

Implicações do Consumo Abusivo de Esteroides Anabolizantes na Saúde Sexual e Reprodutiva Masculina

Joana Filipa Soares Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

abril de 2021

Dedicatória

Aos meus pais, por tudo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Bruno Pereira, pela exigência, competência e disponibilidade com que me orientou ao longo desta etapa.

Às minhas amigas, por toda a amizade e companheirismo.

Ao meu namorado, por todo o apoio e paciência incondicional.

Aos meus pais, por me darem sempre a força que preciso, sem nunca me deixarem desistir.

Resumo

Nos últimos anos, o consumo de esteroides anabolizantes tem crescido exponencialmente. Não obstante, o seu consumo crónico acarreta inúmeras consequências a nível do sistema cardiovascular, endocrinológico, psicológico e genitourinário. O presente trabalho prende-se com uma revisão sistemática sobre os efeitos dos esteroides anabolizantes na fertilidade masculina; de que forma afetam a produção e qualidade espermática; e os seus efeitos na função sexual, nomeadamente a correlação com a disfunção erétil e a redução da libido. Sendo esta uma temática tão prevalente e tão pouco estudada é importante referir que estas substâncias são frequentemente vendidas de forma ilegal em plataformas de comércio eletrónico sem prescrição médica e discutir perspetivas futuras para solucionar o problema, tanto a nível do controlo da venda livre, como terapêuticas de tentativa de reverter ou melhorar os efeitos colaterais nos consumidores.

Palavras-chave

Esteroides anabolizantes; Saúde sexual masculina; Disfunção erétil; Infertilidade; *Internet*

Abstract

In recent years anabolic steroid consumption has grown exponentially. Nevertheless, chronic consumption has numerous consequences in the cardiovascular, endocrine, psychological and genito-urinary system. The present work relates to a systematic review of the effects of anabolic steroids on male fertility, how it affects the entire sperm production and quality and its effects on sexual function including correlation with erectile dysfunction and libido decrease. This being such a prevalent and so less studied theme it is important to note that these substances are often sold illegally on e-commerce platforms without medical prescription and discuss future issues to solve the problem, both in terms of free selling control, and therapeutics to try to reverse or improve the consumers side effects.

Keywords

Anabolic steroids; Male sexual health; Erectile dysfunction; Infertility; Internet

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos/Siglas.....	xvii
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
1. Esteroides Anabolizantes.....	5
1.1 Definição e Estrutura Química.....	5
1.2 Tipos de Esteroides Anabolizantes.....	7
1.3 Efeitos Adversos.....	9
2. Efeitos dos Esteroides na Fertilidade.....	11
3. Efeitos dos Esteroides na Função Sexual.....	15
3.1 Disfunção Erétil.....	15
3.2 Ejaculação Retardada.....	16
3.3 Redução da Libido.....	18
4. Tratamento das Disfunções Causadas pelos Esteroides.....	19
4.1 Tratamento da Infertilidade.....	19
4.2 Tratamento das Disfunções Sexuais.....	21
5. Venda Livre de Suplementos de Testosterona.....	23
5.1 Restrições Legais ao Consumo de Suplementos.....	25
Discussão.....	27
Conclusão.....	31
Bibliografia.....	33

Lista de Figuras

Figura 1 - Efeitos dos esteroides anabolizantes.....	2
Figura 2 - Via de biossíntese de androgénios e estrogénios testiculares.....	5
Figura 3 - Via de <i>feedback</i> negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.....	11
Figura 4 - Atrofia testicular.....	13
Figura 5 - Papel da via dopamina-oxitocina-óxido-nítrico na função erétil.....	15
Figura 6 - Algoritmo de tratamento da ASIH sintomático.....	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Exemplos de esteroides anabolizantes e respectivas estruturas químicas.....	8
Tabela 2 - Efeitos adversos dos esteroides anabolizantes.....	10
Tabela 3 - Resumo da terapêutica das disfunções sexuais.....	22

Lista de Acrónimos/Siglas

AAS	Androgenic Anabolic Steroids
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
ADoP	Autoridade Antidopagem de Portugal
AR	Recetor de androgénios
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
ASIH	Hipogonadismo induzido por esteroides anabolizantes
CRH	Hormona libertadora de corticotrofinas
CYPsc	Enzima citocromo P450
DEA	<i>Drug Enforcement Administration</i>
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de dehidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
E2	Estradiol
ERH	Elementos de resposta à hormona
ERS	Entidade Reguladora da Saúde
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSH	Hormona folículo-estimulante
GMPC	Monofostato cíclico de guanosina
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
iPDE5	Inibidores da fosfodiesterase 5
hCG	Gonadotrofina coriónica humana
hMG	Gonadotrofina menopáusica humana
HPG	Eixo hipotálamo-hipófise-gónadas
LH	Hormona luteinizante
NO	Óxido nítrico

PDE5	Fosfodiesterase 5
PRL	Prolactina
PSA	Antigénio específico da próstata
SERM	Modulador seletivo do recetor de estrogénios
SHBG	Globulina de ligação de hormonas sexuais
TRT	Terapêutica de substituição de testosterona

Introdução

Nos últimos anos o consumo de esteroides anabolizantes tem crescido exponencialmente, sendo a sua utilização bem conhecida no mundo do desporto e *fitness* como forma de otimizar a *performance* e estética. Os seus principais consumidores são *weightlifters* masculinos entre os 20 e os 30 anos (1). No entanto, o seu consumo crónico acarreta inúmeras consequências a nível do sistema cardiovascular, endocrinológico, psicológico e genitourinário, sendo por isso cada vez mais necessário alertar a sociedade para os riscos inerentes ao uso destas substâncias. (2)

Os esteroides anabolizantes são compostos hormonais que incluem a testosterona, a dihidrotestosterona (DHT) e a androstenediona, androgénios naturalmente produzidos nas glândulas suprarrenais e nos testículos, e os androgénios sintéticos formados a partir da estrutura molecular da testosterona, nomeadamente a metenolona, a nandrolona, o estanozolol, a testosterona cristalina, a oximetolona, a oxandrolona, a mesterolona e a boldenona. (3)

A síntese dos androgénios é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise, sendo que a hipófise induz a produção de testosterona através da secreção da LH (hormona luteinizante), após prévia secreção da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo. Por sua vez, os androgénios sintetizados no córtex adrenal estão sob a influência da hormona adrenocorticotrófica (ACTH). (4)

Consequentemente, os esteroides anabolizantes vão atuar sobre recetores androgénicos, modulando de forma simbiótica, por um lado, os efeitos androgénicos, atuando assim em várias partes do corpo e produzindo as características sexuais masculinas, como hirsutismo, espessamento das cordas vocais, aumento da secreção das glândulas sebáceas, crescimento peniano e aumento da libido, numa fase inicial; e por outro, os efeitos anabólicos, como aumento da massa muscular, aumento do hematócrito, aumento da concentração de hemoglobina, aumento da deposição de cálcio nos ossos e redução da gordura corporal. (2)



Figura 1- Efeitos dos esteroides anabolizantes (5)

Tendo em conta estas características, os esteroides anabolizantes são frequentemente utilizados como tratamento de variadas patologias, como hipogonadismo, deficiências do metabolismo proteico, osteoporose, entre outras.

Todavia, após a introdução dos esteroides anabolizantes no mercado com fins terapêuticos, estas hormonas passaram a ser vistas pelos atletas como uma forma rápida e fácil de obter ganhos musculares superiores aos conseguidos pelo exercício físico, tendo esta prática se difundido por desportos de competição e por ginásios. (2)

Atualmente, estas hormonas existem sob a forma de suplementos de venda livre com formulações orais ou injetáveis para aumentar a massa muscular (através do aumento da síntese proteica, retenção de azoto, inibição do catabolismo proteico e estimulação da eritropoiese), reduzir a massa gorda e melhorar a *performance* atlética. (2)

Contudo, o seu consumo excessivo e a longo prazo pode trazer efeitos adversos, nomeadamente no âmbito da saúde sexual masculina, como infertilidade, disfunção ejaculatória e erétil, bem como redução da libido.

Metodologia

Para esta dissertação foi realizada uma ampla revisão da literatura, recorrendo principalmente à PubMed e Scielo. Esta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados até janeiro de 2021 nas áreas da Medicina e Urologia.

A pesquisa foi conduzida em língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e inclui essencialmente os seguintes termos: “anabolic steroids”, “male sexual health”, “erectile dysfunction”, “infertility” e “internet”. Não foi efetuada restrição da data de publicação dos artigos, mas estes foram selecionados pela sua pertinência e atualidade. Além disto, foi realizada uma análise das referências dos artigos utilizados, de forma a garantir que outros estudos relevantes fossem incluídos nesta dissertação.

1. Esteroides Anabolizantes

1.1 Definição e Estrutura Química

As hormonas esteroides são substâncias lipofílicas derivadas do colesterol e são subagrupadas com base no seu perfil farmacológico e na sua afinidade de ligação a recetores como esteróides sexuais (androgénios, estrogénios) e corticosteroides (glico e mineralocorticoides). São hormonas com propriedades anti-inflamatórias, de retenção de água e sal, feminizantes e masculinizantes. (6)

Efetivamente, após a clivagem da cadeia lateral de colesterol pela enzima citocromo P450 (CYPsc), forma-se a pregnenolona que é o principal precursor de androgénios, estrogénios e corticosteroides. Os corticosteroides são principalmente sintetizados na glândula suprarrenal e regulam o transporte de água e minerais (mineralocorticoides), o metabolismo energético e a resposta imune ao *stress* (glicocorticoides). A perda da molécula de carbono das posições 20 e 21 dá origem aos androgénios e estrogénios (Fig.2). (7)

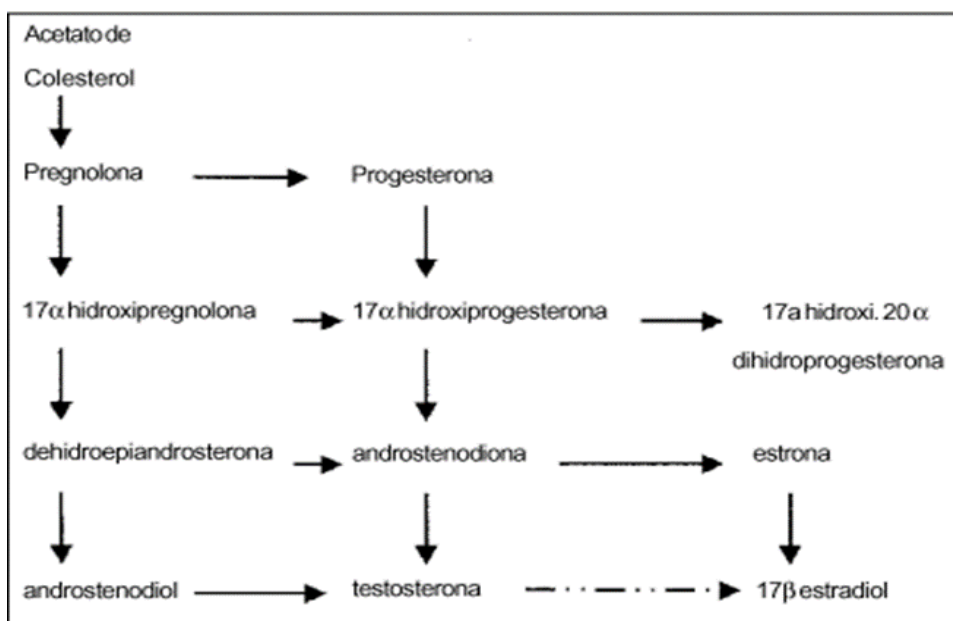


Figura 2- Via de biossíntese de androgénios e estrogénios testiculares (7)

A produção adrenal dos androgénios está sob controlo da hormona responsável pela libertação de corticotropina (CRH). Durante a conversão da pregnenolona à testosterona, ocorre a formação de desidroepiandrosterona (DHEA) e de androstenediol. A DHEA pode circular principalmente associada à albumina, em duas formas interconvertíveis: a

não-conjugada (DHEA) e a conjugada com o grupo sulfato (DHEA-S), convertendo-se ambas em testosterona e DHT. (6)

Tal como acontece na glândula suprarrenal, o precursor imediato dos esteroides gonádicos é o colesterol, sendo que as células de Leydig constituem, praticamente, a única fonte de testosterona. Os testículos produzem também, em quantidades menores, a DHEA e o androstenediol, bem como quantidades muito pequenas de 5- α -dihidrotestosterona, sendo este o metabólito mais ativo. Estes androgénios são posteriormente convertidos em testosterona no fígado. (6)

A biossíntese de androgénios nos testículos é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HPG).

A hipófise anterior induz a produção de testosterona através da secreção da hormona luteinizante (LH) após a sua ativação pela hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) no hipotálamo. O *feedback* negativo da produção de testosterona é mediado através da diminuição da libertação de GnRH pelo hipotálamo, bem como pela diminuição da sensibilidade da hipófise à GnRH. (8)

Na corrente sanguínea, a testosterona é predominantemente ligada a proteínas como a globulina de ligação da hormona sexual (SHBG) ou albumina. Sendo moléculas lipofílicas, atravessam facilmente a membrana plasmática e atuam sobre recetores intracelulares citosólicos, que se encontram estabilizados pelas proteínas de choque térmico com 90-kDa, as hsp90. Uma vez formado o complexo hormona-recetor, as hsp90 desligam-se do recetor e o complexo desloca-se até ao núcleo, onde se liga ao DNA nuclear numa região específica denominada elementos de resposta à hormona (ERH). (6)

Transportada para os seus tecidos-alvo, a testosterona livre difunde-se principalmente nas células onde controla a sua própria ação, ligando-se ao recetor de androgénio (AR) ou sendo reduzida pela 5 α -reductase para 5 α -DHT ou sendo aromatizada pela aromatase a estradiol. (9)

No homem adulto saudável, a concentração plasmática de testosterona varia de 300 a 1.000ng/dL e a taxa de produção diária situa-se entre 2,5 e 11mg. (6)

40% da testosterona circulante liga-se à SHBG, cerca de 2% está livre, e a restante está associada à albumina e a outras proteínas plasmáticas, sendo que aproximadamente 0,3mg/dia de testosterona são convertidos em DHT nas células-alvo. (6)

A testosterona é rapidamente metabolizada no fígado se for administrada oralmente, sendo a semivida da testosterona livre de 10 a 21 minutos. Esta é inativada no fígado pela conversão em androstenediona e 90% dos seus metabólitos são excretados na urina. (6)

A DHT, enquanto principal metabólito ativo da testosterona, possui mais afinidade pelo recetor androgénico do que a própria testosterona, transformando-se mais rapidamente no complexo hormona-recetor e dissociando-se mais lentamente do recetor do que aquela. (6)

Um estudo que comparou homens consumidores de esteroides anabolizantes e homens não consumidores, mostrou que 26% dos que consumiam AAS (*anabolic androgenic steroids*) atingiram níveis de testosterona inferiores a 200ng/dL. (10)

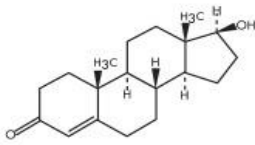
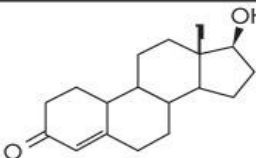
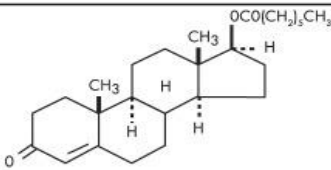
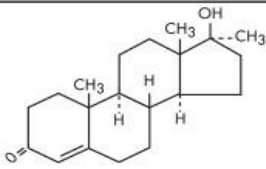
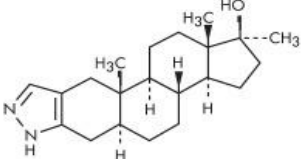
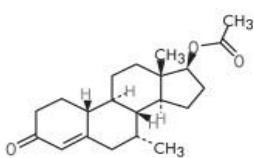
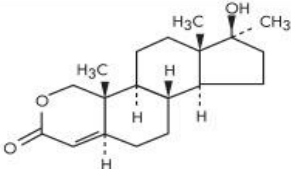
1.2 Tipos de Esteroides Anabolizantes

Os esteroides anabolizantes, dos quais se ilustram na Tabela 1 alguns dos mais utilizados, com as respetivas estruturas químicas, podem ser classificados em duas categorias de acordo com a sua forma de administração e o seu solvente transportador: esteroides anabolizantes orais ou 17 α -esteroide esterificado; e esteroides anabolizantes parentéricos ou 17 β -esteroide esterificado. (11)

Relativamente aos orais, o grupo AAS 17-alquilado forma-se a partir da substituição do 17-hidrogénio no núcleo esteroide por um grupo metil ou etil. Esta substituição previne a desativação do esteroide pelo metabolismo de primeira passagem no fígado, que promove a atividade oral. Geralmente têm semivida curta, sendo por isso necessárias doses diárias para manter os níveis sanguíneos adequados. Esta classe inclui o estanozolol e a oxandrolona, bem como a metiltestosterona. (11)

Quanto aos parentéricos, o grupo 17 β -hidroxil é esterificado com uma fração ácida para impedir a libertação rápida da solução oleosa. Quanto mais longa a cadeia da porção ácida, mais lentamente a preparação é libertada na corrente sanguínea. Uma vez no sangue, a hidrólise ocorre rapidamente, produzindo o composto ativo. Geralmente tem uma semivida mais longa e uma taxa de absorção mais lenta, não sendo tão prejudicial para o fígado. Por esta via é normal haver dor no local da injeção pela introdução da base oleosa. (9)

Tabela 1- Exemplos de esteroides anabolizantes e respectivas estruturas químicas (11)

Molecule	Structure	Structural Features And Structure-Activity Relationship	Comments
Testosterone		A testosterone molecule is characterized by a 3-keto group, methyl groups in 19 and 21 positions, a 17-beta-hydroxyl group, and a double bond between carbons 4 and 5 in the A ring.	Testosterone and its esters are the AASs athletes and non-athlete weightlifters most widely use.
19-nortestosterone (Nandrolone)		The removal of the 19-methyl group increases the anabolic activity relative to androgenic activity.	Nandrolone is popular as a training drug, and accounts for a large number of positive tests.
Testosterone enanthate		Esterification of the 17β-hydroxyl group renders the molecule more hydrophobic; its duration of action is extended when the molecule is injected in an oil suspension.	Testosterone esters, cypionate and enanthate are used in therapy and also used widely by non-athlete weightlifters and athletes.
17-alpha methyl testosterone		17-alpha alkyl substitutions retard first-pass presystemic metabolism and render it possible to administer these compounds orally.	Orally administered 17-α-alkylated androgens are hepatotoxic.
Stanozolol		17-alpha methyl substitution renders the molecule resistant to presystemic metabolism and makes it orally active; A ring modifications prevent its aromatization.	This is also a commonly used AAS that can be taken orally or parenterally. When administered orally, it can be hepatotoxic.
7-alpha-methyl 19 nortestosterone		7-alpha alkyl substitutions increase anabolic activity.	Because of its high anabolic to androgenic activity ratio, and relative sparing of the prostate, it's being explored for clinical use in replacement therapy and in male contraceptive regimens.
Oxandrolone		17-alpha alkyl substitutions retard first-pass presystemic metabolism and make it orally active. Because of A ring modification, it does not undergo aromatization.	This is an orally active compound used clinically as an anabolic drug. Because of 17-alpha alkyl substitution, it can be hepatotoxic.

Além desta categorização, os esteroides podem ainda ser classificados de acordo com os seus principais efeitos (9):

“Testosterone-like”: o efeito é muito potente, permitindo um enorme ganho de força muscular. Estes esteroides normalmente apresentam um rácio anabólico/androgénico muito próximo de 1:1, similar à própria testosterona. Inclui todos os esteres de testosterona e a metiltestosterona, entre outros.

“Dihydrotestosterone-like”: o efeito DHT é potente, no entanto é muito androgénico. Não podem ser aromatizados para estrogénios e causam pouca retenção de água e sal. Este grupo inclui o estanozolol e a oxandrolona.

“Nandrolone-like”: é o menos potente e com maior rácio anabólico/androgénico. Este grupo de esteroides tem algumas semelhanças com a atividade da progesterona, inibindo o eixo hipotalâmico. São os mais usados na área clínica pelos seus efeitos anabólicos e incluem a nandrolona e a trembolona.

Quanto à posologia dos esteroides, geralmente os diferentes compostos orais e injetáveis são combinados (“stacked”) originando grandes regimes terapêuticos que são normalmente administrados durante 4 a 12 semanas (“cycles”). Esta forma de “stacking” tem como principal objetivo obter o mesmo efeito sem tantas complicações, graças à utilização de doses menores de vários fármacos, e ainda permitir a administração de vários esteroides por períodos de tempo mais longos, minimizando o efeito *plateau*.

“Mass building stacks” são combinações de testosterona, nandrolona ou outros esteroides anabolizantes semelhantes usados para aumentar a massa muscular e a força. Por sua vez, os “cutting stacks” são combinações de androgénios mais usados para dieta e definição corporal, pois como têm pouca atividade estrogénica, causam pouca retenção de água e sal, como foi referido anteriormente. Assim, é muito frequente entre os consumidores mais regulares deste tipo de substâncias, ditos “heavy users”, a combinação de “mass building stacks” seguido de “cutting stacks” e terminando com a designada “post-cycle therapy”, que inclui anti-estrogénios e hCG de forma a restaurar a produção androgénica nos testículos.

(9)

1.3 Efeitos Adversos

Além dos efeitos já referidos, o uso de esteroides anabolizantes acarreta um vasto leque de efeitos adversos em diversos sistemas do organismo (12), como é possível constatar na Tabela 2. (11)

Tabela 2- Efeitos adversos dos esteroides anabolizantes. Adaptado de (11)

Sistema/Efeito	Gravidade
Cardiovascular	
Dislipidemia, doença aterosclerótica	++
Cardiomiopatia	++
Anormalidades da condução cardíaca	+
Anormalidades da coagulação	+
Policitemia	+
Hipertensão	+
Neuroendócrino (homens)	
Supressão do eixo HHG, hipogonadismo por abstinência de AAS	++
Ginecomastia	+
Hipertrofia prostática	+/-
Cancro da próstata	+/-
Efeitos virilizantes	
Neuroendócrino (mulheres)	++
Neuropsiquiátrico	
Alterações de humor major: mania, hipomania, depressão	++
Agressão, violência	+
Dependência de AAS	++
Apoptose neuronal, défices cognitivos	+/-
Hepático	
Efeitos inflamatórios e colestáticos	+
Peliose hepática (raro)	+
Neoplasias (raro)	+
Musculoesquelético	
Encerramento prematuro epifisário (em adolescentes, raro)	+
Rutura de tendão	+
Renal	
Insuficiência renal secundária a rabdmiólise	+
Glomeruloesclerose focal segmentar	+
Neoplasias (raro)	+/-
Efeitos imunossupressivos	+/-
Dermatológico	
Acne	+
Estrias	+

A gravidade é pontuada da seguinte forma: ++, bem reconhecida e provavelmente de preocupação séria; +, bem reconhecida, mas menos comum ou de menor morbidade; +/- , possíveis riscos cuja relação com o uso de AAS permanece mal compreendida.

2. Efeitos dos Esteroides na Fertilidade

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal atingir uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais desprotegidas e regulares, sendo que o fator masculino está presente em cerca de 50% a 60% dos casais inférteis. (13)

A fertilidade masculina é regulada em dois importantes órgãos: o cérebro e os testículos. (14)

Como podemos verificar na Figura 3 (15), no cérebro, o hipotálamo vai produzir e secretar a hormona GnRH, que por sua vez, vai estimular a hipófise a produzir duas hormonas, a LH e a FSH (hormona folículo estimulante). Por um lado, a LH atua sobre as células de Leydig nos testículos para produzir testosterona e, por outro lado, a FSH atua sobre as células de Sertoli, também nos testículos, sendo responsável pela espermatogénese e pela produção da hormona inibina. Estas hormonas têm como função inibir a produção da GnRH no hipotálamo por *feedback* negativo, quando são detetados níveis elevados de testosterona no sangue, de forma a restabelecer o equilíbrio homeostático. (16)

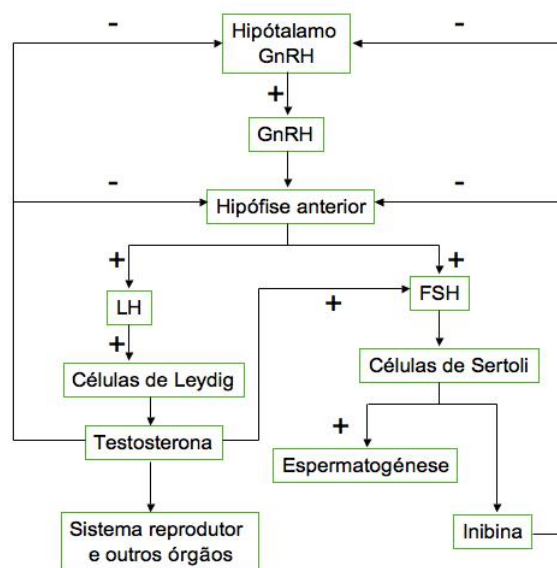


Figura 3- Via de *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (15)

A espermatogénese é o processo a partir do qual se produzem os espermatozoides nos túbulos seminíferos do testículo, sendo composta por 3 fases: a proliferação, em que há divisão mitótica das espermatogónias; a meiose, em que há a divisão meiótica dos espermatócitos para produzir espermátides; e por último, a espermiogénese, que consiste na diferenciação de espermátides arredondadas para espermátides alongadas. (17)

Após a espermatogénese nos testículos, os espermatozoides devem passar por um processo de maturação no epidídimo, de forma a tornarem-se móveis e conseguirem posteriormente fecundar um óvulo feminino.

Desta forma, homens que consumam esteroides anabolizantes de forma crónica recebem testosterona externa (derivados sintéticos da testosterona). E, por esse motivo, como foi explicado anteriormente, devido ao mecanismo de *feedback* negativo, o cérebro humano, ao detetar níveis elevados de testosterona no sangue, vai inibir a produção de LH e FSH de forma a que os níveis se equilibrem. Consequentemente, isto irá conduzir a uma diminuição da espermatogénese. (18,19)

Christou et al (20) referem a existência de estudos envolvendo 65 consumidores de esteroides anabolizantes que mostraram reduções significativas nos valores da LH e da FSH.

Como resultado, o papel de suporte das células de Sertoli na espermatogénese diminui, já que a FSH induz estas células a secretar a proteína ligadora de androgénios. Ao ligar-se à testosterona, esta hormona fica concentrada no fluido luminal dos túbulos seminíferos, inativando a espermatogénese. (21)

Neste tipo de doentes, as situações mais frequentemente detetadas no espermograma são a oligozoospermia e a azoospermia, associadas a alterações da mobilidade e morfologia dos espermatozoides. Apesar da qualidade do esperma ter tendência a recuperar espontaneamente em cerca de 4 a 12 meses, este período poderá ser mais longo e, independentemente desta recuperação, acaba por se instalar um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico, com diminuição dos níveis de testosterona endógena e espermatogénese deficiente. (9)

Paralelamente à diminuição da espermatogénese, ocorre também uma significativa redução do volume testicular, uma vez que os túbulos seminíferos ocupam cerca de 95% do volume testicular e a sua atrofia causa, consequentemente, a atrofia dos testículos. (18) Num estudo, em que se analisou homens entre os 30 e os 40 anos a consumirem esteroides anabolizantes, cerca de 33% relataram atrofia testicular. (22)

Rasmussen et al (23) verificaram que o volume testicular do grupo controlo estudado foi de 22,3mL, enquanto o dos consumidores de esteroides anabolizantes foi de 12,2mL e de antigos consumidores de esteroides anabolizantes foi de 17,4mL, concluindo que os esteroides anabolizantes têm um grande impacto na atrofia testicular, tanto em consumidores atuais como nos mais antigos ou em abstinência.



Figura 4- Atrofia testicular (24)

Importa neste caso referir que a apoptose é também uma possível consequência do consumo crónico de esteroides. Tal facto, é comprovado por Shokri et al (25) ao mostrarem que ratos machos, que faziam exercício físico 1h/dia durante 5 dias por semana e que tomavam 10mg/kg/semana, tiveram um aumento de espermatozoides que sofreram morte celular programada (apoptose), face aos ratos que não faziam exercício nem tomavam esteroides.

Desta forma, estes doentes poderão teoricamente ser tratados com análogos de gonadotrofinas, incluindo injeções intramusculares de hCG (hormona gonadotrofina coriónica), hMG (hormona gonadotrófica menopáusica) ou FSH recombinante, sendo que existem já dados que afirmam que mesmo em azoospermias com mais de 5 anos, com estes tratamentos e a descontinuação dos esteroides androgénios, a infertilidade poderá ser reversível. (9)

No entanto, é importante ressaltar que estes efeitos e a duração dos mesmos estão sujeitos a uma grande variabilidade inter-individual, número de “cycles” e tipo de esteroide consumido. Exemplo disso mesmo, é o caso da nandrolona, em que os seus metabólitos podem ser detetados na urina até mais de um ano. (26)

3. Efeitos dos Esteroides na Função Sexual

Como foi já referido no capítulo anterior, o abuso de esteroides anabolizantes causa uma diminuição dos níveis de testosterona endógena, levando a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. Daí que, para além das já referidas alterações no âmbito da fertilidade masculina, seja também importante destacar as alterações a nível da função sexual, nomeadamente a disfunção erétil, ejaculatória e a redução da libido.

3.1 Disfunção Erétil

A disfunção erétil define-se como a incapacidade persistente em obter/manter uma ereção suficiente para uma relação sexual satisfatória. (13)

A ereção peniana é iniciada pelo sistema nervoso parassimpático. A transmissão dos impulsos parassimpáticos pélvicos é diretamente responsável pelo desencadear da resposta erétil. (27) Após o estímulo sexual, a via da dopamina-oxitocina-óxido-nítrico promove a libertação de NO. Posteriormente, o NO entra nas células do músculo liso do corpo cavernoso do pénis e ativa a guanosina ciclase que vai transformar a guanosina trifosfato na monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). O aumento da concentração de GMPc contribui para a diástole completa do músculo cavernoso e, por regular os canais de K^+ e Ca^{2+} na membrana das células, aumenta o fluxo sanguíneo no pénis. Desta forma, uma grande quantidade de sangue é ejetada para as veias do corpo cavernoso, comprimindo-as contra a túnica albugínea e diminuindo o retorno venoso, atingindo, consequentemente, uma ereção rígida (Fig.5). (28)

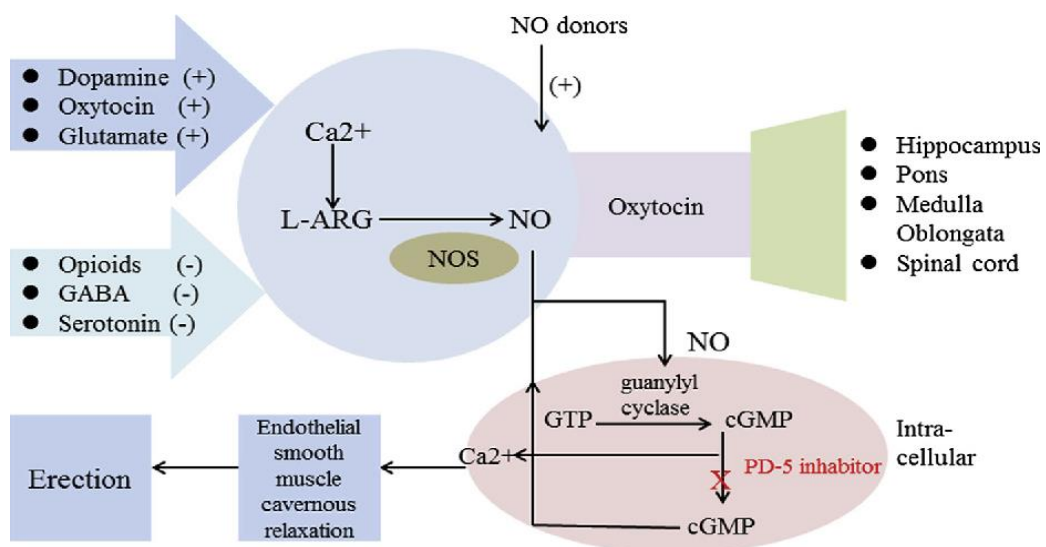


Figura 5- Papel da via dopamina-oxitocina-óxido-nítrico na função erétil (28)

Após a ejaculação ou a interrupção da estimulação, a ereção geralmente diminui. A detumescência do pênis ocorre por inversão do processo referido anteriormente, ou seja, a diminuição do GMPc intracelular, pela ação da fosfodiesterase tipo 5, leva ao relaxamento do músculo liso peniano. (27)

A testosterona atua na ereção peniana de forma central e periférica. Central, porque estimula a síntese, armazenamento e libertação de neurotransmissores “pro ereção”, nomeadamente a dopamina, NO e oxitocina. A inervação somática dos músculos bulbo e isquiocavernoso depende também da testosterona, o que significa que esta controla a rigidez da ereção e a capacidade de atingir o orgasmo. A nível periférico, no corpo cavernoso, a testosterona influencia a inervação parassimpática que origina e liberta o NO, tendo ainda impacto na qualidade do relaxamento do músculo cavernoso e influenciando a expressão de alfa-adrenoreceptores. É importante referir ainda que a privação androgénica favorece a apoptose das células do músculo liso cavernoso. (29)

Ora, com a diminuição dos níveis de testosterona, que ocorrem em consumidores crónicos de esteroides anabolizantes, desregulam-se os mensageiros intracelulares causando uma diminuição da frequência, amplitude e rigidez das ereções. (29)

Armstrong et al (30) demonstraram que, de alguma forma, o organismo dos consumidores torna-se dependente da hiper suplementação de testosterona (há supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, possível alteração na densidade do recetor androgénico e possível “down regulation” no núcleo), um efeito apenas passível de ser reconhecido após a descontinuação, como se verifica pelo facto de os principais sintomas associados à função sexual, como a disfunção erétil (27%) e a redução da libido (57%), terem sido reportados em doentes que já não estavam a consumir esteroides.

Daí poder-se afirmar que a disfunção erétil ocorre principalmente no período “post-cycle”, quando os níveis de testosterona atingem o seu mínimo. (30)

3.2 Ejaculação Retardada

Corona et al (31) analisaram homens com baixos níveis de testosterona, isto é, em hipogonadismo, comparando as queixas de ejaculação prematura e ejaculação retardada, tendo-se chegado à conclusão que nos homens com ejaculação retardada a prevalência de hipogonadismo foi muito superior em relação aos homens com ejaculação prematura.

Efetivamente, existem três hipóteses para explicar a relação da testosterona com a ejaculação.

A primeira possível explicação tem por base um mecanismo psico-endócrino, uma vez que a testosterona tem uma ação importante na resposta sexual mas também influencia muito o comportamento masculino. (31) Rowland et al (32) consideram que a ejaculação retardada se caracteriza por uma fragmentação na excitação sexual entre uma reação subjetiva e uma reação genital preservada. Desta forma, de acordo com esta hipótese, pode-se especular que o hipogonadismo e a sua relação com a redução da confiança sexual tem um papel crítico no controlo do tempo de ejaculação e, consequentemente, no alcance do orgasmo.

A segunda hipótese baseia-se num mecanismo neurológico, já que estudos recentes em animais mostraram que a testosterona tem um papel central no reflexo da ejaculação. (31)

Uma outra explicação prende-se com o papel periférico da testosterona em regular a mobilidade do trato genital masculino, já que o sistema integrado da PDE5 e NO é um dos fatores mais importantes da contractilidade do trato genital masculino e é dependente de testosterona. (31)

Num modelo experimental de hipogonadismo hipogonadotrófico descrito por Mancina et al (33), descobriu-se que nos ductos deferentes de coelhos com défices de testosterona, a degradação de GMPc diminuiu e a PDE5 foi menos expressa e ativa. É possível que esta situação esteja associada ao hipogonadismo devido a um aumento da ação inibitória do NO sobre as células musculares lisas do trato genital masculino.

A ação "mecânica" da testosterona no controlo da ejaculação também pode ser uma justificação plausível para a ejaculação retardada, uma vez que uma redução induzida pelo hipogonadismo, no volume de sémen, pode perturbar a dinâmica da propulsão do bólus seminal. De facto, os baixos níveis de testosterona reduzem diretamente o volume de ejaculação, o que pode resultar na falta de estímulo de glândulas acessórias, como a próstata e as vesículas seminais, que são alvos andrógenos bem conhecidos. (31)

A expressão e a atividade da PDE5 e da óxido nítrico sintase são dependentes da testosterona. A dependência da atividade da PDE5 também foi demonstrada noutras estruturas do trato genital masculino como nos canais deferentes, efetores críticos para a emissão do sémen e da ejaculação. (31)

3.3 Redução de Libido

Segundo a Associação Portuguesa de Urologia, o desejo sexual ou libido, corresponde à vontade que uma pessoa tem de encetar atividade sexual, baseada em fantasias ou na presença de verdadeiros estímulos eróticos. (13)

A testosterona tem um papel crucial no desejo sexual, pensamentos sexuais espontâneos e atração por estímulos eróticos. (34)

O centro de regulação da libido parece ter uma natureza hipotalâmica. No entanto, os androgénios produzidos nos testículos também têm um papel importante. (35) Desta forma, há hormonas que estão muito envolvidas na regulação da libido, como a dopamina libertada na área medial preótica, possivelmente pela “upregulation” da síntese de óxido nítrico e pela testosterona. Assim, em situações de hipogonadismo hipogonadotrófico induzido por esteroides, principalmente durante a fase de abstinência, é frequente ocorrer diminuição da libido em 3 a 4 semanas e uma dificuldade em obter ereções espontâneas. (36) Tal facto, é demonstrado no estudo de Armstrong et al (30), já referido anteriormente, em que cerca de 57% dos homens apresentavam uma diminuição da libido na fase de descontinuação do consumo de esteroides anabolizantes.

Além disto, os utilizadores de esteroides anabolizantes, atuais ou em fase de abstinência, muitas vezes acreditam que estas substâncias melhoram a sua vida sexual. E quando não há uma correlação das suas crenças com a realidade, esta situação pode ter um impacto negativo na libido e na *performance* sexual. (37)

4. Tratamento das Disfunções Causadas pelos Esteroides

Em primeira instância, os doentes devem fazer um teste hormonal completo, com LH, FSH, E2, T total, T livre, SHBG e PRL, hemograma completo, perfil lipídico, PSA e um perfil metabólico. O exame físico deve incluir a altura, o peso, a pressão arterial, o índice de massa corporal e a pesquisa dos sinais mais comuns do abuso de esteroides anabolizantes, como acne, ginecomastia, atrofia testicular, entre outros. Deve ainda ser aconselhado ao doente a descontinuar todos os esteroides, outras possíveis drogas administradas pelo próprio e todos os suplementos. (8,38)

4.1 Tratamento da Infertilidade

O tratamento da infertilidade masculina depende sempre da sua etiologia. Deste modo, a terapêutica tem de ter por base o estado de hipogonadismo hipogonadotrófico instalado pelo abuso crónico de esteroides anabolizantes.

El Osta et al (9) demonstraram que a qualidade do esperma tende a normalizar espontaneamente com 4 a 12 meses de cessação do consumo de esteroides anabolizantes. No entanto, esta normalização pode demorar períodos mais longos. Em doentes que não consigam esta normalização existem possibilidades de tratamento, nomeadamente a indução da espermatogénese com gonadotrofinas ou análogos de GnRH, seja por via de injeções intramusculares de hormona gonadotrofina coriónica (hCG) ou combinações de hCG e hormona gonadotrófica menopáusica (hMG). Têm ainda surgido outras opções de tratamento como terapia de substituição de testosterona (TRT), moduladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERM), como o citrato de clomifeno e o tamoxifeno, e ainda, para casos resistentes, a hipótese de injeções de hCG em combinação com o SERM.

Em doentes muito sintomáticos, um curso de 4 semanas de TRT transdérmico ou injetável pode ajudar numa melhoria imediata dos sintomas. (8)

Em particular, existem alguns pacientes que respondem ao clomifeno, mas que apesar da elevação dos níveis de LH e de FSH, não normalizam os valores endógenos de testosterona. Tal facto sugere um dano irreversível nas células de Leydig.

Além disto, existem ainda casos de doentes que já com os níveis de testosterona restaurados, continuam a demonstrar redução da libido e disfunção erétil. Possivelmente, estes casos ocorrem pela *down-regulation* irreversível dos recetores androgénicos. (10)

Assim, numa primeira fase, é extremamente importante aconselhar ao doente/casal a cessação imediata deste tipo de “suplementos” e iniciar um tratamento que estimule as células de Leydig e de Sertoli a aumentarem a síntese de testosterona e, consequentemente, estimular o epitélio germinativo e a espermatogénese.

O tratamento mais utilizado são as injeções intramusculares de hCG, geralmente de 2000 UI, 3 vezes por semana. Se não houver melhoria ao fim de 8 a 12 meses, deve-se adicionar à terapêutica a administração trisemanal de 75 UI de FSH, que vai estimular diretamente as células de Sertoli, favorecendo especialmente a espermatogénese a nível das espermátides. (19,39)

A hormona gonadotrofina coriónica hCG é um análogo da LH que estimula as células de Leydig a produzir testosterona, estimulando a espermatogénese. (39) Está ainda provado que esta hormona melhora o volume testicular em casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, preserva a função testicular e previne a atrofia dos testículos. (8) No entanto, é importante destacar que, segundo Dabaja et al (40), há estudos que mostram que a hCG em monoterapia apenas consegue manter a espermatogénese por curtos períodos de tempo e daí a necessidade de se adicionar à terapêutica outros fármacos que aumentem também a secreção da FSH (FSH recombinante ou FSH urinário).

Uma outra opção de tratamento para a infertilidade é a administração de GnRH, que vai estimular a produção endógena de FSH e LH. Geralmente, administra-se numa dose de 100 a 200 µg por dia, durante 3 meses e de forma intermitente, para não provocar uma desregulação hipofisária. (39)

Nos casos em que os níveis de testosterona são baixos e o rácio testosterona/estrogénios é normal, o citrato de clomifeno é o fármaco de eleição. Sendo um modulador do recetor de estrogénios seletivo, bloqueia o *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise. Desta forma, este bloqueio vai aumentar indiretamente a secreção de LH e a FSH da hipófise anterior e, consequentemente, aumentar a produção de testosterona endógena e a espermatogénese, respetivamente. É importante referir que como o clomifeno depende do aumento de FSH, não será tão eficaz em pacientes com níveis elevados de FSH. (21)

O tempo de recuperação da espermatogénese de cada doente, com ou sem tratamento farmacológico, é muito variável, e por isso, difícil e por vezes impossível de prever. (8)

Quanto à atrofia testicular, o tratamento mais preconizado são as injeções de hCG, já que esta tem a capacidade de preservar e prevenir a redução do volume dos testículos. Os SERMs também têm eficácia nestas situações de atrofia.

Em última instância, existem procedimentos mais invasivos, como a micro-TESE, que se baseia na extração de esperma por microdissecção dos testículos e que é utilizada em casos raros refratários ao tratamento farmacológico. (8)

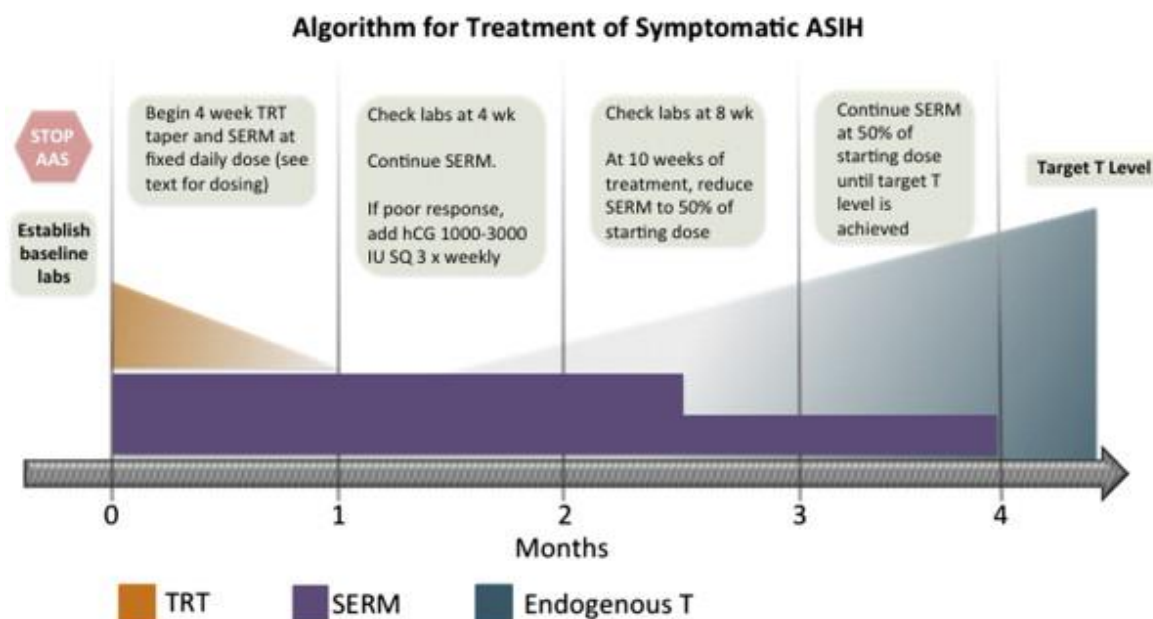


Figura 6- Algoritmo do tratamento da ASIH sintomático (41)

4.2 Tratamento das Disfunções Sexuais

Em doentes com problemas na função sexual, nomeadamente na disfunção erétil, podem ser utilizados, como primeira linha, os iPDE5, como o sildenafil, que aumentam o GMPc disponível e, consequentemente, facilitam o relaxamento do músculo cavernoso. (27) Importa ressaltar que estes fármacos não são iniciadores de ereção e, por isso, necessitam de um estímulo sexual prévio. (42)

A segunda linha para o tratamento da disfunção erétil é a injeção intracavernosa de prostaglandinas, como o Alprostadil, não obstante este fármaco não deve ser usado em homens que desejem ter filhos, uma vez que atinge o sémen, ou ainda ao uso de aparelhos de vácuo, que criam um ingurgitamento passivo do corpo cavernoso originando um ereção. (43)

Por último, a terceira linha de tratamento corresponde ao uso de implantes penianos em doentes que não respondem ao tratamento farmacológico ou que preferem um tratamento definitivo. (27)

Quanto ao tratamento da ejaculação retardada deve-se realçar que não existem neste momento fármacos aprovados para esta patologia e, por isso, utilizam-se frequentemente medicamentos que têm algum efeito no mecanismo ejaculatório de forma a resolver este problema, nomeadamente solução de testosterona a 2%, carbergolina, bupropion, amantadina, entre outros. (44)

Os sintomas de redução da libido provavelmente vão melhorar gradualmente à medida que a produção de testosterona regressa aos seus valores basais, sendo no entanto frequente que consumidores de esteroides anabolizantes, mesmo fazendo a terapia “post-cycle”, sintam a redução da libido durante semanas a meses, o que faz com que muitos acabem por retomar o abuso deste tipo de substâncias. (11)

Importa, todavia, realçar que existem sintomas de abstinência associados à cessação do consumo deste tipo de substâncias, nomeadamente alterações do humor, insónia, anorexia, diminuição da libido, fadiga, cefaleias, dores musculares e nas articulações e vontade de consumir mais esteroides. Perante este quadro, o tratamento destes sintomas passa pela prescrição de antidepressivos, anti-inflamatórios não esteroides e clonidina. (9)

Tabela 3-Resumo da terapêutica das disfunções sexuais (11,27,43,44)

Disfunção Erétil	Ejaculação Retardada	Redução da Libido
1ª linha: iPDE5	Não existem atualmente fármacos aprovados. No entanto utiliza-se frequentemente: Solução de testosterona a 2%; Carbergolina; Bupropion; Amantadina, entre outros.	Melhoram gradualmente à medida que a produção de testosterona regressa aos seus valores basais
2ª linha: injeção intracavernosa de prostaglandinas; aparelhos de vácuo		
3ª linha: implantes penianos		

5. Venda Livre de Suplementos de Testosterona

Apesar de este ser um tópico ainda muito pouco estudado, Abram et al (45) confirmaram em 2015, com a pesquisa “buy steroids”, que cerca de 87% dos *sites* anunciavam a venda de esteroides anabolizantes sem necessidade de prescrição médica. Estes *sites* incluíam vendas de esteroides anabolizantes sintéticos (dianabol, anadrol); preparações injetáveis de testosterona (enantato, cipionato); hormonas não esteroides, como a hormona de crescimento ou a levotiroxina; medicação para a disfunção erétil, como o sildenafil ou tadalafil; e ainda agentes de recuperação, como a hormona gonadotrófica coriônica (hCG) ou clomifeno.

A este respeito e a título de exemplo, os consumidores de esteroides anabolizantes frequentemente utilizam doses baixas de hCG subcutânea ou intramuscular, entre 250 a 500IU, administrando-as diária ou ocasionalmente por várias semanas próximo do fim de cada “cycle” ou nas primeiras semanas do regime “post-cycle”. (8)

Por outro lado, muitos utilizadores tentam mitigar os efeitos colaterais dos esteroides na função sexual, através do uso de iPDE5 como prevenção ou tratamento da disfunção erétil. Além deste, compram ainda, frequentemente, afrodisíacos naturais de venda livre, nos quais foram anteriormente detetados análogos sintéticos de iPDE5. (8)

Nos Estados Unidos, as vendas anuais de testosterona aumentaram de 18 milhões de dólares em 1988 para 70 milhões em 2000 e mais de 2 biliões de dólares em 2013, com as vendas direcionadas principalmente para homens de meia idade e mais velhos. (46)

É importante referir que a maior parte destes *sites* de venda, independentemente do país de origem, aceitam meios de pagamento comuns como *paypal* ou *bitcoin*, são fornecidos por empresas farmacêuticas internacionais não reguladas e enviam tais produtos diretamente para a morada de residência com declaração legal de renúncia, delegando no consumidor a responsabilidade legal pelo cumprimento das leis locais de regulação do consumo.

O *National Institute on Drug Abuse* e o *Government Accountability Office* concluíram que a *internet* é o local mais utilizado para adquirir esteroides anabolizantes sem prescrição médica. Para além disto, os esteroides anabolizantes são frequentemente vendidos de forma clandestina em ginásios e de pessoa para pessoa.

Acresce ainda que, muitas vezes, os vendedores conseguem escapar às leis nacionais e internacionais com estratégias de *marketing* convincentes através da *internet* e com o uso de palavras como “health”, “smart” ou “sexy”, conseguindo vender este tipo de produtos como suplementos dietéticos. No entanto, segundo a FDA (*United States Food and Drug*

Administration), um suplemento dietético tem como objetivo suplementar a dieta, aumentando a ingestão de uma substância sem ser ou conter nenhum fármaco. (47)

É ainda relevante sublinhar que, para além dos *sites* de venda ilegal, existem também *sites* que se assumem como vendedores de substâncias legais, apenas porque vendem compostos com substâncias “naturais” que imitam os efeitos de aumento da massa muscular e ganho de força e energia, sem a desvantagem dos efeitos colaterais. Um exemplo deste tipo de situação é o *site* “Crazy Bulk”, que vende um produto designado “D-bal” que imita os efeitos do esteroide anabolizante metandienona, também conhecido como Dianabol, sem os seus efeitos colaterais. Contudo, neste *site*, apenas referem o alegado uso de substâncias 100% naturais, legais e seguras, sem dar a conhecer efetivamente ao consumidor que substâncias são essas e, como se tal não fosse suficiente, sugerem e incentivam ainda a compra de mais produtos anabolizantes como complemento. (45)

Além disto, constata-se frequentemente que empresas que vendem este tipo de suplementos dietéticos adicionam substâncias farmacologicamente ativas para tornar o produto mais eficaz sem conhecimento do cliente. Um estudo feito em Itália, em 2017, destaca por exemplo, um suplemento proteico, o BCAA-6000, que na sua composição apenas refere 3 aminoácidos (leucina, isoleucina e valina) e vitaminas B6 e B12, vendido com o epíteto “natural”. No entanto, em laboratório, foi detetado estanozolol na sua composição, um esteroide anabolizante com o efeito de aumentar rapidamente a massa muscular. (47) Tal facto também é transposto para suplementos de proteína *whey* (proteína do soro de leite). (48,49) Somaye Alaedini et al (50) mostraram que em 11 amostras de suplementos proteicos foi detetado o esteroide anabolizante 4-androstenediona e que 9 das quais eram proteína *whey*.

Acresce o facto de que a maior parte dos *sites* que vendem este tipo de produtos disponibilizam informações sobre como fazer o “cycle” e o “stack”, mas muito pouca informação sobre os efeitos colaterais. (45)

Em Portugal, pela análise dos dados apurados em 2018 pela Autoridade Antidopagem de Portugal (ADoP), é possível concluir que cerca de 15% das substâncias detetadas em atletas correspondiam a esteroides anabolizantes. (51) Além disso, um estudo realizado nos ginásios do grande Porto revelou que 63,6% dos praticantes de musculação já tinham usado esteroides anabolizantes. (52)

Efetivamente, o comércio social incentiva os consumidores a comentar, partilhar e promover produtos por meio de análises *online*. Como resultado, os clientes que comprem produtos, como os “T-Boosters”, frequentemente utilizam avaliações de consumidores para informar e validar a eficácia dos produtos e esclarecer dúvidas sobre a sua utilização e

interações com outros fármacos ou até álcool. (53) A título de exemplo, as análises de produtos da *Amazon* estão sob crescente escrutínio devido a hábitos de fornecedores impiedosos, através de análises falsas colocadas por "spammers" anónimos e coniventes com a empresa, e também através de análises pagas. E a importância dessas avaliações falsas de produtos acaba por ser aumentada pelo facto de os utilizadores deste tipo de substâncias terem, geralmente, um elevado nível de confiança nas informações relativas à saúde que são exibidas *online*. (54)

Neste sentido, as diretrizes de prescrição da DEA (*Drug Enforcement Administration*) para farmácias *online* exigem que os pacientes tenham um problema médico diagnosticado, de forma válida, por um médico com quem tenham uma relação médico/doente legítima. O médico deve conhecer o historial clínico do paciente e realizar um exame físico, e deve haver uma relação clinicamente defensável entre o problema apresentado, o histórico, os achados do exame e a medicação prescrita.

Contudo, embora muitas farmácias *online* legítimas sigam essas diretrizes, outras oferecem uma consulta *online* na forma de questionário médico, seguido de um contacto telefónico. Todavia, esta prática não estabelece uma relação médico/doente legalmente suficiente. (55)

5.1 Restrições Legais ao Consumo de Suplementos

Até ao ano de 1970, o consumo de esteroides anabolizantes era considerado legal. Após anos de uso e abuso, o Comité Olímpico Internacional instituiu o controlo de *doping* nas competições e banizou este tipo de substâncias do desporto. No entanto, como é do conhecimento geral, a prevalência do consumo em atletas de alta competição ou utilizadores de ginásio continua bastante elevada.

Em Portugal, o Decreto-lei nº385/99, de 28/09/1999, refere no seu artigo nº 17 que é proibida nas instalações desportivas a detenção, cedência ou venda de substâncias dopantes, nomeadamente de esteroides anabolizantes. (56) Por sua vez, o Decreto-lei nº324/2016, de 19/12/2016, na Lista de Substâncias e Métodos Proibidos constante do seu Anexo, classifica com a descrição "S1 Agentes Anabolizantes" os esteroides androgénicos anabolizantes exógenos e endógenos administrados exogenamente que são legalmente proibidos. (57)

Já nos Estados Unidos, *The Anabolic Steroids Control Act of 1990* colocou os esteroides anabolizantes, incluindo a testosterona, na sua lista de substâncias controladas, dado o seu abuso por adultos e adolescentes, nomeadamente atletas e *body builders*.

Mais recentemente, em outubro de 2016, a FDA aprovou uma série de alterações a nível da rotulagem de todos os produtos com prescrição de esteroides, acrescentando uma nova secção de Avisos e atualização da secção de Abuso e Dependência, renovando a informação de segurança existente, baseada em literatura e relatórios de casos, dos riscos associados ao abuso e dependência de AAS. Aliás, importa aqui sublinhar que a FDA somente aprova prescrições de testosterona como terapêutica de substituição em casos específicos, como problemas genéticos, falência testicular devido a quimioterapia ou infeção, entre outras.

(58)

Discussão

O tipo de hipogonadismo versado no presente trabalho, tem sido ao longo do tempo referenciado como “hipogonadismo hipogonadotrófico induzido por esteroides anabolizantes” e, mais recentemente, simplesmente como “hipogonadismo induzido por esteroides anabolizantes” (ASIH).

Segundo Coward et al (41), num dos grandes Serviços de Urologia nos Estados Unidos da América, 96 de um total de 6.033 pacientes (1,6%) consultados por hipogonadismo padeciam de ASIH, sendo que $\frac{1}{4}$ destes doentes apresentaram infertilidade e, os restantes, sequelas de hipogonadismo.

Na verdade, muitos destes consumidores abusivos de AAS não foram inicialmente percecionados como tal, tendo apenas sido diagnosticados após serem reiteradamente consultados no seguimento de investigações inconclusivas. Isto reflete o facto de que os pacientes que procuram apoio médico, apenas com muita relutância admitem o abuso de AAS, pelo que a abordagem direta dessa possibilidade devia fazer parte do diagnóstico de rotina de homens com hipogonadismo. (18)

Indubitavelmente, é por demais evidente que os potenciais riscos do consumo de elevadas doses de AAS são substancialmente superiores aos eventuais resultados, seja em termos de *performance* atlética, seja em termos de padrões estéticos.

E se é um facto que esta problemática tem vindo a ser um pouco negligenciada no que toca ao estudo devidamente aprofundado da sua prevalência, consequências médicas, prevenção e tratamento, nada invalida a necessária e urgente promoção de campanhas educacionais de alerta relativas ao uso destas substâncias, desencorajando-o veementemente, atendendo ao inegável vasto leque de efeitos adversos já identificados que afetam, designadamente, o sistema nervoso central, cardiovascular, hepático, endócrino, renal, musculoesquelético e dermatológico.

Recorrendo ainda ao exemplo dos Estados Unidos, mas consciente da sua transposição também para o caso de Portugal, dada a globalização do mercado por via da *internet*, no que concerne ao acesso aos AAS, quando se efetuam pesquisas *online* com base no termo genérico “esteroides”, os resultados devolvidos pelos motores de busca mostram uma muito maior quantidade de *sites* cientificamente objetivos (*American Academy of Endocrinology*, artigos científicos especializados, apresentações universitárias em *Power Point*) ou *sites* patrocinados pelo Governo (como por exemplo, o NIDA – *National Institute on Drug Abuse* e a DEA), promovendo mensagens contra o seu uso indevido e elencando entidades e

médicos recomendados pelas autoridades de saúde ou pelos programas de saúde pública relativamente ao tratamento.

Em contraposição, as pesquisas por nomes de AAS específicos (como por exemplo, o “Dianabol”) dificilmente devolveram esses *sites* como resultado da busca *online*. Ora, isto sugere que os *sites* contra o uso indevido destas substâncias necessitam de se aperfeiçoar, no sentido de incluírem no seu conteúdo palavras-chave que garantam que são acedidos por um mais vasto leque de pesquisas *online*.

Efetivamente, a *internet* aparenta ser um mercado muito ativo e atrativo para os AAS, representando, por isso, uma séria ameaça à saúde pública, tendo em conta os significativos efeitos colaterais reconhecidamente associados a estas substâncias. (55)

A publicidade aos AAS surge, aliás, diariamente através da comunicação social, referindo-se a atletas de alto nível dos quais se sabe ou são suspeitos de os usarem e que melhoraram, por via disso, a sua *performance*.

O mesmo sucede, aliás, noutras áreas profissionais, onde o culto da imagem pode ser um elemento incentivador ao consumo.

Na realidade, a exigência da pressão social e profissional que recai sobre estes indivíduos, impulsionados pela necessidade competitiva de obtenção de melhores resultados, muitas vezes a qualquer custo, ou pela melhoria e manutenção de alegados padrões estéticos, impele-os ao seu consumo abusivo, mas com uma enorme agravante suplementar, ao arrastarem legiões de seguidores, sobretudo adolescentes, que de alguma forma os idolatram e procuram replicar os seus comportamentos. (2)

Daí que as ditas campanhas dissuasoras do uso indevido de AAS, não se devam limitar exclusivamente a ser direcionadas para os grupos atualmente identificados como focos de consumo, mas sim englobando todo o contexto de proximidade envolvente, designadamente familiar, profissional e social, na certeza de que aí se encontrarão os potenciais e futuros utilizadores.

Por essa razão, a consciência pública da disponibilização destas substâncias na *internet* é crucial, atendendo à atual falta de capacidade ou vontade, quer do Governo, quer dos operadores de serviço de *internet*, em enfrentar este assunto.

Poder-se-á, por isso, afirmar que a condenação do uso não médico de esteroides anabolizantes segue os mesmos princípios das drogas. Tratando-se muitas vezes de um

comércio ilegal e sem vigilância, em que pouco importam as leis anteriormente citadas no presente trabalho, prevalece o interesse económico em detrimento do bem-estar e saúde da população.

Por isso mesmo, julgo ser imperioso concretizar uma reavaliação das restrições legais para controlo da venda de suplementos, sendo fundamental atuar em duas frentes: por um lado, ao nível do controlo e fiscalização de *sites* de venda *online*, mesmo daqueles reconhecidos ou acreditados como vendedores legais deste tipo de suplementos por entidades como a ASAE ou ERS, ou ainda, pelo controlo analítico em laboratório, que permita aferir a veracidade da composição descrita nos rótulos; por outro lado, através da promoção ou implementação de estratégias de controlo do uso abusivo deste tipo de substâncias, que devem preconizar uma mudança comportamental, compreendendo como a dinâmica do consumo é gerada e o que, de facto, a alimenta.

Conclusão

Após a análise da literatura, pode afirmar-se que os esteroides anabolizantes são compostos hormonais muito utilizados por *weightlifters* e utilizadores de ginásios do sexo masculino entre os 20 e os 30 anos.

No entanto, os esteroides anabolizantes têm um impacto importante, quer ao nível da saúde reprodutiva masculina, causando infertilidade pela azoospermia e atrofia testicular, quer ao nível da saúde sexual causando disfunção erétil, ejaculação retardada e redução da libido.

Todavia, apesar de atualmente já existirem alguns tratamentos para a infertilidade, como a hCG ou os SERMs, e para as disfunções sexuais, como iPDE5 ou a solução de testosterona a 2%, tratam-se de terapêuticas que demoram algum tempo a obter resultados e certos casos podem até ser irreversíveis.

Como sabemos, os esteroides anabolizantes são substâncias consideradas dopantes e proibidas por lei, nomeadamente a sua detenção, venda e dispensa sem prescrição médica e, não obstante, a sua utilização permanece altamente difundida na sociedade. Desta forma, é essencial reanalisar as restrições legais da sua utilização, de modo a que a venda e o consumo deste tipo de substâncias seja efetivamente mais controlado.

Em suma, é evidente que esta é uma temática que merece uma investigação mais aprofundada quanto à sua prevalência, consequências, prevenção e tratamento do que a que tem recebido até ao momento.

Bibliografia

1. NIDA. Anabolic Steroid DrugFacts [Internet]. 2018 Aug 12 [acedido a 14 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/anabolic-steroids>
2. Lise MLZ, Gama e Silva TS da, Ferigolo M, Barros HMT. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(4):364-70.
3. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):502–21.
4. Mhillaj E, Morgese MG, Tucci P, Bove M, Schiavone S, Trabace L. Effects of anabolic-androgens on brain reward function. *Front Neurosci*. 2015;9(295):1–13.
5. Nascimento AF, Santos AL, Alves CF, Martins DL, Santos KP, Resende PR, Posiadlo MC, Mello AR. Efeitos Colaterais do Uso Indiscriminado dos Anabolizantes. *Reun Anu Ciências*. 2018;8(1).
6. Silva PRP da, Danielski R, Czepielewski MA. Esteróides anabolizantes no esporte. *Rev Bras Med do Esporte*. 2002;8(6):235–43.
7. Gebara OC, Vieira NW, Meyer JW, Calichi AL, Tai EJ, Pierri H, Wajngarten M, Aldrighi JM. Efeitos cardiovasculares da testosterona. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(6):644–9.
8. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1271–9.
9. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwège P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl*. 2016;26(1):1–8.
10. Kanayama G, Hudson JI, Deluca J, Isaacs S, Baggish A, Weiner R, Bhasin S, Pope HG. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: An under-recognized problem. *Addiction*. 2015;110(5):823–31.
11. Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2014;35(3):341–75.
12. Wollina Q, Pabst F, Schönlebe J, Abdel-Naser MB, Konrad H, Gruner M, Haroske G,

- Klemm E, Schreiber G. Side-effects of topical androgenic and anabolic substances and steroids. a short review. *Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica Adriat.* 2007;16(3):117–22.
13. Associação Portuguesa de Urologia. Disfunção Sexual Masculina [Internet]. 2010 Jan [acedido a 22 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?https://www.apurologia.pt/publico/disturbios_da_ejaculacao_orgasmo_e_libido.htm
14. Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of anabolic steroid-induced infertility: Novel strategies for fertility maintenance and recovery. *World J Mens Health.* 2020;38(2):141–50.
15. Moreira C. Regulação Hormonal dos Sistemas Reprodutores. *Rev Ciência Elem* [Internet]. 2015 Oct 30 [acedido a 10 de janeiro de 2021];3(3):166. Disponível em: <http://rce.casadasciencias.org/art/2015/166>
16. La Vignera S, Condorelli RA, Cannarella R, Duca Y, Calogero AE. Sport, doping and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):1–12.
17. Sociedade Portuguesa de Medicina de Reprodução. Espermatogénese [Internet]. [acedido a 16 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://spmr.pt/20-repropedia/e/164-espermatogenese>
18. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: Effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47–58.
19. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl.* 2016;18(3):373–80.
20. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med.* 2017;47(9):1869–83.
21. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl.* 2016;18(3):357–63.

22. Smit DL, de Ronde W. Outpatient clinic for users of anabolic androgenic steroids: An overview. *Neth J Med*. 2018;76(4):167–75.
23. Rasmussen JJ, Selmer C, østergren PB, Pedersen KB, Schou M, Gustafsson F, Faber J, Juul A, Kistorp C. Former abusers of anabolic androgenic steroids exhibit decreased testosterone levels and hypogonadal symptoms years after cessation: A case-control study. *PLoS One*. 2016;11(8):1–16.
24. Imagem de atrofia testicular (WebPath) [Imagem na internet]. [acedido a 8 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://webpath.med.utah.edu/CINJHTML/CINJoo2.html>
25. Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahabi M, Abolhasani F, Ghasemi FM, Kashani I, Ejtemaeimehr S, Ahmadian S, Minaei B, Naraghi MA, Barbarestani M. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone deconoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(4):324–30.
26. Gårevik N, Strahm E, Garle M, Lundmark J, Ståhle L, Ekström L, Rane A. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Long term perturbation of endocrine parameters and cholesterol metabolism after discontinued abuse of anabolic androgenic steroids. 2011;127(3-5):295–300.
27. Dias JS. *Urologia Fundamental na Prática Clínica*. 1ed. Lisboa: Lidel; 2011. p. 165-77.
28. Chen L, Shi G rui, Huang D dan, Li Y, Ma C chao, Shi M, Su B, Shi G jiang. Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomed Pharmacother*. 2019 Apr;112:108585.
29. Stoian D, Mozos I, Craina M, Paul C, Velea I, Schiller A, Craciunescu M. Hypogonadism in Male Sexual Dysfunction. In: Olivier B, editor. *London: IntechOpen*; 2017.
30. Armstrong JM, Avant RA, Charchenko CM, Westerman ME, Ziegelmann MJ, Miest TS, Trost LW. Impact of anabolic androgenic steroids on sexual function. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):483–9.
31. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Chiarini V, Forti G, Maggi M. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med*. 2008;5(8):1991–8.

32. Rowland DL, Keeney C, Slob AK. Sexual response in men with inhibited or retarded ejaculation. *Int J Impot Res*. 2004;16(3):270–4.
33. Mancina R, Filippi S, Marini M, Morelli A, Vignozzi L, Salonia A, Montorsi F, Mondaini N, Vanelli GB, Donati S, Lotti F, Forti G, Maggi M. Expression and functional activity of phosphodiesterase type 5 in human and rabbit vas deferens. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(2):107–15.
34. McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJG. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016;5(4):434–49.
35. Kretser DM, Stanton P, O'Donnell L. Structure/Cells Overview. In: Skinner M editor. *Encyclopedia of Reproduction*. 2ed. Elsevier; 2018. Vol 1 p 10-6.
36. Swerdloff RS, Kandeel FR, Wang C. Sexual Function and Androgens. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2004;1(1):229-33.
37. Moss HB, Panzak GL, Tarter RE. Sexual functioning of male anabolic steroid abusers. *Arch Sex Behav*. 1993;22(1):1–12.
38. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018;6(4):513–24.
39. Pereira NM. Tratamento médico da infertilidade de causa masculina : interesse da sua utilização na era da ICSI. *Actas de lo IX Curso Basico de Andrologia*. 2002 Feb;45-54.
40. Dabaja AA, Schlegel PN. Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2014;3(1):9–16.
41. Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, Smith RP, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J Urol*. 2013;190(6):2200–5.
42. Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, Muneer A, Salonia A, Verze P. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. *Eur Urol* [internet]. 2018 [acedido a 16 de outubro de 2020]; 7–10. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/?type=archive>

43. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017;5(4):640–63.
44. Abdel-Hamid IA, Ali OI. Delayed Ejaculation: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *World J Mens Health*. 2018;36(1):22.
45. McBride JA, Carson CC, Coward RM. The Availability and Acquisition of Illicit Anabolic Androgenic Steroids and Testosterone Preparations on the Internet. *Am J Mens Health*. 2018;12(5):1352–7.
46. Ivanov N, Vuong J, Gray PB. A Content Analysis of Testosterone Websites: Sex, Muscle, and Male Age-Related Thematic Differences. *Am J Mens Health*. 2018;12(2):388–97.
47. Pellegrinia M, Rotolo MC, Busardò FP, Pacifici R, Pichini S. Non-allowed Pharmacologically Active Substances in Physical and Sexual Performance Enhancing Products. *Curr Neuropharmacol*. 2016;15(5):724–30.
48. Elliot R, Cooper^{1,3}, Kristine C.Y. McGrath¹, XiaoHong Li^{1,2} AKH. Androgen Bioassay for the Detection of Non-labeled Androgenic Compounds in Nutritional Supplements. *Int J Sport Nutr Exerc*. 2018 Jan 1; 28(1):10-8.
49. Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W, Thevis M. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J Mass Spectrom*. 2008;43(7):892–902.
50. Alaedini S, Amirahmadi M, Kobarfard F, Rastegar H, Nasirahmadi S, Shoeibi S. Survey of protein-based sport supplements for illegally added anabolic steroids methyltestosterone and 4-androstenedione by UPLC-MS/MS. *Steroids*. 2021;165(408):108758.
51. Autoridade de Antidopagem de Portugal. Relatório Estatístico da AdoP. 2018. 15 p.
52. Rocha M, Aguiar F, Ramos H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2014;9(2):98–105.
53. Tighe B, Dunn M, McKay FH, Piatkowski T. Information sought, information shared: Exploring performance and image enhancing drug user-facilitated harm reduction information in online forums. *Harm Reduct J*. 2017;14(1):1–9.

54. Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A, Yu J, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Testosterone Imposters: An Analysis of Popular Online Testosterone Boosting Supplements. *J Sex Med.* 2019;16(2):203–12.
55. Clement CL, Marlowe DB, Patapis NS, Festinger DS, Forman RF. Nonprescription steroids on the internet. *Subst Use Misuse.* 2012;47(3):329–41.
56. Diário da República. Decreto de lei nº 385/99 [Internet] 1999 Set 28. [acedido a 11 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/385/1999/09/28/p/dre/pt/html>
57. Diário da República. Portaria nº324/2016 [Internet] 2016 Dez 19. [acedido a 11 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/324/2016/12/19/p/dre/pt/html>
58. FDA. FDA approves new changes to testosterone labeling regarding the risks associated with abuse and dependence of testosterone and other anabolic androgenic steroids (AAS) [Internet]. 2016 [acedido a 10 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-new-changes-testosterone-labeling-regarding-risks-associated-abuse-and-dependence>