios endócrino-reprodutivos e distúrbios psicológicos. A incidência e intensidade desses eventuais efeitos adversos vão depender de vários fatores, especialmente do sexo e idade do usuário, o tipo e a dose das drogas administradas e do tempo de duração do uso de EAAs (WU, 1997).

É sabido que o uso de EAAs pode causar importante desregulação do eixo HPT (hipófise-pituitária-testículo) e conseqüentemente, por conta de um forte feedback negativo, originar uma diminuição significativa na síntese e secreção da testosterona pelos testículos. Esse cenário normalmente implica no surgimento de sintomas clínicos como disfunção erétil, diminuição da libido, diminuição da força e resistência muscular e até depressão, resultando em um quadro patológico conhecido na literatura médica como hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs ou ASIH (Anabolic Steroid Induced Hypogonadism) (HARTGENS; KUIPERS, 2004; WU; TAJAR; BEYNON; PYE *et al.*, 2010).

De uma forma geral, o hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs é uma condição médica que não é diagnosticada com frequência em consultórios e hospitais e nem se constituiu como assunto relevante no meio acadêmico. Entretanto, existem evidências científicas que apontam que esse tipo de hipogonadismo pode ser muito mais frequente e resultar em um impacto negativo muito maior do que o que é normalmente considerado (KANAYAMA; HUDSON; DELUCA; ISAACS *et al.*, 2015). Uma análise retrospectiva sobre uma base de dados que avaliou a presença de hipogonadismo em 6.033 homens entre os anos de 2005 a 2010 apontou o uso de EAAs como a principal causa do hipogonadismo entre esses pacientes. Nesse estudo, 97 sujeitos do sexo masculino foram diagnosticados com hipogonadismo severo, o qual é definido quando os níveis de testosterona se encontram em 50 ng/dl, ou menos. Entre esses 97 homens diagnosticados com hipogonadismo severo, 42 homens (43%) tiveram o abuso de EAAs como sendo a causa do hipogonadismo (COWARD; RAJANAHALLY; KOVAC; SMITH *et al.*, 2013a).

Sendo assim, considerando as evidências de que a disseminação e popularização do uso de EAAs fora do contexto clínico e da real indicação médica se tornou uma realidade e que o hipogonadismo induzido por abuso de EAAs é uma condição clínica séria e frequentemente negligenciada por usuários de EAAs e também por profissionais de saúde, o objetivo do presente trabalho é investigar de forma metódica e sistemática a literatura científica disponível e trazer informações técnicas que possam contribuir para uma melhor compreensão sobre o tema.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Testosterona

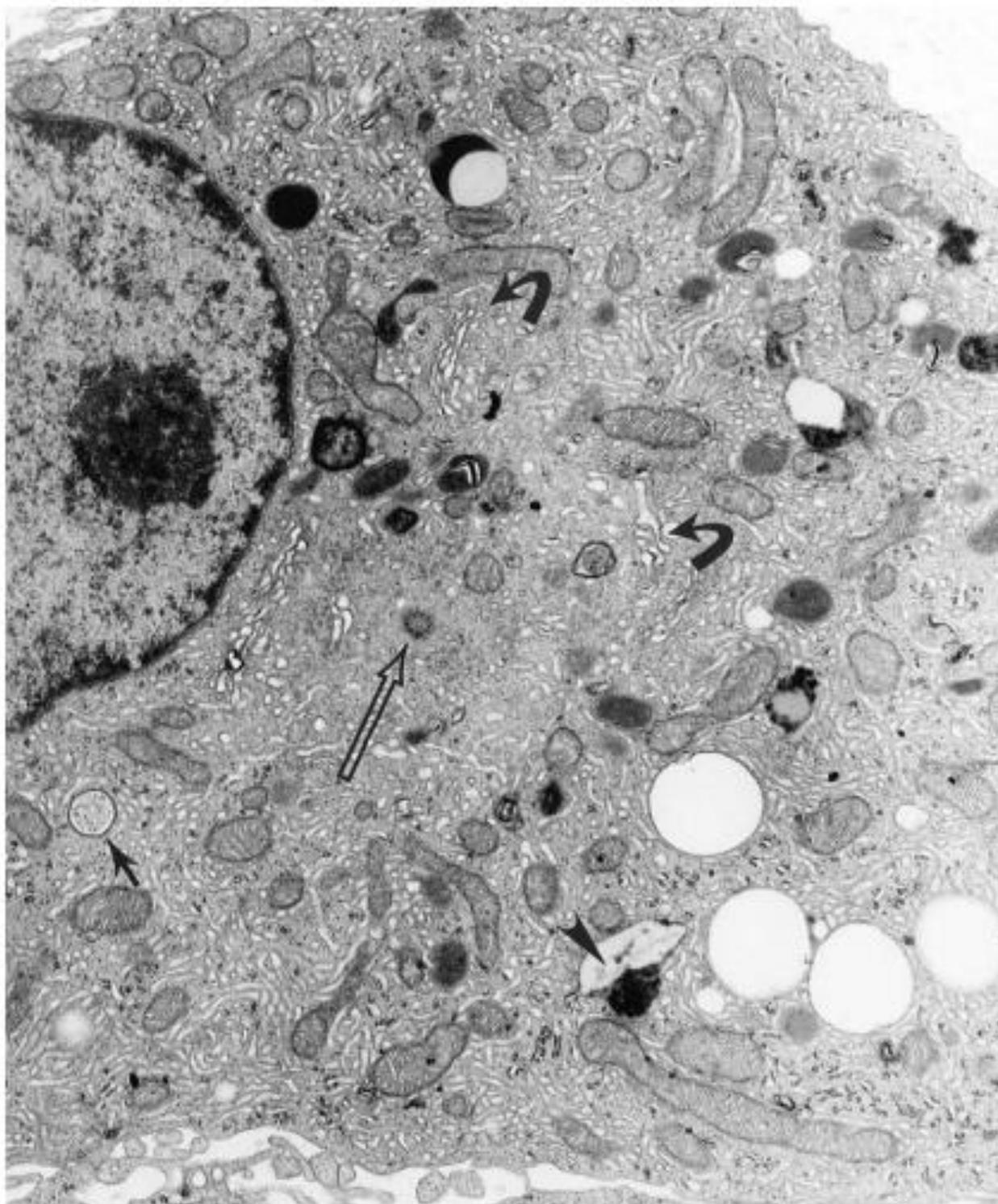
A testosterona é o principal andrógeno masculino, esse hormônio é fundamental na diferenciação sexual do feto, para a maturação sexual durante a puberdade e pela manutenção das características sexuais masculinas e fertilidade em homens adultos, e ainda desempenha importante atividade biológica em outros tecidos como ossos, músculos e sistema imunológico. Os testículos são responsáveis por cerca de 95% de toda a testosterona circulante em homens, enquanto que as glândulas adrenais produzem importantes quantidades de dois esteroides precursores da Testosterona, dehydroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona (BAGATELL; BREMNER, 2003).

Nos testículos, a testosterona é sintetizada pelas células de Leydig (Figura 1). As células de Leydig tem formato ovoide e seu citoplasma é repleto de retículo endoplasmático liso e mitocôndrias e compreendem cerca de 5% do volume dos testículos. Essas células encontram-se de forma agregada e estão localizadas entre os túbulos seminíferos. O espaço intertubular também é constituído por vasos sanguíneos e linfáticos pelos quais as células de Leydig recebem sinais e secretam seus produtos (PAYNE; HARDY, 2007).

Nas células alvo, a Testosterona pode ser convertida em Dihidrotestosterona (DHT) através da enzima 5-alpha-redutase ou em Estradiol pela enzima aromatase. Tanto a Testosterona quanto a DHT ligam-se a receptores androgênicos específicos para que possam exercer sua atividade biológica. Aproximadamente 20% da DHT circulante é sintetizado e secretado diretamente pelos testículos, os outros 80% restantes são resultado da conversão a partir da testosterona nos tecidos periféricos (KAUFMAN; VERMEULEN, 2005). Cérebro, tecido adiposo, próstata, sistema reprodutivo, pele e fígado são locais com grande concentração de células alvo da testosterona com grande concentração de 5-alpha-redutase e consequente, importante conversão de Testosterona em DHT (BAGATELL; BREMNER, 1996).

Apenas 1 a 2% de toda a Testosterona circula de forma livre. Todo o restante 98 a 99% está ligada a albumina (40 a 50%) e a globulina ligadora de hormônio sexuais (SHBG) (50 a 60%). A testosterona se liga a SHBG de forma muito forte e sendo assim, apenas a Testosterona livre e a Testosterona ligada a albumina são consideradas como testosterona biodisponível (KAUFMAN; VERMEULEN, 2005).

Figura 1. Célula de Leydig adulta.



Micrografia eletrônica de célula de Leydig adulta, com destaque para organelas características: Complexo de Golgi (setas curvadas), Centríolo (seta vazada) e Lisossomo (seta preta) (PAYNE; HARDY, 2007).

2.2 Síntese da Testosterona.

Em homens, a testosterona é sintetizada principalmente nos testículos a partir das células de Leydig, contudo pequenas quantidades de testosterona podem ser sintetizadas através de conversão periférica de DHEA e androstenediona. Além da testosterona, outros tipos de esteroides androgênicos são sintetizados no metabolismo humano. Di-hidrotestosterona (DHT), *dehydroepiandrosterona* (DHEA), androstenediona e sulfato de *dehydroepiandrosterona* (S-DHEA) são naturalmente sintetizados a partir da molécula de colesterol através de várias reações enzimáticas. O DHEA e a androstenediona são sintetizados na zona reticular do córtex adrenal. O S-DHEA representa cerca de 99% dos níveis de DHEA circulante e é sintetizado principalmente no córtex adrenal. Sendo assim, esses esteroides são normalmente conhecidos como andrógenos adrenais. De forma resumida, 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). Mais informações e detalhes a respeito da síntese da Testosterona estão expostos na figura 2.

Figura 2. Visão geral da esteroidogênese e síntese da Testosterona.

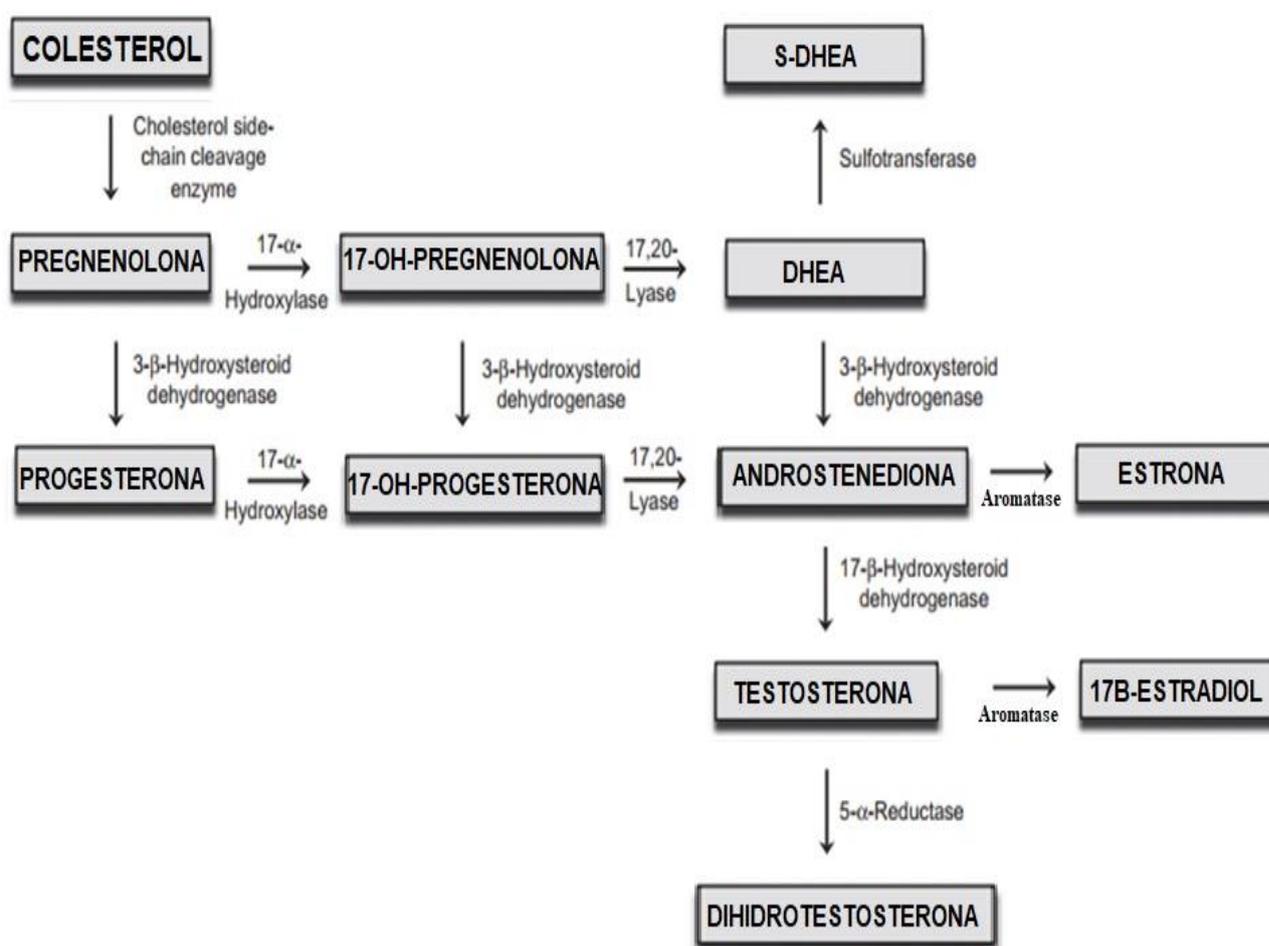


Imagem adaptada de (SHEA; WONG; CHEN, 2014).

A testosterona, assim como o DHEA, androstenediona e a Di-hidrotestosterona são hormônios esteroides C-19. São metabolizados pelo citocromo P450 a partir das enzimas 3b/17b-hydroxysteroid dehydrogenase tendo como base a molécula de colesterol. Enquanto a testosterona e a di-hidrotestosterona agem

diretamente no receptor androgênico, a androstediona, não tem a mesma capacidade. Ao mesmo tempo, o DHEA e o SDHEA são comumente considerados como esteroides inertes e normalmente considerados como pré-andrógenos agindo como percussores na síntese de testosterona via androstenediona (DAVISON; BELL, 2006).

2.3 Atividade biológica da Testosterona.

Já está absolutamente estabelecido o papel essencial do hormônio testosterona na diferenciação e maturação sexual. Em homens, a testosterona inicia sua atividade biológica logo nos primeiros meses de vida, ainda na gestação (ELMLINGER; KÜHNEL; WORMSTALL; DÖLLER, 2005; KULLE; RIEPE; MELCHIOR; HIORT *et al.*, 2010). Isso ocorre em decorrência da esteroidogênese testicular realizada por um tipo especial de células de Leydig presentes unicamente durante o período fetal. Esse grupo especial de células é responsável pela diferenciação da genitália masculina e desaparecem em curto período após o nascimento. Durante o período neonatal, a elevação dos níveis de testosterona é acompanhada por um aumento dos níveis de LH, o qual certamente é responsável pela testosterona aumentada. Os níveis circulantes de testosterona começam a cair após os 6 meses de idade e permanecem baixos durante toda a infância (HUHTANIEMI; PELLINIEMI, 1992).

Um segundo pico de testosterona ocorre ao final da infância e marcam o início da puberdade. As mudanças resultantes desse pico de testosterona incluem o crescimento do pênis, escroto, epidídimo, vias deferentes, vesículas seminais, e

próstata, assim como o desenvolvimento de características sexuais secundárias como pelos púbicos e axilares, alterações na voz, desenvolvimento muscular e alterações psicológicas. Após a puberdade, níveis adequados de testosterona são importantes para a manutenção da função erétil, desejo sexual, prevenção da osteoporose e também para espermatogênese. Além do papel essencial na diferenciação sexual ainda na gestação, no desenvolvimento das características masculinas na puberdade e da manutenção dessas características, libido e fertilidade na fase adulta, a testosterona ainda desempenha importante atividade biológica em outros tecidos. A testosterona tem importante papel na síntese de hemoglobina e dos glóbulos vermelhos (hemácias), também estimula de maneira importante o anabolismo muscular, o crescimento e mineralização óssea, estimula fortemente o metabolismo basal e tem efeito modulador de supressão no tecido adiposo. Além disso, a testosterona também tem relevante impacto no aspecto psicológico, sendo fundamental para o comportamento sexual, para a atividade cognitiva e humor e também para o comportamento competitivo (SEIDMAN, 2007; ZITZMANN, 2006).

A produção de sebo também é estimulada pela testosterona, mais especificamente o DHT parece ser o hormônio com maior efeito estimulatório sobre as glândulas sebáceas através da conversão periférica da Testosterona via enzima 5-alpha-redutase. Em se tratando de pelos corporais, os pelos axilares e púbicos parecem responder bem mesmo com baixas concentrações de andrógenos circulantes enquanto que os pelos da face e peitorais exigem níveis mais elevados de andrógenos para serem estimulados. Os folículos capilares do couro cabeludo também sintetizam 5-alpha-redutase e são capazes de converter Testosterona em

DHT, o que pode desencadear a calvície (MOORADIAN; MORLEY; KORENMAN, 1987)

Tabela 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).

Impacto psicológico e comportamental (aumento da libido, agressividade e competitividade)

Adaptado de (BAGATELL; BREMNER, 1996; ELMLINGER; KÜHNEL; WORMSTALL; DÖLLER, 2005; KULLE; RIEPE; MELCHIOR; HIORT *et al.*, 2010).

Em homens, o nível sérico de testosterona atinge seu ápice entre os 20 e os 30 anos de idade, após esse ápice, os níveis circulantes de testosterona vão caindo de forma gradativa (CLARKE; MARZINKE, 2020). A atividade biológica da Testosterona está relacionada a sua difusão através da membrana plasmática e

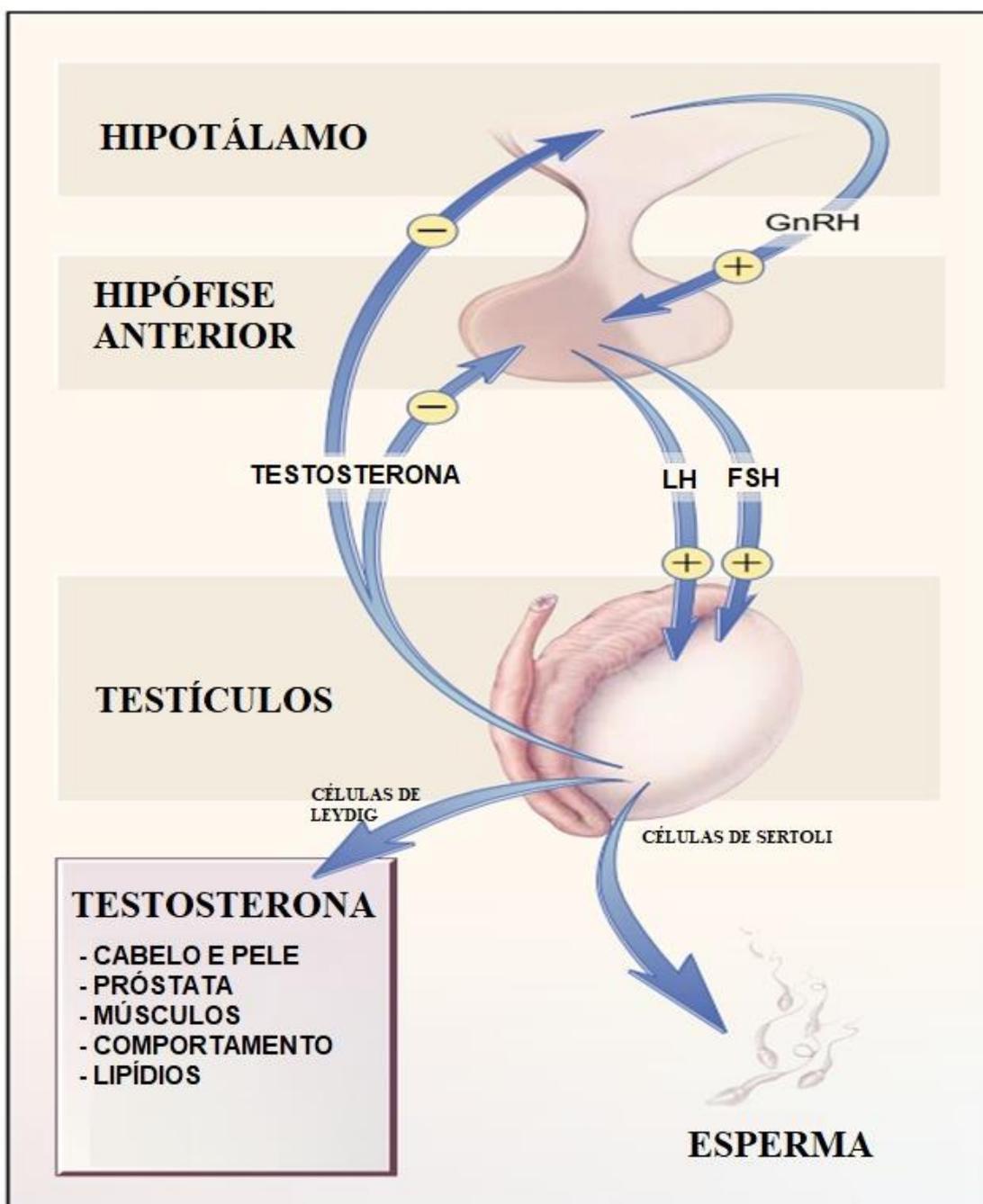
ativação de receptores androgênicos no núcleo celular e/ou sua conversão local em DHT e ativação de receptores específicos também no núcleo. Ao se ligar aos receptores de testosterona ou DHT, a Testosterona ativa uma cascata metabólica que resulta em ativação e regulação de transcrição e tradução de determinados genes. Essa ação androgênica da testosterona é mediada tanto pelo número de receptores específicos presentes na célula alvo quanto pela presença e atividade da enzima que converte a Testosterona em DHT, a 5-alpha-redutase, isso é particularmente relevante considerando que o DHT tem efeito androgênico mais poderoso que o da própria Testosterona. Os receptores androgênicos são codificados pelo cromossomo X e estão presentes numa grande variedade de tecidos: músculo esquelético, pele, coração, trato gastrointestinal e até nas glândulas lacrimais. (DAVISON; BELL, 2006; FRIEDLANDER; RYAN, 2012).

2.4 Eixo HPT e regulação da Testosterona.

Como já mencionado anteriormente, os hormônios androgênicos e especialmente a Testosterona são responsáveis pela manutenção e desenvolvimento das características masculinas e função sexual em homens. A regulação da Testosterona em homens sem disfunção androgênica (eugonadais) é delicadamente regulada pelo eixo HPT (Figura 3). O hipotálamo secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o qual tem ação na região anterior da Hipófise (Pituitária) estimulando a síntese e secreção do hormônio Luteinizante (LH) e do hormônio Folículo Estimulante (FSH). O LH tem ação direta nos testículos, estimulando a síntese e secreção de Testosterona pelas células Leydig, enquanto o FSH, também

nos testículos, promove a espermatogênese nas células de Sertoli (BAGATELL; BREMNER, 1996). A hipófise não secreta o hormônio LH de forma constante e sim na forma de pulsos, normalmente são seis pulsos diários, com um pulso mais forte pela manhã e um pulso mais fraco ao final do dia. Uma quantidade total de cerca de 7mg de testosterona é secretada diariamente em homens adultos e saudáveis e essa taxa vai diminuindo de acordo com o envelhecimento (HIJAZI; CUNNINGHAM, 2005).

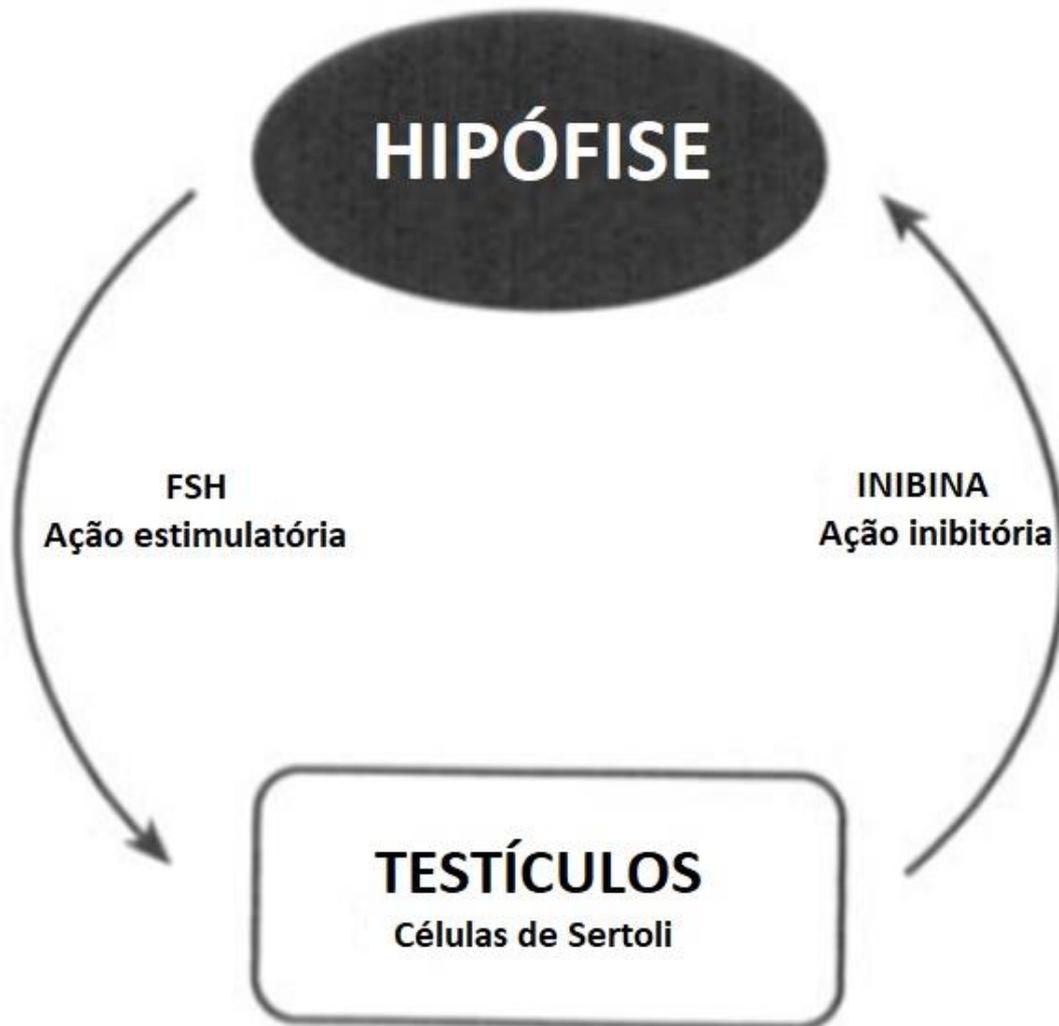
Figura 3. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Testículo (HPT).



GnRh = o hormônio liberador de gonadotrofina. LH = hormônio Luteinizante (LH).
 FSH = hormônio Folículo Estimulante. Sinal de + indica ação estimulatória e sinal de - indica
 ação inibitória (BAGATELL; BREMNER, 1996).

O eixo HPT é regulado por delicado mecanismo de feedback negativo, a testosterona circulante sinaliza para o hipotálamo suprimir frequência e amplitude de liberação de GnRH e também a secreção de LH pelo hipófise. As células de Sertoli presentes no testículo, além de serem responsáveis pela espermatogênese, também sintetizam e secretam hormônio de natureza glicoproteica, a Inibina. A Inibina também promove feedback negativo ao sinalizar para a hipófise suprimir a secreção do hormônio FSH (Figura 4) (GROOME; EVANS, 2000).

Figura 4. Ação do hormônio Inibina.



Regulação dos níveis de FSH através da Inibina. FSH estimula a secreção de Inibina pelas células de Sertoli. Inibina age na Hipófise suprimindo a secreção de FSH. Imagem adaptada de (GROOME; EVANS, 2000).

2.4 Deficiência androgênica.

O hipogonadismo masculino pode ser definido como uma condição onde os testículos são incapazes de sintetizar e secretar níveis normais de testosterona

e/ou produzir espermatozoides de forma adequada (BHASIN; BASARIA, 2011; DANDONA; ROSENBERG, 2010; WU; TAJAR; BEYNON; PYE *et al.*, 2010). Não existem valores absolutamente estabelecidos de Testosterona total sérica que são aceitos para diagnosticar de forma inequívoca o hipogonadismo masculino. A Sociedade de endocrinologia (The Endocrine Society) indica o valor 300 ng/dl (10.4 nmol/l) como um valor adequado para se considerar como limite mínimo para valores normais de Testosterona. A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) sugere 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) sugerem o valor de 230 ng/dl como limite mínimo para Testosterona em homens (WANG; NIESCHLAG; SWERDLOFF; BEHRE *et al.*, 2008). Além disso, é também necessário que estejam presentes sintomas clínicos de deficiência androgênica, como a diminuição da frequência de ereções matinais, disfunção erétil, diminuição da frequência de pensamentos sexuais, apatia, diminuição da vitalidade, fadiga, diminuição da capacidade física, etc. Em se tratando da testosterona sérica em sua forma livre, seus níveis séricos devem estar abaixo de 220 pmol/ml (64 pg/ml) para que seja considerado o diagnóstico de hipogonadismo em homens adultos (WU; TAJAR; BEYNON; PYE *et al.*, 2010).

O hipogonadismo masculino pode ser classificado em hipogonadismo primário e hipogonadismo secundário. O hipogonadismo primário está associado a uma disfunção dos testículos, a qual pode ser originada por trauma, inflamação, doenças genéticas (síndrome de Klinefelter), complicações no desenvolvimento (criptorquidismo) e também por lesões testiculares em decorrência de radioterapia e

quimioterapia. Desta forma, no hipogonadismo primário, os hormônios luteinizante e folículo estimulante encontram-se elevados (hipogonadismo hipergonadotrópico) e sinalizando fortemente para que as células de Leydig sintetizem e secretem testosterona, contudo, nesse tipo de hipogonadismo, os testículos são incapazes de sintetizar e secretar o hormônio testosterona em níveis fisiológicos. Por outro lado, no hipogonadismo secundário, não existe comprometimento dos testículos, e os baixos níveis de testosterona é resultado de desordens em nível do hipotálamo e/ou hipófise. Nesse caso, GnRH, LH e FSH estão com níveis abaixo dos níveis fisiológicos e/ou em desequilíbrio (hipogonadismo hipogonadotrópico). Portanto, no hipogonadismo secundário o eixo hipotálamo-pituitária-testículo encontra-se desregulado, e essa é a causa dos baixos níveis de testosterona. Essa condição pode ocorrer e estar associada a muitas situações: envelhecimento, distúrbios alimentares, abuso de álcool, opiáceos e maconha, tratamento com glicocorticoides, AIDS, câncer, distúrbios de desenvolvimento, síndromes genéticas e também pelo uso de esteroides anabólicos androgênicos (BHASIN; BASARIA, 2011; BHASIN; CUNNINGHAM; HAYES; MATSUMOTO *et al.*, 2010; HARMAN; METTER; TOBIN; PEARSON *et al.*, 2001; KALYANI; GAVINI; DOBS, 2007; PETAK; NANKIN; SPARK; SWERDLOFF *et al.*, 2002; SEFTEL, 2006; WU; TAJAR; BEYNON; PYE *et al.*, 2010).

Diversas condições de saúde podem estar associadas ao hipogonadismo. Dentre essas condições, podemos citar: diabetes tipo 2, câncer, AIDS, cirrose hepática, insuficiência renal, hipertireoidismo, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, desnutrição, anorexia, obesidade mórbida, hemocromatose, anemia falciforme, paraplegia, miotomia distrófica e depressão. Além disso, diversos medicamentos e agentes externos estão relacionados com importante diminuição dos níveis circulantes

de Testosterona. Corticosteroides, cetoconazol, etanol, aminoglutetimida, Espironolactona e agentes citotóxicos impactam negativamente a síntese de Testosterona pelas células de Leydig. Anticonvulsivantes e indutores de enzimas hepáticas microssomais aumentam o metabolismo da Testosterona, ao passo que hormônios agonistas de gonadotrofinas, EAAs, estrógenos, drogas psicotrópicas, supressores imunológicos, etanol e corticosteroides tem efeito supressor sobre o LH e FSH (HAMEED; BROTHWOOD; BOULOUX, 2003; KALYANI; GAVINI; DOBS, 2007).

Tabela 2. Possíveis causas para o hipogonadismo masculino.

<u>HIPOGONADISMO PRIMÁRIO</u>	<u>HIPOGONADISMO SECUNDÁRIO</u>	<u>HIPOGONADISMO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO</u>
Anorquidismo congênito	Síndrome de Kallmann	Abuso de álcool
Criptorquidia	Síndrome de Prader-Willi	Envelhecimento
Orquite por caxumba	Tumores Hipofisários, granulomas, abscessos	Infecções crônicas (HIV)
Síndrome de Klinefelter	Hiperprolactinemia	Hemocromatose
Defeitos em enzimas e em receptores de andrógenos	Trauma craniano	Doença sistêmica (insuficiência hepática, uremia, doença falciforme)
Síndrome das células de Sertoli	Radioterapia	
Radioterapia	Medicamentos (EAAs)	
Quimioterapia		
Trauma testicular		
Síndromes autoimunes (distúrbio anti-células de Leydig)		

Adaptado de (ARVER; LEHTIHET, 2009; HAMEED; BROTHWOOD; BOULOUX, 2003; PETAK; NANKIN; SPARK; SWERDLOFF *et al.*, 2002; SEFTEL, 2006).

Infelizmente, como via de regra, a literatura médica propõe a terapia de reposição de testosterona como única opção de tratamento para o hipogonadismo. Sendo assim, os protocolos existentes visam o reestabelecimento de níveis considerados ideais de Testosterona (300–1000 ng/dl) através da administração exógena de andrógenos. Nesse sentido, a indústria farmacêutica fornece muitas

opções de preparações e de vias de administração (DANDONA; ROSENBERG, 2010; PETAK; NANKIN; SPARK; SWERDLOFF *et al.*, 2002)

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Investigar, pesquisar e revisar trabalhos científicos que abordem o hipogonadismo induzido por esteroides anabólicos androgênicos (ASIH) e trazer informações técnico científicas que contribuam para um melhor entendimento, prevenção e tratamento desse problema de saúde.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar as possíveis causas (Etiologia) do hipogonadismo.
- Descrever a fisiopatologia do hipogonadismo.
- Examinar a prevalência do hipogonadismo induzido por EAAs (ASIH).
- Verificar se o hipogonadismo induzido por EAAs (ASIH) é uma condição permanente ou reversível.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

O presente estudo apresenta uma revisão sistemática e sendo assim, foi primeiramente registrado na plataforma PROSPERO (Prospective Register of Systematic Reviews Database), a principal base de dados internacional que avalia e chancela a adequação da metodologia utilizada e a relevância de revisões sistemáticas e metanálises. O número de identificação (ID number) do presente trabalho na plataforma PROSPERO é CRD4202018763.

O design e a metodologia desta revisão seguiram rigorosamente as diretrizes do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis protocols), o qual é referência internacional para revisões sistemáticas (SHAMSEER; MOHER; CLARKE; GHERSI *et al.*, 2015).

4.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca por trabalhos científicos foi realizada entre os meses de Julho e Setembro de 2020 e utilizou-se das bases de dados: PubMed, ClinicalTrials.gov, PMC, MedLine, OpenGrey Repository, American Chemical Society Publications, ScienceDirect, Web Of Science, Lilacs, EU Clinical Trials, SCOPUS, WHO International Trials Registry e Google Scholar. As buscas foram realizadas usando os termos (palavras-chave): “hypogonadism”, “anabolic, steroid”, “hypothalamic-pituitary-gonadal axis”, “abuse” e “bodybuilder”. Foram utilizadas múltiplas combinações com

esses termos (tabela 3) e, com o intuito de obter o maior número de resultados possível, não foi aplicado qualquer filtro referente a idioma, design ou data de publicação. Em um momento posterior, após a leitura dos artigos selecionados, entre as referências dos mesmos, foram encontrados 3 artigos extremamente relevantes que se enquadravam dentro dos critérios de elegibilidade, os quais foram incluídos na lista final de artigos selecionados (figura 5). Todos os dados foram compilados no software Microsoft Excel 2016 e posteriormente no software ENDNOTE X7.

Figura 5. Fluxograma de Pesquisa e Resultados. PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis protocols (SHAMSEER; MOHER; CLARKE; GHERSI *et al.*, 2015).

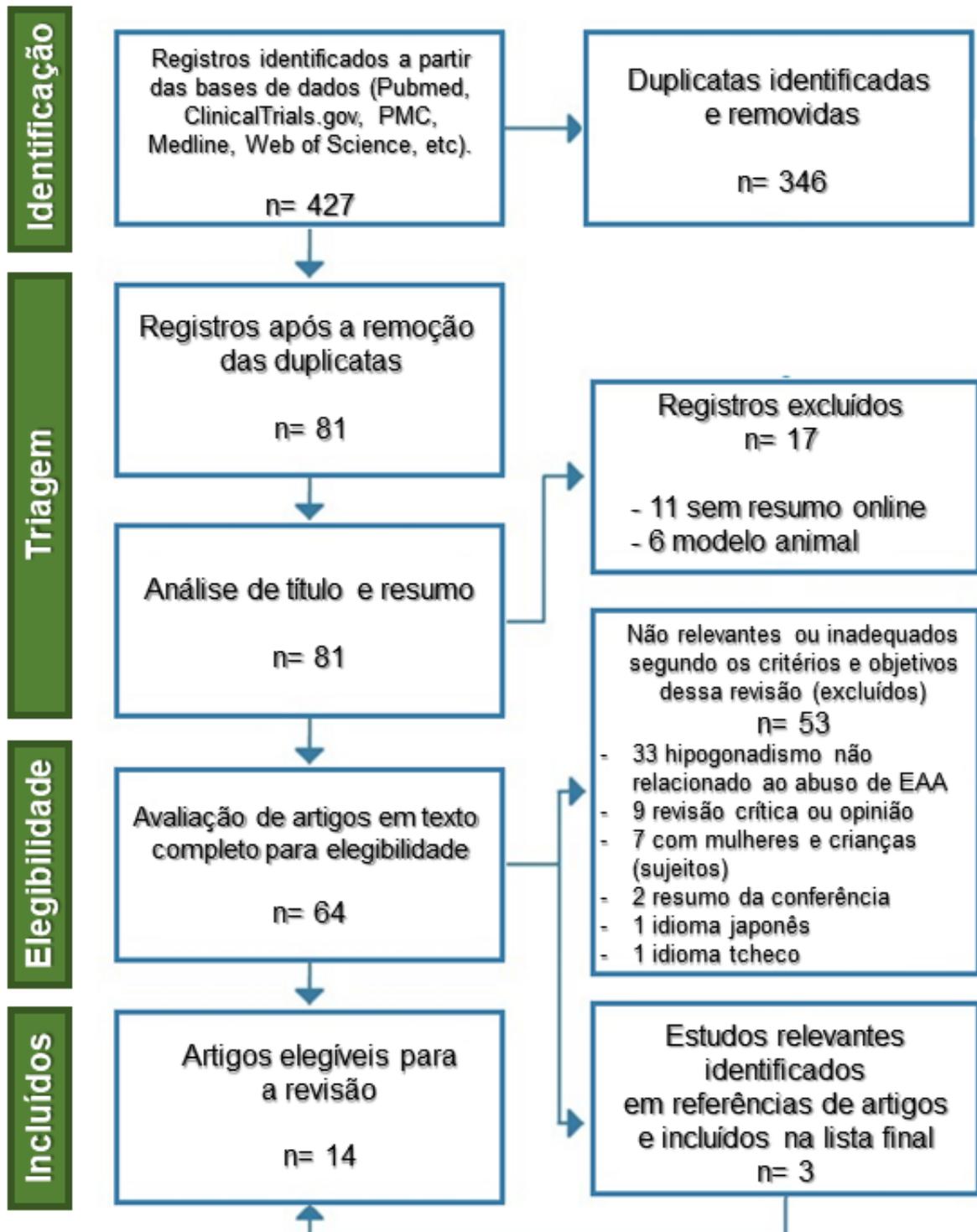


Tabela 3. Databases e sites pesquisados (incluindo, termos, palavras-chave e condições de busca). Pesquisa realizada entre Julho e Setembro de 2020.

	<u>Database ou Website</u>	<u>Termos e condições da pesquisa</u>	<u>Resultados</u>
1	PubMed	(hypogonadism[Title]) AND steroid[Title], (hypogonadism[Title]) AND anabolic[Title], (hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND anabolic[Title], hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND steroid[Title], hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND hypogonadism[Title]	59
2	ClinicalTrials.gov	Condition: Hypogonadism, Male Title / Acronism: anabolic or steroids or androgenic or abuse or bodybuilder	2
3	PMC	Included in PubMed Search	-
4	MedLine	Included in PubMed Search	-
5	OpenGrey Repository	Hypogonadism	14
6	American Chemical Society Publications	Title: Hypogonadism	0
7	ScienceDirect	Terms: Hypogonadism Title, abstract, keywords: Hypogonadism or Hypogonadism and AAS or Hypogonadism and Anabolic or Hypogonadism and hypothalamic-pituitary-gonadal axis Filters: Research articles, Case Reports	119

8	Web Of Science	(hypogonadism[Title]) AND steroid[Title], (hypogonadism[Title]) AND anabolic[Title], (hypothalamic-pituitary- gonadal axis[Title]) AND anabolic[Title], hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND steroid[Title], hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND hypogonadism[Title]	88
9	Lilacs	Included in PubMed Search	-
10	EU Clinical Trials	hypogonadism AND steroid hypogonadism AND anabolic hypogonadism AND androgenic hypogonadism AND hypothalamic- pituitary-gonadal axis	0
11	SCOPUS	(hypogonadism[Title]) AND steroid[Title], (hypogonadism[Title]) AND anabolic[Title], (hypothalamic-pituitary- gonadal axis[Title]) AND anabolic[Title], hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND steroid[Title], hypothalamic-pituitary-gonadal axis[Title]) AND hypogonadism[Title]	73
12	WHO International Trials Registry	Condition: Hypogonadism Title: anabolic or steroids or androgenic or abuse or bodybuilder	0
13	Google Scholar	allintitle: hypogonadism anabolic, allintitle: hypogonadism steroid, allintitle: hypothalamic-pituitary-gonadal axis hypogonadism, allintitle: hypothalamic- pituitary-gonadal axis anabolic, allintitle: hypothalamic-pituitary-gonadal axis steroid (Excluded patents and citations)	72

4.2 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Entre os resultados encontrados a partir da inserção das palavras-chave, termos e condições de busca (tabela 3), foram considerados elegíveis para a presente revisão apenas artigos de estudo de caso (case report), ensaio clínico (clinical trials) e estudos de coorte (cohort studies) e trabalhos onde os casos de ASIH puderam ser claramente identificados e individualizados. Foram selecionados também apenas trabalhos onde os sujeitos eram do sexo masculino, com histórico de uso de esteroides anabólicos androgênicos e que apresentassem ou relatassem sintomas clínicos e/ou exames laboratoriais compatíveis com o diagnóstico de hipogonadismo. Foram incluídos homens em todas as idades e todos os tratamentos e desfechos foram considerados para essa revisão. Foram excluídos todos os estudos onde o hipogonadismo não estava claramente relacionado ao uso de EAAs ou onde os pacientes apresentavam qualquer outra condição que pudesse ser a causa do hipogonadismo. A tabela 4 e o fluxograma do PRISMA (figura 5) evidenciam mais detalhes sobre os critérios de seleção dos estudos, assim como sobre os estudos incluídos e excluídos.

Tabela 4. Critérios de seleção de estudos.

<u>ESTUDOS INCLUÍDOS</u>	<u>CRITÉRIO</u>	<u>RAZÃO</u>
POPULAÇÃO	Homens com hipogonadismo.	Sujeitos investigados.
EXPOSIÇÃO	Abuso de EAAs.	O objetivo do estudo é investigar homens com hipogonadismo causado por uso de EAAs.
DESFECHO	Todos.	A presente revisão tem como objetivo investigar se o hipogonadismo induzido por abuso de EAAs é uma condição reversível. Todos os desfechos de pacientes nessas condições são relevantes.
DESIGN DO ESTUDO	Ensaio clínico, relato de caso e estudos de Coorte,	Restringir a busca a estudos originais que descrevam casos de homens com hipogonadismo causado por uso de EAAs, eventuais tratamentos e desfechos.
OUTROS CRITÉRIOS	Estudos em qualquer data e qualquer idioma.	Conseguir investigar o maior número de casos possível.
<u>ESTUDOS EXCLUÍDOS</u>	<u>CRITÉRIO</u>	<u>RAZÃO</u>
POPULAÇÃO	Estudos realizados com mulheres, crianças e	Mulheres, crianças e animais não constituem objeto de

	em modelo animal. Estudos com homens onde o hipogonadismo pode ter outra origem além do uso de EAAs.	investigação da presente revisão. Homens com hipogonadismo causado por outras causas além do uso de EAAs representariam um viés relevante e prejudicial ao estudo.
EXPOSIÇÃO	Presença de outras drogas, tratamento ou doenças que possam causar o hipogonadismo.	Evitar um viés prejudicial ao estudo.
DESFECHO	N/A	N/A
DESIGN DO ESTUDO	Revisões, trabalhos de congresso, comentários e cartas resposta publicadas.	Modelos de trabalhos que não apresentam dados originais e/ou dados completos a serem analisados.
OUTROS CRITÉRIOS	Incapacidade de traduzir os estudos.	Incapacidade de compreender os estudos.

4.3 APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS

Dois pesquisadores, (JOV e DVP), de forma independente entre si, leram e revisaram o título e o resumo de todos os artigos para consideração e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão considerados para essa revisão. Após a remoção de 346 resultados identificados como duplicatas, 11 resultados sem resumo online e 6

trabalhos que utilizaram modelos animais, restaram 64 resultados para leitura completa dos artigos.

Posteriormente, os mesmos dois pesquisadores (JOV e DVP) também leram a íntegra dos 64 artigos selecionados para garantir que se adequavam aos critérios pré-estabelecidos. Desses 64 resultados, 53 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos e 3 estudos relevantes que se enquadravam nos critérios de elegibilidade identificados entre as referências foram adicionados a lista final de estudos elegíveis (figura 5)

Todos os critérios de seleção e exclusão dos estudos foram elaborados seguindo as diretrizes e protocolos estabelecidos e recomendados pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) (SHAMSEER; MOHER; CLARKE; GHERSI *et al.*, 2015).

4. VIÉS DOS ESTUDOS

Com o objetivo de evitar ou ao menos minimizar a incidência de eventual viés na seleção final dos artigos, foram cuidadosamente analisados e excluídos todos os estudos onde os sujeitos possuíam qualquer outra doença ou condição que pudesse causar o hipogonadismo. Nesse sentido, também foram excluídos da seleção final, todos os estudos onde o hipogonadismo não estava claramente caracterizado ou onde o hipogonadismo tinha outra origem além do abuso de esteroides anabólicos androgênicos.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Considerando todas as bases de dados e os termos e condições de pesquisa inseridos nas mesmas, foram encontrados um total de 427 resultados (tabela 3 e figura 4). Dentre esses 427 resultados, 346 foram identificados como duplicatas (artigos que retornaram como resultado em diferentes bases de dados). Após a exclusão desses resultados duplicados, restaram 81 artigos para leitura e análise detalhada.

Foi realizada ampla pesquisa na internet com o intuito de encontrar os resumos (abstracts) e textos completos desses 81 artigos. Foi constatado que 11 desses 81 artigos não possuíam resumo ou texto completo disponível na internet, e também, após leitura minuciosa, foi constatado que 6 desses 81 artigos usaram metodologias em modelo animal. Sendo assim, entre esses 81 artigos, 17 foram excluídos. 6 por utilizarem modelo animal e 11 pela ausência de resumo ou texto completo disponível na internet.

Dessa forma, 64 artigos restaram para leitura completa e minuciosa. Após a completa leitura e análise desses 64 artigos, e tendo em consideração os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (tabela 4), 53 artigos foram excluídos da lista final de artigos selecionados para a presente revisão. Desses 53 artigos excluídos, 33 o foram, depois de identificado que o hipogonadismo descrito no estudo não estava diretamente ou claramente relacionado ao uso de esteroides anabólicos androgênicos. Em outros 7 desses artigos excluídos, os sujeitos estudados eram

mulheres ou crianças, 9 artigos foram excluídos por se tratar de artigo de opinião ou revisão crítica, mais 2 resultados foram excluídos por se tratar de simples resumos apresentados em congressos e mais 2 foram excluídos por estarem escritos em idiomas onde a tradução não foi possível (japonês e tcheco). Por outro lado, foram identificados e incluídos na lista final de artigos, entre as referências desses 64 resultados, 3 estudos que abordavam o tema dessa revisão e que se encaixavam perfeitamente nos critérios de inclusão e exclusão.

Sendo assim, ao final de todo o processo de pesquisa e seleção e considerando estritamente os critérios de inclusão e exclusão e as diretrizes do protocolo PRSIMA, restaram 14 estudos qualificados para a lista final de artigos selecionados para esta revisão (figura 5).

A tabela 5 apresenta um resumo detalhado dos 14 estudos selecionados para esta revisão. Foram selecionados e analisados estudos com origem no Brasil (1 artigo), Eslovênia (1 artigo), Malásia (1 artigo), Reino Unido (4 artigos), Estados Unidos da América (4 artigos), Finlândia (1 artigo), Itália (1 artigo) e Suécia (1 artigo). Os sujeitos descritos nos estudos possuíam entre 17 e 57 anos de idade com uma grande variedade de condições (tempo de uso, tipo de drogas, dose utilizada, etc) de uso de esteroides anabólicos androgênicos. O hipogonadismo estava bem caracterizado por sintoma clínicos (baixa libido, disfunção erétil, etc) e/ou análise endócrina laboratorial (LH, FSH, testosterona, etc) e/ou constatação de atrofia testicular. Todos os tipos de intervenção e desfecho foram analisados e desta forma foi determinado, para cada estudo, se o quadro de hipogonadismo foi reversível ou não.

Tabela 5. Resumo dos estudos elegíveis.

<u>Autor e data</u>	<u>País de origem</u>	<u>Design do estudo</u>	<u>Sujeito</u>	<u>Abuso de EAAs</u>	<u>Caracterização do hipogonadismo</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Desfecho</u>	<u>O hipogonadismo foi reversível?</u>
(VILAR NETO, J. O.; DA SILVA, C. A.; LIMA, A. B.; CAMINHA, J. S. R. <i>et al.</i> , 2018)	Brasil	Relato de de caso.	Jovem com 20 anos de idade e iniciando nas competições de fisiculturismo.	Durateston 250mg e De canoato de Nandrolona 100mg durante 4 semanas + Durateston 500mg, De canoato de Nandrolona 200mg e Oximetalona (100mg/day) por 4 semanas.	FSH = 1,47 mUI/ml, LH = 0,1 mUI/ml e Testosreona Total = 1,47 ng/ml.	Nenhuma	61 dias após a retirada dos EAAs e sem qualquer intervenção medicamentosa, o eixo HPT apresentou uma recuperação parcial. FSH = 2,1 mUI/ml, LH = 1,8 mUI/ml e Testosreona Total = 3,5 ng/ml. O paciente não apresentava qualquer sintoma clínico de deficiência androgênica.	Sim. Após 61 dias.
(ALIBEGOVI C, 2018)	Eslovênia	Relato de caso.	de Treinador de Karatê com 57 anos de idade.	Concentração urinária de metabólitos de EAAs. Metandienona - 2500 (ng/mL), Nandrolona - 2200 (ng/mL), Mesterolone - 16,000 (ng/mL),	Os níveis de Testosterona total na urina eram de 81.2 nmol/L e 109.8 nmol/L no soro. Atrofia Testicular.	N/R	O sujeito apresentava comportamento e sinais de extrema agressividade O sujeito cometeu	N/R

Dehydrochloromethyltestost
erona - 230 (ng/mL).

Peso dos
testículos: Direito=
6,85g. Esquerdo
=6.66 g.

suicídio após
assinar assassinar
sua esposa.

Dimensões dos
testículos:
Direito =3.2x2.7cm
Esquedo:
=3.0x2.9cm

**(BOREGOW
DA; JOELS;
STEPHENS;
PRICE,
2011)**

Reino
Unido

Relato
caso.

de Fisiculturista de
40 anos de
idade.

Mais de 10 anos de uso de
decanoato de nandrolona,
Testosterona e hormônio do
crescimento.

Níveis séricos de
FSH=0.52U/L
LH=0,2U/L e
Testosterona
Total= 1.6nmol/L
após 12 meses de
suspensão do uso
de EAAs.

Nenhuma

30 meses após a
suspensão do uso
de EAAs:

FSH=15U/L
LH=22U/L e
Testosterona Total=
9.6nmol/L.
Contagem de
esperma
=100,000/mL.

Não.

O sujeito
continuou a
apresentar um
hipogonadismo
primário
persistente com
prejuízo da função
testicular e
infertilidade.

Sujeito
apresentando
azoospermia
(0/mL).

Sintomas Clínicos:
atrofia testicular
bilateral,
diminuição da libido
e disfunção erétil.

Sintomas Clínicos:)
mesmo após 30
meses, o sujeito
ainda apresentava
atrofia testicular a
precisava usar
inibidores de 5-
fosfodiasterase para
garantir uma
adequada função
sexual.

(COWARD; RAJANAHALLY; KOVAC; SMITH <i>et al.</i>, 2013b)	EUA	Estudo de Coorte retrospectivo e prospectivo.	Coorte retrospectivo: 42 usuários de EAAs com hipogonadismo profundo. Coorte prospectivo: 80 homens, usuários de EAAs, com idade de 40.4±8.4 e média de idade da primeira exposição a EAAs de 25.6±7.6 anos.	Coorte retrospectivo: Uso de EAAs não detalhado. Coorte prospectivo: Os 3 EAAs mais citados foram: Decanoato de nandrolona por 14 meses (60 pacientes), Estanozolol por 9,5 meses (45 pacientes) e methandrostenolona por 10,7 meses (39 pacientes)	Coorte retrospectivo: Testosterona total em 50 ng/dl ou menos. Coorte prospectivo: Sintomas Clínicos: atrofia testicular, acne, comportamento agressivo, baixa contagem de esperma e infertilidade.	Coorte retrospectivo: Não descrito. Coorte prospectivo: Pacientes tratados com Terapia de reposição de testosterona (TRT)	Desfecho desconhecido.	N/R
(GILL, 1998a)	UK	Relato de caso.	Jovem com 17 anos de idade e iniciando nas competições de fisiculturismo	Nandrolona, Sustanon, Stanazolol e Danazol. Drogas administradas por um período mínimo de 6 meses. Doses não detalhadas.	Sujeito apresentava ginecomastia de leve a moderada, diminuição dos pelos corporais, atrofia testicular, impotência sexual, espermatogênese comprometida e os níveis séricos de testosterona estavam em 0,8	Inicialmente, foi mantido o uso do Sustanon na dose de 250 mg a cada duas semanas por 15 meses. Logo após o uso do Sustanon, os níveis de	Os níveis séricos de Testosterona e a função sexual retornaram ao normal após os 3 meses de terapia com HCG.	Sim, após 30 meses de acompanhamento médico e sem usar qualquer tipo de medicação, o sujeito apresentava níveis normais de gonadotrofinas e não apresentava qualquer sintoma associado a

					nmol/l. Níveis de FSH e LH se encontravam indetectáveis.	de testosterona caíram de 14 para 8,5 nmol/l. Foi então iniciada a administração semanal de injeções de HCG na dose de 10000 UI por semana no primeiro mês, 5000 UI no segundo mês e finalizando com doses 2500 UI no terceiro e último mês de tratamento.	deficiência androgênica.	
(MARTIKAI NEN; ALEN; RAHKILA; VIHKO, 1986)	Finlândia	Estudo Transversal	Seis atletas de potência com média de idade de 30 anos.	Testosterona, Methandienona, Nandrolona e Stanozolol. Drogas utilizadas por cerca de 3 meses e descontinuadas 3 semanas antes da intervenção realizada pelo estudo. Doses e esquema de administração não detalhados.	3 semanas após a interrupção da administração dos EAAs os níveis de pregnolona eram de $(0,48 \pm 0,07 \text{ ng/ml})$, DHEA $(6,52 \pm 1,41 \text{ ng/ml})$, Progesteronea $(0,07 \pm 0,01 \text{ ng/ml})$, Testosterona $(0,85$	Dose única de HCG na dose de 50 UI/kg administrada 3 semanas após a interrupção da administração dos EAAs.	3 dias após a administração do HCG, os níveis de testosterone dobraram em comparação aos valores previamente avaliados.	Inconclusivo. Os níveis de LH, FSH e Testosterona não foram avaliados após um período adequado para assegurar o reequilíbrio do eixo HPT e a recuperação da

						± 0,12 ng/ml), Estradiol (0,02 ± 0,003 ng/ml), FSH (1,1 ± 0,03 mUI/ml), e LH (2,6 ± 0,3 mUI/ml).				função androgênica.
(PIROLA; CAPPELLI; DELBARBA ; SCALVINI et al., 2010)	Italia	Relato de caso.	de Fisiculturista amador com 34 anos de idade.	Entre 1995 e 2005: Nandrolona (25mg/dia), Stanazolol (25mg/dia), 8 semanas; Mesterolone (50mg/dia) por 15 dias; Citrato de Clomifeno (50mg/dia) por 1 semana; HCG (2000 UI) 3 vezes por semana. Entre 2005 até Agosto de 2008: Ciclando Nandrolona e stanazolol + boldenona (50mg/dia) por 3 semanas.	Atrofia testicular bilateral, perda da libido, FSH (1mUI/ml), LH (<0,5mUI/ml), estradiol (<10pg/ml) e testosterona (0,3ng/ml).	Dose única de Triptorrelina (100µg).	Dez dias após a administração da triptorrelina, os níveis de Testosterona subiram para 7,0ng/ml.	Um mês mais tarde, os níveis de Testosterona estavam em níveis fisiológicos normais e o sujeito não relatava a ocorrência de qualquer sintoma relacionado ao hipogonadismo.	Sim.	
(JAROW; LIPSHULTZ, 1990)	EUA	Relato de caso	de Caso 1: Fisiculturista competitivo de 35 anos de idade.	Caso 1: Cipionato de Testosterona (200mg/semana), decanoato de nandrolona (200mg/semana) e methandrostenolone	Caso 1: Azoospermia, níveis séricos de LH e FSH indetectáveis, baixos níveis de	Caso 1: Administração intramuscular de HCG. Dose e tempo de uso não	Caso 1: Normalização do espermograma (3 milhões de espermatozoides/ml) com mobilidade	Caso 1: do (3 milhões de espermatozoides/ml) com e	Caso1: Apesar da reversão da azoospermia e mesmo 1 ano	Não. da da infertilidade, ano

Caso 2: Ex-Atleta de levantamento de peso de 39 anos de idade.	(30mg/dia). Drogas administradas por cerca de 4 anos e descontinuadas 5 semanas antes do início do estudo.	Testosterona (10nmol/L). Teste de estimulação de GnRH revelou uma resposta bastante comprometida por parte da hipófise mesmo 1 ano após o término do uso de EAAs	especificados. Caso2: Case 2: Nenhum tratamento foi administrado.	morfologia normais. 9 meses após o tratamento, o sujeito também teve êxito em engravidar sua esposa. Caso2: não relatado.	após a retirada dos EAAs, e após tratamento com HCG, o teste de estimulação de GnRH revelou uma resposta bastante comprometida por parte da hipófise
	Caso 2: Cipionato de Testosterona (200mg/semana), Oxandrolona (2 tabletes por dia) e methandrostenolone (20mg/dia). Drogas descontinuadas cerca de 2 anos e meio antes do início do estudo	Caso 2: Baixos níveis séricos de Testosterona (6nmol/L) associado a níveis séricos normais de LH, FSH e prolactina. Contagem de esperma dentro dos padrões, com mobilidade e morfologia também normais. Histórico de 2 anos de diminuição da libido.			Caso 2: Não. O teste de estimulação de GnRH revelou uma resposta bastante comprometida por parte da hipófise mesmo 3 anos após o término do uso de EAAs.

(COXON, 2016)

Reino Unido

Relato de caso.

de Homem de 38 anos de idade.

O sujeito relatou que usou EAAs em altas doses por cerca de 7 a 8 anos e encontrava-se a 3 anos sem

Disfunção erétil, baixos níveis séricos de Testosterona Total

Citrato de Clomifeno (50mg/dia) administrado

Os níveis de Testosterona total e Testosterona livre ainda encontravam-

Não.

				usar EAAs.	(7nmol/L), Testosterona livre (80pmol/L) e LH (1,5UI/L). Diminuição moderada da contagem de espermatozoides.	em dias alternados por 3 meses.	se abaixo do normal após os 3 meses de tratamento.	
(KANAYAMA; HUDSON; DELUCA; ISAACS et al., 2015)	EUA	Estudo Transversal Naturalístico	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).	Pelo menos 2 anos de uso de EAAs.	Usuários de EAAs: Testosterona total (319ng/dL), Testosterona livre (107pg/mL), FSH 4,7mIU/mL, LH 3,9mIU/mL. Sujeitos também apresentavam menor volumes testicular e menor pontuação nos questionários de desejo sexual.	Não.	Não relatado.	Não.
					Não usuários de EAAs: Testosterona total (3449ng/dL), Testosterona livre (132pg/mL), FSH 5,2mIU/mL, LH 3,6mIU/mL.			

(FLANAGAN; LEHTIHET, 2015)	Suécia	Ensaio Clínico Randomizado.	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 pelo menos 7 meses).	Insulina, GH, IGF-1, hormônio da tireoide, testosterona, nandrolona, methandienone e stanozolol. A dose média de testosterona administrada era de 2.000 mg por semana.	O hipogonadismo foi diagnosticado a partir de exames laboratoriais. No grupo FAU, os níveis séricos de testosterona encontravam-se abaixo de 10nmol/L.	Nenhum	Após o teste de estimulação de GnRH, os níveis de LH eram similares entre os grupos FAU e IHH. Os homens do grupo FAU apresentavam níveis LH inferiores aqueles 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) aumentou 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.	Não.
-----------------------------------	--------	-----------------------------	---	--	--	--------	--	------

(GAZVANI; BUCKETT; LUCKAS; AIRD et al., 1997)	Reino Unido	Relato de caso.	de	<p>Caso 1: Fisiculturista amador de 31 anos de idade.</p> <p>Caso 2: Homem de 33 anos e Fisiculturista recreativo.</p> <p>Caso 3: Fisiculturista de 27 anos.</p> <p>Caso 4: Fisiculturista de 28 anos.</p>	<p>Caso 1: Relato de uso de EAAs nos últimos 5 anos.</p> <p>Caso 2: Usando EAAs. Sem mais detalhes.</p> <p>Caso 3: Histórico de abuso de EAAs.</p> <p>Caso 4: Mais de 4 anos de abuso de EAAs.</p>	<p>Caso 1: Histórico de 6 anos de infertilidade associada a azoospermia. Atrofia testicular, FSH= 0.6 U/l, LH= 2.8 U/l, e Testosterona= 3.7nmol/l.</p> <p>Caso 2: Azoospermia associada a infertilidade e atrofia testicular. Após 6 meses da abstinência de EAAs, FSH = 1.9 U/l, LH = 4.3 U/l, e Testosterona= 1.3 nmol/l.</p> <p>Caso 3: Histórico de 3 anos de azoospermia e infertilidade sem sinais e sintomas de hipogonadismo.</p> <p>Caso 4: Histórico de 1 ano de azoospermia, infertilidade e</p>	<p>Caso 1: Não.</p> <p>Caso 2: Não.</p> <p>Caso 3: Não.</p> <p>Caso 4: Não.</p>	<p>Caso 1: 18 meses após o término do uso de EAAs, o sujeito apresentou considerável melhora no espermograma e FSH= 2.6 U/l, LH 5.1 U/l, e testosterona= 6.6 nmol/l. 20 meses após o término do uso de EAAs, o sujeito teve êxito em engravidar sua esposa.</p> <p>Caso 2: 8 meses após interromper o uso de EAAs, o sujeito apresentou considerável melhora no espermograma e FSH= 2,3 U/l, LH 3,71 U/l, e testosterona= 11,2 nmol/l.</p> <p>Caso 3: 20 meses após o término do uso de EAAs, o sujeito apresentou considerável melhora no</p>	<p>Caso 1: Apesar da reversibilidade da azoospermia e infertilidade, os níveis séricos de testosterona permaneceram abaixo do normal</p> <p>Caso 2: Sim.</p> <p>Caso 3: Inconclusivo. A azoospermia e a infertilidade foram revertidos.</p> <p>Caso 4: Apesar da reversibilidade da azoospermia e infertilidade o sujeito permaneceu com o eixo HPT desregulado.</p>
--	-------------	-----------------	----	--	--	---	---	--	--

atrofia testicular.
FSH =0.7 U/l, LH =
1.2 U/l e
Testosterona = 4.2
nmol/l.

espermograma e 4
meses mais tarde, o
sujeito conseguiu
engravidar sua
esposa.

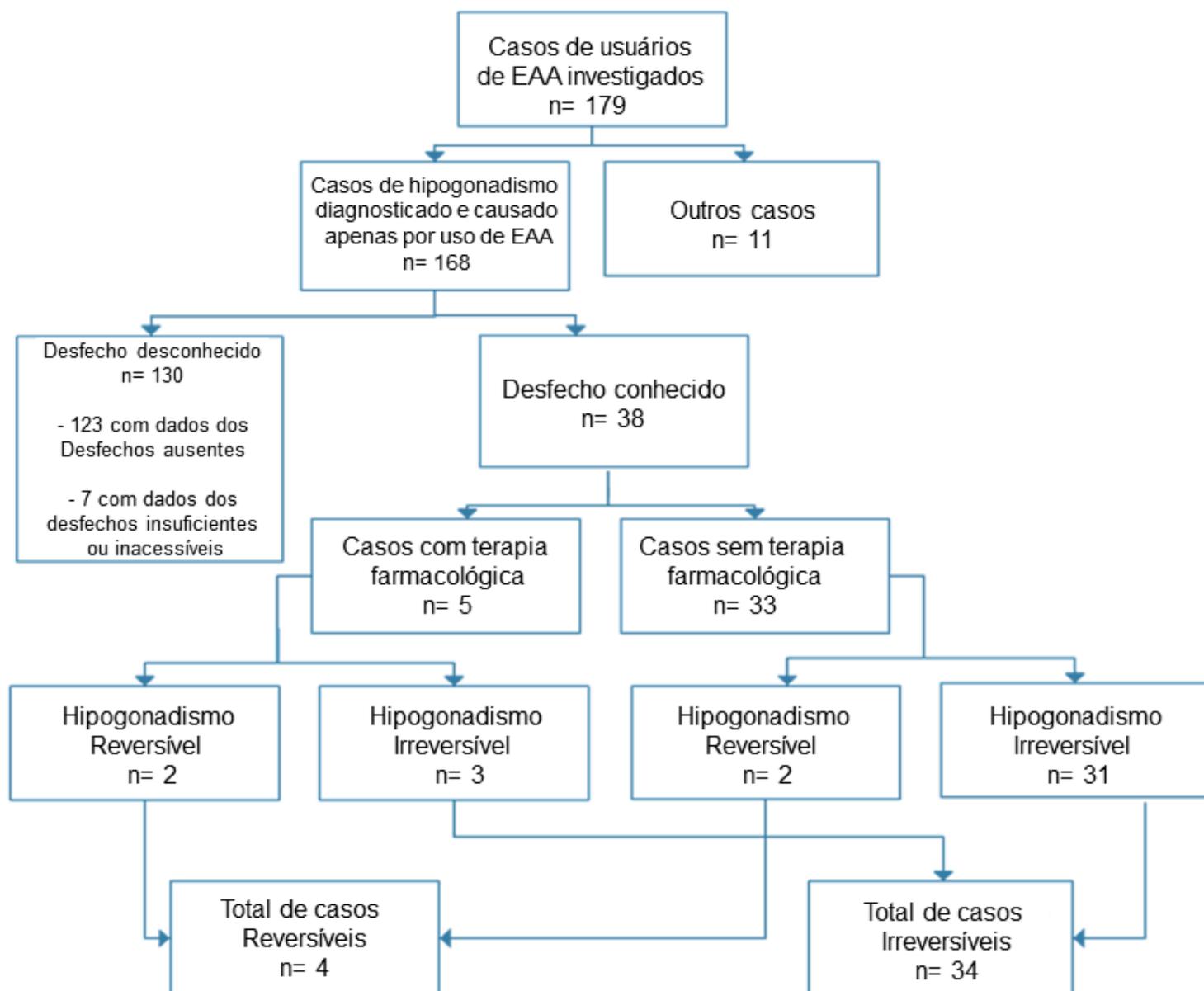
Caso 4: 6 meses
após o término do
uso de EAAs, o
sujeito apresentou
considerável
melhora no
espermograma e
FSH= 0,9 U/l, LH 1,5
U/l, e testosterona=
11.2 nmol/l. 9 meses
após o término do
uso de EAAs, o
sujeito conseguiu
engravidar sua
esposa.

(MENON, 2003)	Malária	Relato de caso.	de Fisiculturista Amador de 37 anos de idade com diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico (secundário).	10 anos de uso abusivo de EAAs. Cipionato de Testosterona, methandrostenolone, oxandrolona, decanoato de nandrolona, oximetolona e enantato de methenolone.	Sujeito apresentando atrofia testicular, disfunção erétil, azoospermia e infertilidade. FSH=0.5 U/L, LH= 0.9 U/L, e testosterone= 7 nmol/L.	Uso de injeções intramusculares, 3 vezes por semana de HCG (10.000 UI) associado a injeções diárias de HMG (75 UI) por 3 meses.	Após 1 mês de tratamento, o sujeito apresentou significativa melhora em seu espermograma. FSH= 5 U/L, LH= 8 U/L, testosterona= 21 nmol/L). Após 2 meses de tratamento, o sujeito	Inconclusivo: Apesar da reversibilidade da azoospermia e infertilidade, os níveis séricos das gonadotrofinas não foram avaliados e a atrofia testicular ainda se manteve mesmo após 2
----------------------	---------	-----------------	---	---	---	---	--	---

							recuperou sua função erétil. Não ocorreu qualquer melhora no volume testicular. 10 meses após o início do tratamento, o sujeito foi capaz de engravidar sua mulher.	meses de tratamento.
(TUREK; WILLIAMS; GILBAUGH; LIPSHULTZ, 1995)	EUA	Relato de caso.	de Ex-fisiculturista de 37 anos de idade com histórico de 4 anos de infertilidade, baixos níveis de testosterona e diminuição da libido.	Abuso de EAAs por 5 anos os quais foram suspensos 5 anos antes do início do estudo. O sujeito relatou que ao longo dos 5 anos de abuso de EAAs, usava 2 ou 3 tipo de EAAs ao mesmo tempo em ciclos de 14 a 16 meses seguidos por igual período sem o uso de EAAs. As drogas mais utilizadas foram: Decanoato de nandrolona e stanozolol.	Sujeito apresentava atrofia testicular, azoospermia e infertilidade. Testosterona= 160 ng/dl	Tamoxifeno, 10 mg duas vezes ao dia associado a 3 injeções semanais de HCG (2.00UI) por 4 semanas seguidos por HCG (3.000 UI), 3 vezes por semana, por 3 meses.	Após 1 mês de tratamento, testosterona = 287 ng/dl. 3 meses após o início do tratamento testosterona = 325 ng/dl. O perfil do espermograma melhorou e o sujeito foi capaz de engravidar sua esposa.	Não. Apesar da reversibilidade da azoospermia e infertilidade, o sujeito continuou necessitando fazer uso de testosterona exógena.

Considerando todos os estudos qualificados para a seleção final, essa revisão sistemática identificou e analisou 179 casos de usuários de esteroides anabólicos androgênicos (figura 6). Dentre esses 179 casos, foi constatado que em 168 casos, o hipogonadismo estava claramente diagnosticado e era comprovadamente causado exclusivamente pelo uso de EAAs. No entanto, entre esses 168 casos, apenas em 38 casos o desfecho foi completamente descrito pelos autores. De forma alarmante, apenas em 4 desses 38 casos descritos, o hipogonadismo foi completamente reversível (2 casos de forma natural e em 2 casos foi realizada terapia com medicamentos) com recuperação do eixo HPT (hipotálamo-pituitária-testículo). Nos outros 34 casos, o hipogonadismo se mostrou irreversível, com os sujeitos apresentando desequilíbrio do eixo HPT e/ou sintomas clínicos relacionados a deficiência androgênica (baixa libido, disfunção erétil, etc) ou com necessidade de terapia de reposição hormonal. Sendo assim, apenas em 2 casos o hipogonadismo foi revertido de forma natural sem o uso de terapia farmacológica.

Figura 6. Fluxograma de desfechos dos casos analisados.



DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAAs) são uma classe de drogas sintéticas ou semissintéticas derivadas quimicamente do hormônio de ocorrência natural testosterona. Essas drogas são usadas com sucesso na clínica médica para o tratamento de doenças crônicas degenerativas, na reposição hormonal androgênica, para induzir a puberdade, em situações de trauma, queimaduras, cirurgia, terapia com radiação e também para o tratamento do hipogonadismo (KATZNELSON; FINKELSTEIN; SCHOENFELD; ROSENTHAL *et al.*, 1996; PARDRIDGE, 1986). Por conta de seus efeitos anabólicos, o uso de EAAs é especialmente relevante como terapia coadjuvante em doenças que causam caquexia a severo catabolismo. A efetividade e importância do uso de EAAs em condições extremamente debilitantes como câncer, AIDS, insuficiência hepática e doença pulmonar já está bem estabelecida na literatura médica (BASARIA; WAHLSTROM; DOBS, 2001). Em pacientes com comprometimento da função renal e submetidos a hemodiálise, o uso de EAAs também se mostrou eficiente em promover a síntese de eritropoietina (HENDLER; GOFFINET; ROSS; LONGNECKER *et al.*, 1974).

Em indivíduos do sexo masculino, a síntese e secreção de testosterona é regulada por delicado feedback mediado pelo eixo hipotálamo-pituitária-testículo (eixo HPT). Nesse eixo hormonal, o hipotálamo sintetiza e secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o GnRH estimula a região anterior da glândula pituitária (hipófise) a sintetizar e secretar o hormônio luteinizante (LH) e também o hormônio

folículo estimulante (FSH). O LH e o FSH, por sua vez, agem diretamente no testículo, o LH estimula a síntese e secreção do hormônio testosterona nas células de Leydig enquanto que o FSH tem ação nas células de Sertoli, promovendo a espermatogênese e a síntese e secreção do hormônio inibina, o qual promove efeito de feedback negativo na hipófise inibindo a síntese de FSH. Da mesma forma, hormônios androgênicos circulantes no sangue promovem feedback negativo sobre a síntese e secreção de GnRH no hipotálamo e LH na hipófise (WU, 1992).

Do ponto de vista clínico, em homens, o hipogonadismo pode ser descrito como uma condição onde os testículos são incapazes de sintetizar e secretar níveis normais de testosterona. (BHASIN; BASARIA, 2011; WU; TAJAR; BEYNON; PYE *et al.*, 2010). Quando essa condição tem sua origem atribuída a uma falha testicular é chamado de hipogonadismo primário ou hipergonadotrópico. O hipogonadismo secundário ou hipogonadotrópico é caracterizado em casos onde os testículos do paciente são saudáveis e plenamente funcionais e os baixos níveis de testosterona estão relacionados a um desequilíbrio em nível do hipotálamo e/ou hipófise e seus respectivos hormônios envolvidos no eixo HPT (GnRH, LH e FSH) (BHASIN; BASARIA, 2011; BHASIN; CUNNINGHAM; HAYES; MATSUMOTO *et al.*, 2010; HARMAN; METTER; TOBIN; PEARSON *et al.*, 2001; WU; TAJAR; BEYNON; PYE *et al.*, 2010).

A administração exógena de EAAs incrementam 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 (EVANS, 2004; VILAR NETO, J. O.; DA SILVA, C. A.; LIMA, A. B.; CAMINHA, J. S. R. *et al.*, 2018). Essa situação ilustra de forma simplificada a origem e ocorrência do hipogonadismo secundário, mais especificamente do ASIH (hipogonadismo induzido por EAAs) que é caracterizado pela incompetência funcional dos testículos com síntese e secreção abaixo do normal de testosterona e/ou espermatogênese como resultado da administração exógena de EAAs (HARTGENS; KUIPERS, 2004).

Não obstante, o abuso de EAAs estar normalmente associado a ocorrência do hipogonadismo secundário, existem fortes evidências que existe a possibilidade dessa condição evoluir para um hipogonadismo primário. Boregowda e colaboradores relataram um estudo de caso realizado com um fisiculturista de 40 anos de idade com histórico de 10 anos de abuso 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 suprafisiológicos, 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 impressionante 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-Fosfodiesterase para conseguir manter adequadamente a função erétil (BOREGOWDA; JOELS; STEPHENS; PRICE, 2011). Corroborando também com essa hipótese, é importante citar o trabalho de Boettcher, o qual identificou importante efeito genotóxico e mutagênico de baixas doses do esteroide trembolona em células de fígado de trutas e especialmente o trabalho de Chainy o qual concluiu que o propionato de testosterona tem importante impacto negativo na expressão de enzimas antioxidantes e aumentou de forma importante o stress oxidativo em testículos de ratos (BOETTCHER; KOSMEHL; BRAUNBECK, 2011; CHAINY; SAMANTARAY; SAMANTA, 1997).

Divergindo fortemente do senso comum, os estudos analisados na presente revisão indicam que os efeitos deletérios do abuso de esteroides anabólicos androgênicos não são meramente ocasionais e nem necessariamente transientes. Na verdade, os dados encontrados mostram que o impacto do abuso de EAAs no eixo HPT é na verdade imprevisível, podendo inclusive se apresentar de forma permanente. Em um estudo com design transversal, Kanayama e colaboradores investigaram 24 ex-usuários de longo período de EAAs e os comparou com 36 levantadores de peso que não faziam uso de EAAs. Dentre os 24 ex-usuários de longo período de EAAs, 19 possuíam ao menos 2 anos de uso continuado de EAAs e haviam

descontinuado o uso de EAAs a pelo menos 3 meses e encontravam-se sem qualquer tipo de tratamento antes das avaliações laboratoriais. Os resultados do estudo mostraram que os ex-usuários de EAAs apresentavam volume testicular significativamente menor quando comparados ao grupo que não usava EAAs e que 13 (54%) dos 24 ex-usuários de EAAs apresentavam fortes sintomas de hipogonadismo induzido por esteroides (KANAYAMA; HUDSON; DELUCA; ISAACS *et al.*, 2015).

Usando uma abordagem diferente, Jarow e colaboradores investigaram dois relatos de caso envolvendo ex-usuários de EAAs. A partir de testes de estimulação de GnRH foi demonstrado que mesmo após 3 anos do término do uso de EAAs, a resposta da hipófise frente ao GnRH ainda estava severamente comprometida. Em um dos casos, mesmo após o tratamento com a gonadotrofina coriônica humana (HCG), a hipófise ainda se mostrava comprometida, e no outro caso, de forma alarmante, o teste obteve resposta nula por parte da hipófise do sujeito estudado (JAROW; LIPSHULTZ, 1990).

A gonadotrofina coriônica humana (HCG) foi primeiramente identificada no sangue e urina de mulheres grávidas (ASCHHEIM; ZONDEK, 1927). Após intensas investigações sobre sua atividade biológica, foi sugerido que o HCG poderia ser usado no tratamento de pacientes com problemas de fertilidade. Clinicamente, o hormônio HCG é usado em mulheres com o objetivo de sinalizar e garantir a maturação folicular e ovulação e também como suporte na fase luteínica. Em homens o HCG é usado em casos específicos na prática médica para estimular as células de Leydig para sintetizar o hormônio testosterona (LUNENFELD; BILGER; LONGOBARDI; ALAM *et al.*, 2019).

Sendo assim, o uso do HCG tem mostrado ser uma excelente alternativa no tratamento da recuperação da função testicular, dos níveis de testosterona e no tratamento do hipogonadismo (GILL, 1998b; HABOUS; GIONA; TEALAB; AZIZ *et al.*, 2018). Diferentemente de outras drogas, uma característica fundamental do HCG é sua capacidade de agir diretamente nos testículos, causando uma resposta imediata das células de Leydig (COVIELLO; MATSUMOTO; BREMNER; HERBST *et al.*, 2005; TOSCANO; BALDUCCI; ADAMO; MANCA BITTI *et al.*, 1983). Dessa forma, é importante destacar, que a aplicação terapêutica do HCG em homens vem se tornando cada vez mais recorrente essencialmente em decorrência do aumento do uso indiscriminado e abusivo de EAAs e o aumento da incidência de casos de hipogonadismo relacionado ao uso de EAAs (RAHNEMA; LIPSHULTZ; CROSNOE; KOVAC *et al.*, 2014).

Contudo, as evidências disponíveis apontam que o sucesso clínico do uso do HCG no tratamento do hipogonadismo induzido pelo uso de EAAs é incerto. Martikainen e colaboradores investigaram 6 atletas de força que foram submetidos a uma única dose de HCG na dose de 50 UI/kg, três semanas após término do uso de esteroides anabólicos androgênicos. Os valores médios da testosterona total desses atletas antes do uso de EAAs era de 6.85 ± 2.09 pg/mL, três semanas após cessar a administração de EAAs, os níveis de testosterona total caíram drasticamente para 0.85 ± 0.12 pg/mL. Três dias após a administração do HCG (50UI/kg), os níveis de testosterona total duplicaram, entretanto, os autores do estudo concluíram que a reversão do quadro de hipogonadismo não estava completamente evidente. Os hormônios LH, FSH e testosterona total não foram testados no médio e longo prazo e a não elevação dos níveis séricos de androstenediona indicou que mesmo após a

administração do HCG, não ocorreu a estimulação da enzima 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase o que induziu a conclusão que a elevação sérica da testosterona total após a administração do HCG foi um evento meramente transitório (MARTIKAINEN; ALEN; RAHKILA; VIHKO, 1986). Da mesma forma, Menon (2003) observou que o uso regular de HCG (3x/semana - 1000 UI), mesmo combinado ao uso da gonadotrofina menopáusicas humana (HMG - 75 UI por 3 meses), outra droga com ação estimuladora na síntese e secreção de testosterona, não garantia resultados positivos em se tratando da reversão do hipogonadismo causado por EAAs. Nesse estudo, não foi observada qualquer melhora no volume dos testículos dos sujeitos tratados e infelizmente, os níveis séricos das gonadotrofinas não foram avaliados após a terapia combinada de HCG e HMG (MENON, 2003).

Na verdade, de forma surpreendente, a presente revisão foi capaz de encontrar apenas um único caso onde o hipogonadismo relacionado ao uso de EAAs foi passível de reversão com o tratamento da gonadotrofina coriônica humana. Nesse caso em particular, Gil e colaboradores descrevem a efetividade de um tratamento de 3 meses com doses semanais de HCG. O HCG foi usado com sucesso na dose de 10.000 UI/semana durante o primeiro mês, 5.000 UI/semana durante o segundo mês e 2.500 UI/semana durante o terceiro mês. Entretanto, é importante enfatizar dois fatos especialmente relevantes que certamente contribuíram de forma significativa para o sucesso desse tratamento: o sujeito do estudo era jovem, apenas 17 anos de idade e apresentava um histórico de abuso de EAAs de apenas 6 meses (GILL, 1998b).

Um fato muito interessante a respeito do uso do HCG como indutor andrógeno em homens é que aparentemente eventuais casos de azoospermia e infertilidade parecem ser mais facilmente revertidos e normalizados do que o pleno e adequado

funcionamento do eixo (HPT). Turek e colaboradores demonstraram que a administração do HCG, associado a droga antiestrogênica tamoxifeno era capaz de reverter a azoospermia e infertilidade, contudo, o eixo HPT ainda permanecia comprometido. Nesse estudo, o tamoxifeno foi administrado na dose de 10mg duas vezes ao dia associado a injeções intramusculares de 2.000 UI de HCG três vezes por semana por quatro semanas, seguidos de 3.000 UI de HCG três vezes por semana por três meses. Esse tratamento foi administrado em um homem de 34 anos de idade com histórico de 5 anos de abuso de EAAs e 4 anos apresentando infertilidade e diminuição da libido. Ao final do estudo, foi constatado que o homem teve êxito em engravidar sua esposa, contudo, continuou precisando da administração de testosterona exógena para manter um padrão androgênico normal (TUREK; WILLIAMS; GILBAUGH; LIPSHULTZ, 1995).

Corroborando com esses achados, Gazvani e colaboradores observaram um significativo aumento na concentração de esperma com completa recuperação da fertilidade em uma série de 4 casos estudados envolvendo usuários de EAAs, com homens diagnosticados com azoospermia e infertilidade e acompanhados e tratados de forma conservadora (sem terapia medicamentosa). Além da concentração de esperma, a recuperação da fertilidade foi confirmada com o fato que 3 sujeitos do estudo foram capazes de engravidar suas esposas ainda durante o período de acompanhamento. Contudo, apesar do longo período de acompanhamento do estudo (18 meses), apenas 1 sujeito conseguir recuperar o equilíbrio e pleno funcionamento do eixo HPT (GAZVANI; BUCKETT; LUCKAS; AIRD *et al.*, 1997).

Além da gonadotrofina coriônica humana, duas outras drogas vêm sendo utilizadas na tentativa de reverter o hipogonadismo relacionado ao uso de EAAs; A

gonadotrofina menopáusicas humana (HMG) e a triptorrelin. O HMG contém dois componentes gonadotróficos similares as gonadotrofinas da hipófise anterior (LH e FSH) e foi descoberto inicialmente na urina de mulheres na pós menopausa (BORTH; LUNENFELD; DE WATTEVILLE, 1954). Na prática médica, O HMG é usado em mulheres para o desenvolvimento folicular. Em homens, o HMG vem sendo utilizado com o propósito de induzir ou restaurar as características sexuais masculinas e fertilidade em homens diagnosticados com hipogonadismo (LUNENFELD; BILGER; LONGOBARDI; ALAM *et al.*, 2019). A combinação das terapias de HCG e HMG parecem ser complementares entre si e são indicadas para garantir uma adequada espermatogênese e fertilidade. Contudo, a literatura indica que esse propósito nem sempre é alcançado, muito provavelmente pela ausência de um consenso sobre um protocolo padrão de uso dessas drogas (FRAIETTA; ZYLBERSTEJN; ESTEVES, 2013). Na presente revisão, foi encontrado apenas um caso tratado com HMG. Infelizmente, o desfecho foi considerado inconclusivo em decorrência a ausência da avaliação dos níveis de gonadotrofinas após o tratamento. Nesse caso em particular, o sujeito estudado foi capaz de recuperar sua fertilidade, contudo, seus testículos ainda se encontravam atrofiados mesmo após 2 meses do tratamento de HMG associado ao HCG (MENON, 2003).

Diferentemente de outros casos encontrados, a Triptorrelin, um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina se mostrou capaz de restaurar os níveis normais de testosterona e eliminar todos os sintomas relacionados ao hipogonadismo. Nesse estudo, Pirola e colaboradores investigaram o caso de homem de 34 anos de idade com histórico de abuso crônico de EAAS por 13 anos. O sujeito relatava sintomas clínicos de baixa libido, leve depressão, atrofia testicular bilateral, aumento nos níveis

de creatina quinase (CK) e alanina aminotransferase (454 IU / L) e (61 IU / L) respectivamente e diminuição dos níveis séricos das gonadotrofinas: FSH (1.0mIU / L), LH (<0 0.5mIU / L) e testosterona total (0.3ng / mL). Seis meses após o início do acompanhamento e descontinuação do uso de EAAs, a testosterona sérica ainda continuava abaixo dos níveis normais (1.7ng / mL) e os sintomas clínicos envolvendo fadiga e diminuição da libido ainda estavam presentes. Sendo assim, foi administrado uma dose única de 100mg de Triptorrelina. De forma impressionante, 10 dias após a administração da Triptorrelina, os níveis séricos de Testosterona aumentaram para 7,0ng/ml. Um mês depois, os níveis séricos de testosterona encontravam-se dentro de padrões fisiológicos normais e os sintomas clínicos de hipogonadismo desapareceram. Contudo, é importante pontuar que o sujeito desse estudo, durante os 13 anos de uso abusivo de EAAs, também fez uso regular de HCG e citrato de clomifeno nos períodos entre os ciclos de uso de EAAs (PIROLA; CAPPELLI; DELBARBA; SCALVINI *et al.*, 2010). Dessa forma, uma hipótese levantada é que o uso regular de HCG e citrato de clomifeno podem ajudar a preservar a função testicular e contribuir de forma importante para a recuperação da capacidade de sintetizar e secretar níveis normais de testosterona e assim, reverter o hipogonadismo relacionado ao uso de EAAs.

Na verdade, essa revisão traz importantes evidências que dois pontos são absolutamente decisivos para a capacidade de usuários de EAAs recuperarem o equilíbrio do eixo HPT e a capacidade de sintetizar e secretar níveis normais de testosterona: a idade do sujeito e o tempo o qual foi exposto ao uso de EAAs com consequente comprometimento do eixo HPT e a síntese endógena de testosterona. Existem evidências que indicam que a reversibilidade do hipogonadismo em homens

jovens estaria relacionado a um eixo HPT mais “elástico”, o que implicaria em uma capacidade aumentada de recuperação do pulso de GnRH e conseqüentemente da secreção de gonadotrofinas (MORETTI; COLLODEL; LA MARCA; PIOMBONI *et al.*, 2007; RAHNEMA; LIPSHULTZ; CROSNOE; KOVAC *et al.*, 2014).

Oferecendo suporte a essas afirmações, um estudo de caso previamente desenvolvido na Pós graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará observou o caso de um jovem fisiculturista que foi capaz de recuperar de forma espontânea e sem qualquer tipo de terapia a sua síntese endógena de testosterona. Mesmo após severo comprometimento do eixo HPT com drástica diminuição dos níveis séricos de LH, FSH e testosterona. Muito provavelmente, essa recuperação natural e espontânea só foi possível por conta de dois fatores determinantes: o sujeito estudado possuía apenas 19 anos de idade e estava em seu primeiro ciclo de EAAs, o qual durou apenas 8 semanas (VILAR NETO, J. D. O.; DA SILVA, C. A.; LIMA, A. B.; CAMINHA, J. D. S. Á. R. *et al.*, 2018).

Nesse sentido e corroborando mais uma vez com essa questão, é importante enfatizar que nesta revisão, após a análise minuciosa de 179 casos, de forma alarmante, apenas em 4 casos o hipogonadismo se mostrou reversível e dentre esses 4, apenas em dois casos essa reversão ocorreu de forma espontânea, sem o uso de medicamentos.

Não obstante, é importante ressaltar que a presente revisão não é isenta de limitações. A ausência de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo sobre o tema e o fato de o hipogonadismo induzido por EAAs ser um assunto pouco publicado no meio científico, resultando assim, em reduzido número de artigos

elegíveis para o presente estudo, certamente constituem inevitáveis fatores limitantes para esta revisão.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- O hipogonadismo em homens tem sua etiologia ligada a uma disfunção testicular (hipogonadismo primário) ou pode se apresentar como consequência de uma desregulação do eixo HPT (hipogonadismo secundário), sendo o hipogonadismo induzido por EAAs considerado como secundário.
- O feedback negativo e desregulação do eixo HPT são apontados como o mecanismo fisiopatológico padrão que resulta no hipogonadismo induzido por EAAs. Contudo, importantes evidências sinalizam que longos períodos de doses suprafisiológicas de EAAs também são capazes de induzir uma falha testicular primária.
- Os dados obtidos com a presente revisão indicam que o hipogonadismo induzido por EAAs é uma condição de elevada prevalência e pode ser considerado como um problema potencialmente irreversível. Médicos e indivíduos interessados em fazer uso “off label” de EAAs devem estar atentos e levar isso em consideração antes de optar por essa terapia.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIBEGOVIĆ, A. Testicular morphology in hypogonadotropic hypogonadism after the abuse of anabolic steroids. **Forensic Sci Med Pathol**, 14, n. 4, p. 564-567, Dec 2018.

ARVER, S.; LEHTIHET, M. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. **Front Horm Res**, 37, p. 5-20, 2009.

ASCHHEIM, S.; ZONDEK, B. Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. **Klinische Wochenschrift**, 6, n. 28, p. 1322-1322, July 01 1927. journal article.

BAGATELL, C.; BREMNER, W. J. **Androgens in Health and Disease**. Humana Press, 2003. 9781592593880.

BAGATELL, C. J.; BREMNER, W. J. Androgens in men--uses and abuses. **N Engl J Med**, 334, n. 11, p. 707-714, Mar 14 1996.

BASARIA, S.; WAHLSTROM, J. T.; DOBS, A. S. Clinical review 138: Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **J Clin Endocrinol Metab**, 86, n. 11, p. 5108-5117, Nov 2001.

BHASIN, S.; BASARIA, S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 25, n. 2, p. 251-270, Apr 2011.

BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G. R.; HAYES, F. J.; MATSUMOTO, A. M. *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, 95, n. 6, p. 2536-2559, Jun 2010.

BLUE, J. G.; LOMBARDO, J. A. Steroids and steroid-like compounds. **Clin Sports Med**, 18, n. 3, p. 667-689, ix, Jul 1999.

BOETTCHER, M.; KOSMEHL, T.; BRAUNBECK, T. Low-dose effects and biphasic effect profiles: is trenbolone a genotoxicant? **Mutat Res**, 723, n. 2, p. 152-157, Aug 16 2011.

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.

BORTH, R.; LUNENFELD, V.; DE WATTEVILLE, H. [Gonadotropic activity of urinary extracts of climacteric females]. **Experientia**, 10, n. 6, p. 266-268, Jun 15 1954.

CHAINY, G. B.; SAMANTARAY, S.; SAMANTA, L. Testosterone-induced changes in testicular antioxidant system. **Andrologia**, 29, n. 6, p. 343-349, Nov-Dec 1997.

CLARKE, W.; MARZINKE, M. **Contemporary Practice in Clinical Chemistry**. Elsevier Science, 2020. 9780128158333.

COVIELLO, A. D.; MATSUMOTO, A. M.; BREMNER, W. J.; HERBST, K. L. *et al.* Low-dose human chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. **J Clin Endocrinol Metab**, 90, n. 5, p. 2595-2602, May 2005.

COWARD, R. M.; RAJANAHALLY, S.; KOVAC, J. R.; SMITH, R. P. *et al.* Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. **J Urol**, 190, n. 6, p. 2200-2205, Dec 2013a.

COWARD, R. M.; RAJANAHALLY, S.; KOVAC, J. R.; SMITH, R. P. *et al.* Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. **Journal of Urology**, 190, n. 6, p. 2200-2205, 2013b. Article.

COXON, J. Hypogonadism Persistence after Long-Term Illicit Use of Anabolic-Androgenic Steroids. **Journal of Sexual Medicine**, 13, n. 5, p. S180-S180, May 2016.

DANDONA, P.; ROSENBERG, M. T. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. **Int J Clin Pract**, 64, n. 6, p. 682-696, May 2010.

DAVISON, S. L.; BELL, R. Androgen physiology. **Semin Reprod Med**, 24, n. 2, p. 71-77, Apr 2006.

ELMLINGER, M. W.; KÜHNEL, W.; WORMSTALL, H.; DÖLLER, P. C. Reference intervals for testosterone, androstenedione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. **Clin Lab**, 51, n. 11-12, p. 625-632, 2005.

EVANS, N. A. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. **Am J Sports Med**, 32, n. 2, p. 534-542, Mar 2004.

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**, 47, n. 9, p. 668-673, Aug 2015.

FRAIETTA, R.; ZYLBERSTEJN, D. S.; ESTEVES, S. C. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, 68 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 81-88, 2013.

FRIEDLANDER, T. W.; RYAN, C. J. Targeting the androgen receptor. **Urol Clin North Am**, 39, n. 4, p. 453-464, Nov 2012.

GAZVANI, M. R.; BUCKETT, W.; LUCKAS, M. J.; AIRD, I. A. *et al.* Conservative management of azoospermia following steroid abuse. **Hum Reprod**, 12, n. 8, p. 1706-1708, Aug 1997.

GILL, G. V. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. **Postgrad Med J**, 74, n. 867, p. 45-46, Jan 1998a.

GILL, G. V. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. **Postgraduate Medical Journal**, 74, n. 867, p. 45-46, Jan 1998b.

GROOME, N. P.; EVANS, L. W. Does Measurement of Inhibin Have a Clinical Role? **Annals of Clinical Biochemistry**, 37, n. 4, p. 419-431, 2000.

HABOUS, M.; GIONA, S.; TEALAB, A.; AZIZ, M. *et al.* Clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin are both effective in restoring testosterone in hypogonadism: a short-course randomized study. **BJU Int**, 122, n. 5, p. 889-897, Nov 2018.

HAMEED, A.; BROTHWOOD, T.; BOULOUX, P. Delivery of testosterone replacement therapy. **Curr Opin Investig Drugs**, 4, n. 10, p. 1213-1219, Oct 2003.

HARMAN, S. M.; METTER, E. J.; TOBIN, J. D.; PEARSON, J. *et al.* Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. **J Clin Endocrinol Metab**, 86, n. 2, p. 724-731, Feb 2001.

HARTGENS, F.; KUIPERS, H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. **Sports Med**, 34, n. 8, p. 513-554, 2004.

HENDLER, E. D.; GOFFINET, J. A.; ROSS, S.; LONGNECKER, R. E. *et al.* Controlled study of androgen therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis. **N Engl J Med**, 291, n. 20, p. 1046-1051, Nov 14 1974.

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

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

- HUHTANIEMI, I.; PELLINIEMI, L. J. Fetal Leydig cells: cellular origin, morphology, life span, and special functional features. **Proc Soc Exp Biol Med**, 201, n. 2, p. 125-140, Nov 1992.
- JAROW, J. P.; LIPSHULTZ, L. I. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. **Am J Sports Med**, 18, n. 4, p. 429-431, Jul-Aug 1990.
- KALYANI, R. R.; GAVINI, S.; DOBS, A. S. Male hypogonadism in systemic disease. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 36, n. 2, p. 333-348, Jun 2007.
- KANAYAMA, G.; HUDSON, J. I.; DELUCA, J.; ISAACS, S. *et al.* Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an under-recognized problem. **Addiction**, 110, n. 5, p. 823-831, May 2015.
- KANAYAMA, G.; POPE, H. G., Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. **Mol Cell Endocrinol**, 464, p. 4-13, Mar 15 2018.
- KATZNELSON, L.; FINKELSTEIN, J. S.; SCHOENFELD, D. A.; ROSENTHAL, D. I. *et al.* Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. **J Clin Endocrinol Metab**, 81, n. 12, p. 4358-4365, Dec 1996.
- KAUFMAN, J. M.; VERMEULEN, A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. **Endocr Rev**, 26, n. 6, p. 833-876, Oct 2005.
- KULLE, A. E.; RIEPE, F. G.; MELCHIOR, D.; HIORT, O. *et al.* A novel ultrahigh pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in pediatric blood samples: age- and sex-specific reference data. **J Clin Endocrinol Metab**, 95, n. 5, p. 2399-2409, May 2010.
- LUNENFELD, B.; BILGER, W.; LONGOBARDI, S.; ALAM, V. *et al.* The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. **Frontiers in endocrinology**, 10, p. 429-429, 2019.
- MARTIKAINEN, H.; ALEN, M.; RAHKILA, P.; VIHKO, R. Testicular responsiveness to human chorionic gonadotrophin during transient hypogonadotropic hypogonadism induced by androgenic/anabolic steroids in power athletes. **J Steroid Biochem**, 25, n. 1, p. 109-112, Jul 1986.
- MENON, D. K. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. **Fertil Steril**, 79 Suppl 3, p. 1659-1661, Jun 2003.
- MOORADIAN, A. D.; MORLEY, J. E.; KORENMAN, S. G. Biological actions of androgens. **Endocr Rev**, 8, n. 1, p. 1-28, Feb 1987.

MORETTI, E.; COLLODEL, G.; LA MARCA, A.; PIOMBONI, P. *et al.* Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. **Journal of assisted reproduction and genetics**, 24, n. 5, p. 195-198, 2007.

PARDRIDGE, W. M. Serum bioavailability of sex steroid hormones. **Clin Endocrinol Metab**, 15, n. 2, p. 259-278, May 1986.

PAYNE, A. H.; HARDY, M. P. **The Leydig Cell in Health and Disease**. Humana Press, 2007. 9781597454537.

PETAK, S. M.; NANKIN, H. R.; SPARK, R. F.; SWERDLOFF, R. S. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. **Endocr Pract**, 8, n. 6, p. 440-456, Nov-Dec 2002.

PIROLA, I.; CAPPELLI, C.; DELBARBA, A.; SCALVINI, T. *et al.* Anabolic steroids purchased on the Internet as a cause of prolonged hypogonadotropic hypogonadism. **Fertil Steril**, 94, n. 6, p. 2331.e2331-2333, Nov 2010.

POPE, H. G., Jr.; WOOD, R. I.; ROGOL, A.; NYBERG, F. *et al.* Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. **Endocr Rev**, 35, n. 3, p. 341-375, Jun 2014.

RAHNEMA, C. D.; LIPSHULTZ, L. I.; CROSNOE, L. E.; KOVAC, J. R. *et al.* Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. **Fertil Steril**, 101, n. 5, p. 1271-1279, May 2014.

SAGOE, D.; MOLDE, H.; ANDREASSEN, C. S.; TORSHEIM, T. *et al.* The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. **Ann Epidemiol**, 24, n. 5, p. 383-398, May 2014.

SEFTEL, A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. **Int J Impot Res**, 18, n. 3, p. 223-228, May-Jun 2006.

SEIDMAN, S. N. Androgens and the aging male. **Psychopharmacol Bull**, 40, n. 4, p. 205-218, 2007.

SHAMSEER, L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; GHERSI, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **Bmj**, 350, p. g7647, Jan 2 2015.

SHEA, J. L.; WONG, P.-Y.; CHEN, Y. Chapter Two - Free Testosterone: Clinical Utility and Important Analytical Aspects of Measurement. *In*: MAKOWSKI, G. S. (Ed.). **Advances in Clinical Chemistry**: Elsevier, 2014. v. 63, p. 59-84.

TOSCANO, V.; BALDUCCI, R.; ADAMO, M. V.; MANCA BITTI, M. L. *et al.* Response to a single dose of human chorionic gonadotropin in prepubertal boys. **J Clin Endocrinol Metab**, 57, n. 2, p. 421-424, Aug 1983.

TUREK, P. J.; WILLIAMS, R. H.; GILBAUGH, J. H., 3rd; LIPSHULTZ, L. I. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. **J Urol**, 153, n. 5, p. 1628-1630, May 1995.

VILAR NETO, J. D. O.; DA SILVA, C. A.; LIMA, A. B.; CAMINHA, J. D. S. Á. R. *et al.* Disorder of hypothalamic–pituitary–gonadal axis induced by abusing of anabolic–androgenic steroids for short time: A case report. **Andrologia**, 50, n. 9, 2018. Article.

VILAR NETO, J. O.; DA SILVA, C. A.; LIMA, A. B.; CAMINHA, J. S. R. *et al.* Disorder of hypothalamic-pituitary-gonadal axis induced by abusing of anabolic-androgenic steroids for short time: A case report. **Andrologia**, 50, n. 9, p. e13107, Nov 2018.

WANG, C.; NIESCHLAG, E.; SWERDLOFF, R.; BEHRE, H. M. *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. **European journal of endocrinology**, 159, n. 5, p. 507-514, 2008.

WRIGHT, J. E.; STONE, M. H.; STONE, M. H. LITERATURE REVIEW: Anabolic - Androgenic Steroid Use by Athletes. **Strength & Conditioning Journal**, 15, n. 2, p. 10-29, 1993.

WU, F. C. 7 Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. **Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism**, 6, n. 2, p. 373 - 403, 1992.

WU, F. C. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin Chem**, 43, n. 7, p. 1289-1292, Jul 1997.

WU, F. C.; TAJAR, A.; BEYNON, J. M.; PYE, S. R. *et al.* Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. **N Engl J Med**, 363, n. 2, p. 123-135, Jul 8 2010.

ZITZMANN, M. Testosterone and the brain. **Aging Male**, 9, n. 4, p. 195-199, Dec 2006.

ANEXOS

ANEXO 1

ARTIGO PUBLICADO ENQUANTO ALUNO DE DOUTORADO

ANABOLIC ANDROGENIC STEROID-INDUCED HYPOGONADISM, A REVERSIBLE CONDITION IN MALE INDIVIDUALS? A SYSTEMATIC REVIEW

(AUTOR PRINCIPAL) Março de 2021 - Andrologia – Qualis B2 em Medicina 1.

Impact Factor: 1.951

From: rhenkel@uwc.ac.za

To: jvilarr@gmail.com

CC:

Subject: Andrologia - Decision on Manuscript ID AND-21-131.R1

Body: 14-Mar-2021

Dear Prof. Vilar Neto:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "ANABOLIC-ANDROGENIC-STEROID INDUCED HYPOGONADISM, A REVERSIBLE CONDITION IN MALE INDIVIDUALS? A SYSTEMATIC REVIEW" for publication in Andrologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed licence agreement. The corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate licence for completion.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the editors of Andrologia, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,
Prof. Ralf Henkel
Editor in Chief, Andrologia
rhenkel@uwc.ac.za

P.S. – You can help your research get the attention it deserves! Wiley Editing Services offers professional video abstract and infographic creation to help you promote your research at www.wileyauthors.com/eo/promotion. And, check out Wiley's free Promotion Guide for best-practice recommendations for promoting your work at www.wileyauthors.com/eo/guide.

This journal accepts artwork submissions for Cover Images. This is an optional service you can use to help increase article exposure and showcase your research. For more information, including artwork guidelines, pricing, and submission details, please visit the Journal Cover Image page at www.wileyauthors.com/eo/covers.

Received: 3 February 2021 | Revised: 3 March 2021 | Accepted: 14 March 2021

DOI: 10.1111/and.14062

REVIEW ARTICLE

ANDROLOGIA WILEY

Anabolic androgenic steroid-induced hypogonadism, a reversible condition in male individuals? A systematic review

José de Oliveira Vilar Neto^{1,2}  | Carlos Alberto da Silva² | Carlos Antônio Bruno da Silva³ | Daniel V. Pinto¹ | Juan de Sá Roriz Caminha¹ | Robson S. de Matos¹ | Júlio C. C. Nunes Filho¹ | Felipe R. Alves¹ | Saulo C. Magalhães⁴ | Elizabeth De Francesco Daher¹

¹Post-Graduate Program in Medical Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

²Physical Education and Sports Institute, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

³University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil

⁴State University of Ceará, Fortaleza, Brazil

Correspondence

José de Oliveira Vilar Neto, Laboratory of force applied to sport and health, Physical Education and Sports Institute, Federal University of Ceará (UFC), Mister Hull Avenue- Sports Park - Block 320 - Pici campus - ZIP CODE 60455-760, Fortaleza, Ceará, Brazil.
Email: jvilarr@gmail.com

Abstract

The anabolic-androgenic steroids (AAS) are clinically used as an androgen replacement, in hypogonadism treatment, to induce puberty, and also in the treatment of chronic degenerative diseases. The AAS use out of clinical context is becoming massively, being used merely for aesthetic reasons. AAS abuse may cause severe disarrangement on the HPG axis and generate a significant decrease in testosterone synthesis and secretion by the testes. This review aims to evaluate whether the hypogonadism induced by AAS abuse is reversible and under what circumstances the reversibility is possible. For this, PRISMA guidelines and several databases are used between July and September 2020. Altogether, this systematic review identified and analysed 179 cases of AAS users. Of these, 168 cases had the hypogonadism clearly diagnosed and proven to be linked exclusively to AAS abuse. However, between these 168 cases, only 38 cases presented fully known outcomes and among these,