



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

O abuso de esteroides anabolizantes e perturbações psiquiátricas

Joana Sofia Pinto de Matos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, maio de 2015

Dedicatória

À minha irmã, por acreditar em mim.

Agradecimentos

De uma forma muito simples, que está longe de espelhar toda a minha gratidão, quero deixar registados os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho:

Ao meu orientador, o Professor Doutor Manuel Lemos pela sua inesgotável disponibilidade, rigor e espírito de colaboração, por todas as suas preciosas sugestões, pelo estímulo e compreensão demonstrada.

Agradeço à minha mãe e à minha irmã por me ajudarem a alcançar os objetivos pretendidos e a transformar os dias em conquistas.

Agradeço ainda a todos os meus amigos e familiares que sempre me apoiaram ao longo do percurso académico.

Resumo

Introdução: Os esteroides anabolizantes (EA) foram desenvolvidos nos últimos 70 anos e são análogos sintéticos da testosterona com efeitos anabólicos e androgênicos. Os EA tornaram-se substâncias de abuso devido ao seu potencial para aumentar massa muscular, perder massa adiposa e melhorar o desempenho atlético. O uso de EA está associado a uma diversidade de efeitos adversos incluindo efeitos psiquiátricos.

Objetivo: Verificar se o abuso de EA tem repercussões ao nível da incidência de transtornos psiquiátricos, por parte dos indivíduos abusadores.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca *PubMed*. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes. Foram ainda consultados livros de texto especializados e fontes de informação de sociedades científicas relevantes.

Resultados: Os sintomas psiquiátricos associados ao abuso de EA incluem agressividade, psicose, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação de hiperatividade e défice de atenção e perturbações de personalidade. Os vários estudos analisados sugerem que os sintomas de mania e hipomania surgem durante a exposição aos EA, enquanto os sintomas depressivos ou distímia se apresentam nos períodos de suspensão do consumo. Os indivíduos que consomem EA têm maior tendência para consumirem outras substâncias, por conseguinte, apresentam maior risco de dependência. Alguns autores defendem que os indivíduos iniciam o consumo de EA porque têm sintomas de distúrbios alimentares e dismorfia muscular e ficam extremamente ansiosos quando cessam os consumos.

Discussão: É necessário conhecer as consequências médicas do uso destas substâncias, identificar as lacunas do nosso conhecimento e apelar à atenção da comunidade médica para estes consumos por atletas amadores e recreativos, como um importante problema de saúde pública. Claramente, esta temática merece mais investigação quanto à sua prevalência, consequências médicas, mecanismos, prevenção e tratamento.

Palavras-chave

Esteroides anabolizantes, testosterona, androgénios, perturbações psiquiátricas.

Abstract

Introduction: Anabolic steroids (AS) were developed over the last 70 years and are synthetic analogs of testosterone with anabolic and androgenic effects. AS became a substance of abuse due to its potential to increase lean muscle mass, lose fat and improve athletic performance. The use of AS is associated with a wide range of adverse effects including psychiatric effects.

Objective: Verify if AS abuse has consequences on the incidence of psychiatric disorders.

Methodology: We conducted a literature research on PubMed database. Articles were selected according to the relevance of its content and recent articles were preferred. We consulted specialized textbooks and other sources of relevant scientific societies.

Results: The psychiatric symptoms associated with AS abuse include aggressivity, psychosis, obsessive compulsive disorder, attention deficit hyperactivity disorder and personality disorders. The studies analyzed suggest that manic and hypomanic symptoms appear during the use of AS and depression and dysthymia appear during the withdrawal. Individuals that use AS also abuse other substances, consequently, they have an increased risk of dependence. Some authors believe that individuals start to use AS because they have eating disorders and muscle dysmorphia becoming extremely anxious then they stop using these substances.

Discussion: It is necessary to know the medical consequences of the use of these substances, identify the gap in our knowledge, and focus the attention of the medical community on the use of these substances among nonathletic weightlifters as an important public health problem. Clearly, this issue deserves greater investigation of its prevalence, medical consequences, mechanisms, prevention, and treatment.

Keywords

Anabolic steroids, testosterone, androgens, psychiatric disorders.

Índice

DEDICATÓRIA	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABELAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA	9
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

Lista de Figuras

Figura 1- Via de biossíntese de androgénios e estrogénios testiculares.....	2
---	---

Lista de Tabelas

Tabela 1- Relações entre a estrutura e a atividade de EA de Pope <i>et al.</i>	4
Tabela 2- Efeitos adversos associados ao uso de EA de Pope <i>et al.</i>	6
Tabela 3- Principais conclusões dos estudos epidemiológicos publicados.....	24

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGAP	Associação de Empresas de Ginásios e Academias de Portugal
AS	<i>Anabolic steroids</i>
BDHI	<i>Buss-Durkee Hostility Inventory</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
DA	Dopamina
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders</i>
EA	Esteroides anabolizantes
ESPAD	<i>European School Survey - Project on Alcohol and other Drugs</i>
EUA	Estados Unidos da América
HAM-D	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HDHQ	<i>Hostility and Direction of Hostility Questionnaire</i>
MEDI	<i>Modified Eating Disorders Inventory</i>
Mg	Miligramas
MMRS	<i>Modified Mania Rating Scale</i>
MT	Metilttestosterona
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDQ	<i>Personality Disorder Questionnaire</i>
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
POC	Perturbação Obsessivo-Compulsiva
PSAP	<i>Point Substraction Agression Paradigm</i>
QI	Quociente de Inteligência
RR	<i>Relative Risk</i>
SCID	<i>Structured Clinical Interview for DSM-III-R</i>
SCL-90	<i>Symptom Checklist 90</i>
SDS	<i>Severity Dependence Scale</i>
VASRS	<i>Visual Analogue Self-Rating Scale</i>
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>
5-HT	Serotonina

Introdução

Os esteroides são hormonas com propriedades anti-inflamatórias, de retenção de sal, femininizantes e masculinizantes. Os androgénios são hormonas esteroides primariamente sintetizadas nas gónadas e supra-renais. De um ponto de vista quantitativo, o androgénio mais importante é a testosterona. Mais de 95% da testosterona é secretada pelas células de *Leydig* testiculares. Além da testosterona, os testículos secretam pequenas quantidades de um androgénio potente, a di-hidrotestosterona, e de androgénios fracos, a desidroepiandrosterona e a androstenediona. Os três esteroides de maior importância na função reprodutiva masculina são a testosterona, di-hidrotestosterona e o estradiol (1). As etapas da biossíntese de androgénios testiculares estão ilustradas na Figura 1.

A di-hidrotestosterona e o estradiol também derivam da conversão, nos tecidos periféricos, dos precursores androgénicos e estrogénicos secretados pelos testículos e supra-renais. Cerca de 80% das concentrações circulantes desses dois esteroides são formados pela conversão periférica. Nas células a testosterona é convertida enzimaticamente em di-hidrotestosterona pela 5 α -redutase. De seguida, a di-hidrotestosterona e a testosterona ligam-se ao mesmo recetor intracelular. Os genes que codificam o recetor estão localizados no cromossoma X. Quando a testosterona ou a di-hidrotestosterona se acoplam à terminação carboxila do recetor, as proteínas de choque térmico dissociam-se e ocorrem alterações conformacionais no recetor, que permitem a sua translocação para dentro do núcleo. No núcleo, o complexo recetor-androgénio liga-se ao ácido desoxirribonucleico (ADN) do recetor, que permite que o domínio de transativação polimórfico do recetor inicie a transcrição (1).

A testosterona é um androgénio que promove as características masculinas (efeito androgénico) e que mantém o balanço de nitrogénio e facilita a síntese proteica (efeito anabólico) (2). Os homens sintetizam 2,5 a 11mg de testosterona diariamente, enquanto as mulheres produzem 0,25mg diárias (3).

Os esteroides anabolizantes (EA) foram desenvolvidos ao longo dos últimos 70 anos e são análogos sintéticos estruturalmente relacionados com a testosterona, que se ligam a um recetor de androgénios (4). Todas as substâncias desta família têm efeitos anabólicos e androgénicos. Várias companhias farmacêuticas e até laboratórios clandestinos desenvolveram EA para maximizar os efeitos anabólicos e minimizar os efeitos androgénicos, melhorar a farmacocinética, aumentar a afinidade ao recetor e em alguns casos evitar a deteção pelos testes laboratoriais (2). No entanto, ainda não foi desenvolvido nenhum destes compostos que produza efeitos anabolizantes ou androgénicos isoladamente (5).

Uma vez que a testosterona é metabolizada rapidamente pelo fígado, foram realizadas alterações estruturais à molécula de testosterona (6). A esterificação do grupo 17-B hidroxilo tornou a molécula de testosterona mais hidrofóbica. Quando ésteres de testosterona (como o enantato e o cipionato de testosterona) são administrados numa suspensão lipídica, a sua

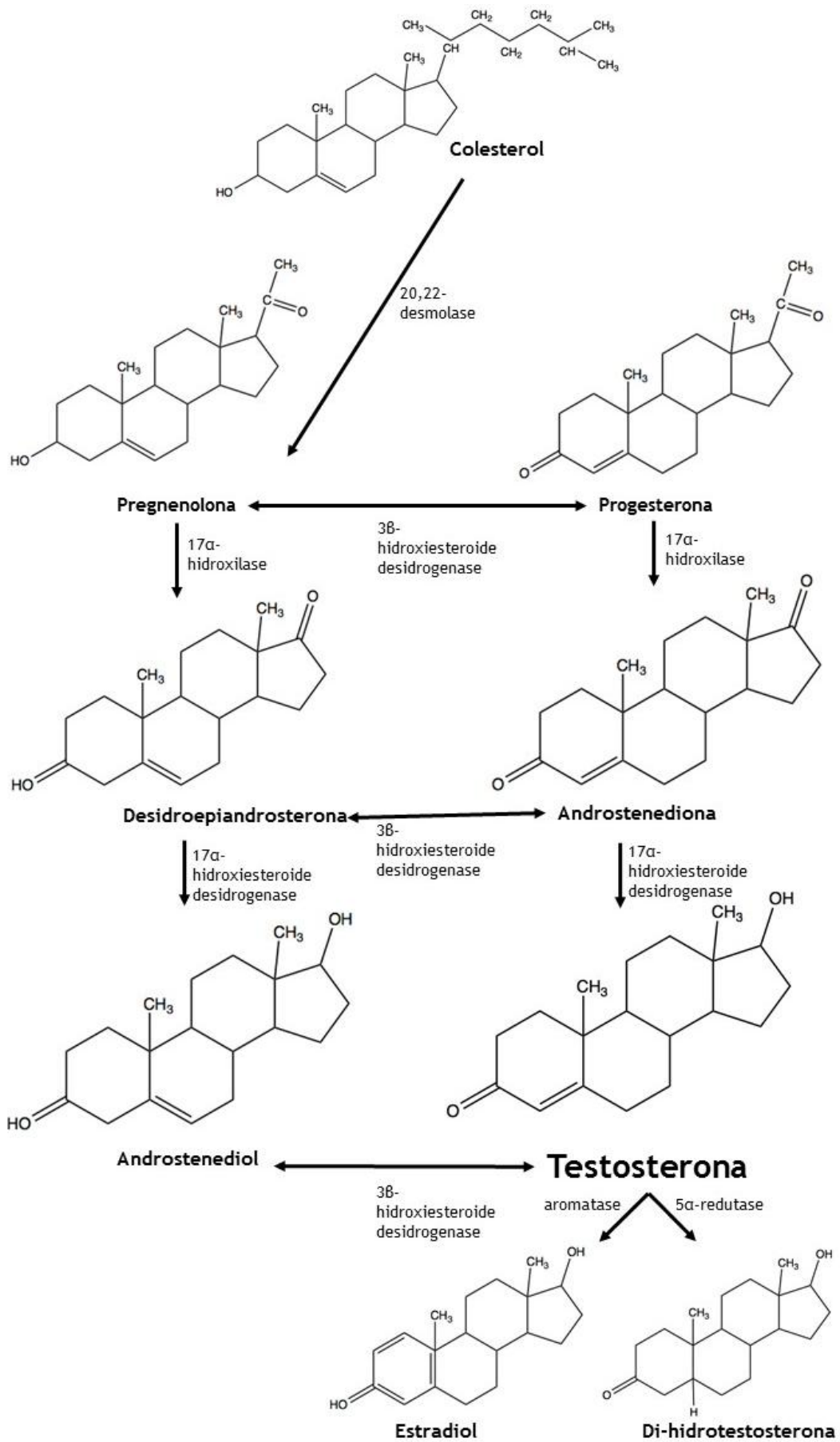


Figura 1- Via de biossíntese de androgénios e estrogénios testiculares.

libertação para o plasma torna-se muito lenta devido à sua hidrofobicidade. Esta modificação na molécula de testosterona aumenta a sua duração de ação. De seguida, estas substâncias sofrem modificação no grupo éster originando testosterona (7). Os agentes solúveis em solventes à base de lípidos usados nas preparações injetáveis permanecem no corpo por vários meses (6). A remoção do grupo 19-metil aumentou a atividade anabólica, pelo que, a 19-nortestosterona (nandrolona) é um EA potente e uma substância muito popular, tendo em conta o seu elevado número de deteções (8). A alquilação da molécula na posição 17- α com um grupo metil ou etil foi importante para criar compostos ativos oralmente (como o estanozolol), uma vez que, diminui o metabolismo hepático de primeira passagem. Alterações da estrutura no anel da testosterona foram realizadas tanto a preparações orais como parenterais e aumentaram a atividade dessas substâncias (6). As relações entre a estrutura a atividade dos vários EA podem ser consultadas na Tabela 1.

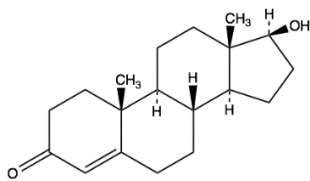
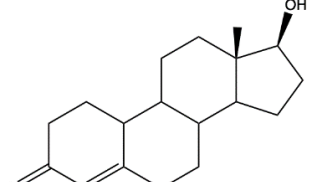
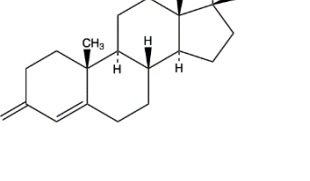
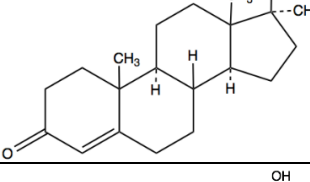
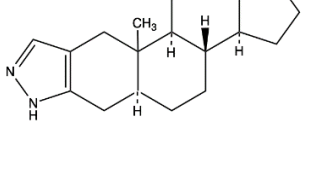
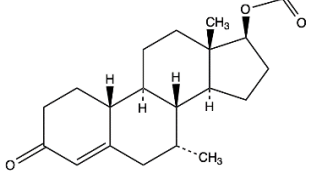
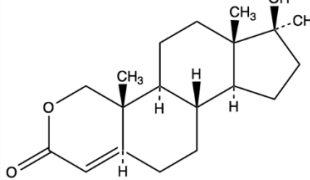
Os EA estão disponíveis como preparações orais, sublinguais, orodispersíveis, parenterais, pastilhas subcutâneas, sistemas transdérmicos, cremes e géis (2). A via mais popular entre os consumidores é a via intramuscular. As preparações orais têm um período de semivida curto e são administradas diariamente, enquanto as opções parenterais são tipicamente usadas semanalmente ou quinzenalmente. As formulações transdérmicas não permitem a administração de doses elevadas de EA. Os abusadores complementam os seus ciclos de injeções e comprimidos com fórmulas tópicas, como cremes e géis, para providenciar um nível baixo e constante de EA (9).

Os mecanismos de ação dos EA são complexos e variados. O mecanismo de ação primário dos EA envolve o estímulo à transcrição de ADN. As moléculas lipossolúveis de EA difundem-se através da membrana celular para o citoplasma, onde se ligam ao recetor de androgénios intracelular. Esses componentes entram no núcleo da célula para se ligarem ao ADN, promovendo a transcrição e a síntese proteica. Os EA também podem atuar como antagonistas de glucocorticoides, impedindo que esses compostos catabólicos se liguem ao seu recetor, limitando os possíveis efeitos do cortisol e compostos relacionados. Estas substâncias alteram a neuroquímica induzindo várias ações potencialmente psicotrópicas (2).

Os EA podem também estimular a síntese de hormona de crescimento humana e de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, assim como sub-regular a miostatina, porém estas ações ainda não estão bem esclarecidas (3).

Atualmente, o uso terapêutico de EA é limitado. As indicações mais importantes são disfunções endócrinas dos testículos e do eixo hipotálamo-hipófise (hipogonadismo masculino e atraso de crescimento). Além destas utilizações, os EA são utilizados para tratar distúrbios do equilíbrio do nitrogénio e desenvolvimento muscular, entre outras doenças não relacionadas com o sistema endócrino, como diversas formas de anemia, angioedema, carcinoma da mama e osteoporose. Apesar dos EA terem aplicações clínicas válidas, o abuso não terapêutico também ocorre (10). A evidência atual sugere que o uso não terapêutico de

Tabela 1- Relações entre a estrutura a atividade de EA. Adaptado de (9).

Molécula	Estrutura	Relações entre a estrutura e a atividade	Comentários
Testosterona		A molécula de testosterona é caracterizada por um grupo 3-ceto, grupos metil nas posições 19 e 21, um grupo 17-beta-hidroxil, e uma dupla ligação entre os átomos de carbono 4 e 5 no anel A.	A testosterona e os seus ésteres são os EA utilizados mais frequentemente por atletas profissionais e amadores.
19-nortestosterona (nandrolona)		A remoção do grupo 19-metil aumenta a atividade anabólica da molécula.	A nandrolona é uma substância popular, tendo em conta o número elevado de testes positivos.
Enantato de testosterona		A esterificação do grupo 17B-hidroxil torna a molécula mais hidrofóbica, a sua duração de ação é prolongada quando a solução é administrada numa solução lipídica.	Os ésteres de testosterona, cipionato e enantato, são usados para fins terapêuticos e também por atletas profissionais e amadores.
17-alfa metil testosterona		As substituições 17- α alquil retardam o metabolismo de primeira passagem hepático e tornam possível a administração oral destes compostos.	Os androgénios 17- α -alquilados administrados oralmente são hepatotóxicos.
Estanozolol		A substituição 17- α metil torna a molécula resistente ao metabolismo pré-sistémico e torna-a ativa oralmente. Modificações no anel A previnem a sua aromatização.	Este é também um EA frequentemente utilizado que pode ser administrado oral ou parenteralmente. Quando administrado oralmente é hepatotóxico.
7-alfa-metil 19 nortestosterona		Substituições 7- α alquil aumentam a atividade anabólica.	Devido à elevada razão entre a atividade anabólica e androgénica, e proteção prostática, está a ser explorada para utilização na terapia de substituição hormonal e em regimes contraceptivos masculinos.
Oxandrolona		Substituições 17- α alquil retardam o metabolismo hepático de primeira passagem e tornam esta substância ativa oralmente. Devido à modificação no anel A não sofre aromatização.	É um agente ativo oralmente. Devido à substituição 17- α alquil, pode ser hepatotóxico.

EA é um fenômeno mundial, sendo evidente o aumento recente das prescrições de EA (11, 12).

Os EA tornaram-se substâncias de abuso muito disseminadas devido ao seu potencial para aumentar massa muscular, perder massa adiposa e melhorar o desempenho atlético, muitas vezes além dos limites que seriam possíveis naturalmente sem a droga (5, 13).

Os abusadores típicos de EA são do sexo masculino e frequentemente não participam em desportos organizados. Os consumidores incluem adolescentes, estudantes universitários, atletas profissionais e Olímpicos, culturistas e atletas recreativos, entre outros (14, 15).

Os abusadores de EA optam por múltiplos agentes desde preparações para uso veterinário até produtos adquiridos no mercado negro, apresentando contaminantes e impurezas (11). Apesar destas substâncias poderem ser obtidas através de médicos, o acesso é frequentemente facilitado por outras fontes, como a internet, colegas de treino, proprietários de ginásios, instrutores ou treinadores (16).

A internet permite acesso fácil a EA. Existem diversos *web-sites* que apresentam uma posição a favor destas substâncias, questionando publicamente a prática médica corrente. Ofertas de EA e outras substâncias dopantes, juntamente com aconselhamento médico de legitimidade questionável, encontram-se disseminados nesses *web-sites*. Estes *web-sites* providenciam também orientações detalhadas de uso, procedimentos associados a riscos sérios para a saúde, que são provavelmente desconhecidos da maioria dos clínicos (17).

As doses administradas pelos abusadores de EA são muitas vezes superiores aos níveis terapêuticos de reposição (18). Os utilizadores com fins não terapêuticos frequentemente abusam de múltiplos agentes, com semi-vidas e solubilidades diferentes. O abuso de EA normalmente ocorre em ciclos repetidos de 6 a 12 semanas, seguidos de períodos de suspensão (11).

O uso de EA está associado a uma diversidade de efeitos adversos (Tabela 2), incluindo dislipidemia, cardiomiopatia, supressão prolongada do eixo hipotálamo-hipófise, entre outros (7). Em alguns indivíduos, o abuso de EA pode causar efeitos psiquiátricos sérios, incluindo perturbações major do humor (7, 19) que podem por vezes estar associados a comportamento violento (20, 21).

Na atualidade, a atividade física deixou de ser vista simplesmente como forma de lazer para passar a assumir uma necessidade de bem-estar, promoção de saúde, redução de *stress* e combate à obesidade (22). A par da relação com a saúde, verifica-se também um aumento da preocupação com a estética corporal e com ideais de beleza, disseminados em escala pelos meios de comunicação social. Disseminou-se o hábito de ir a ginásios e a *health clubs* como requisito essencial para estar em forma e adquirir hábitos de vida saudáveis. Atualmente, estas organizações acrescentam aos serviços de *fitness* prestados, ideais de harmonia, fomentam o culto do corpo, a estética, o retardar do envelhecimento e o reequilíbrio emocional (23).

A quantidade e a qualidade das organizações de *fitness* aumentou substancialmente nos últimos anos (24). Segundo a Associação de Empresas de Ginásios e Academias de Portugal (AGAP), Portugal já conta com 634446 membros em ginásios e *health clubs*. A AGAP verificou que em dezembro de 2012 existiam 111541 clientes ativos e que em dezembro de 2013 este número aumentou para 138485 clientes ativos, representando um aumento de 24% (25).

Tabela 2 - Efeitos adversos associados ao uso de EA^a. Adaptado de (9)

Sistema/Efeito	Gravidade
Cardiovascular	
• Dislipidemia, aterosclerose	++
• Cardiomiopatia	++
• Distúrbios de condução cardíaca	+
• Distúrbios de coagulação	+
• Policitemia	+
• Hipertensão	+
Neuroendócrino (sexo masculino)	
• Supressão do eixo hipotálamo-hipófise, hipogonadismo com a abstinência de EA	++
• Ginecomastia	+
• Hipertrofia prostática	+/-
• Cancro da próstata	+/-
• Efeitos virilizantes	++
Neuroendócrino (sexo feminino)	++
Neuropsiquiátricos	
• Perturbações do humor major: mania, hipomania, depressão	++
• Agressividade e violência	+
• Dependência de EA	++
• Apoptose neuronal, défices cognitivos	+/-
Hepáticos	
• Efeitos inflamatórios e colestáticos	+
• Peliose Hepática (raro)	+
• Neoplasias (raro)	+
Musculoesquelético	
• Fecho prematuro das epífises (em adolescentes, raro)	+
• Rotura de tendões	+
Nefrológico	
• Insuficiência renal secundária a rhabdomiólise	+
• Glomeruloesclerose segmentar focal	+
• Neoplasias (raro)	+/-
Imunitário	
• Efeito imunossupressor	+/-
Dermatológico	
• Acne	+
• Estrias	+

^a A gravidade é pontuada da seguinte forma: ++, bem reconhecida e provavelmente uma preocupação séria; +, bem reconhecida mas pouco comum ou que causa morbidade menos séria; +/-, riscos possíveis, cuja relação com o uso de EA permanece pouco compreendida.

Em paralelo com o aumento significativo da frequência de ginásios e academias, verificou-se um aumento do recurso dos seus utilizadores, ao uso de EA. Atualmente, o uso de substâncias dopantes deixou de estar associado apenas aos desportos de elite, disseminando-se também entre os atletas amadores e outros desportistas. No desporto amador, o *doping* e utilização de EA visa não essencialmente a melhoria do desempenho atlético e seus resultados, mas o desenvolvimento de massa muscular e eliminação de gorduras. A utilização de EA difere consoante o género. Os homens ambicionam essencialmente, um corpo esbelto e musculado, enquanto, as mulheres recorrem a EA como forma de perder peso mais rapidamente (26). Estas opções estão muitas vezes associadas a um distúrbio psicológico e fisiológico conhecido como “Complexo Adonis” (27) que inclui não só o treino obsessivo para desenvolver um corpo musculado, mas também distúrbios alimentares e o consumo de EA. As razões que estimulam as pessoas a consumir estas substâncias, especialmente jovens do sexo masculino, prendem-se com a necessidade psicossocial de imitar ídolos desportivos, melhorar a força e massa muscular, ganhar vantagem competitiva contra adversários, sucumbirem à pressão e influência dos pares ou desejarem tornar-se fisicamente mais atraentes. No entanto, independentemente da razão, essas práticas são ilegais em Portugal, não são eticamente corretas e acima de tudo são prejudiciais para a saúde, compreendendo um sério problema de saúde pública (26).

Na Dinamarca foi realizado um inquérito à população com idades compreendidas entre os 15 e os 60 anos de idade. Os jovens do sexo masculino, na faixa etária dos 15 aos 25 anos (31000 homens), correspondiam a 35,7% dos inquiridos e 3,4% haviam consumido EA em algum período da sua vida (28). Em 2008, a agência nacional *anti-doping (Anti-Doping Denmark)* conduziu 507 testes em ginásios privados e 111 indivíduos (22%) apresentaram resultados positivos para EA (26).

No Reino Unido é estimado que 200000 pessoas consomem EA para fins não terapêuticos. O primeiro inquérito sobre a utilização de EA foi aplicado em 21 ginásios e apurou que 8% dos inquiridos admitiram ter utilizado EA em algum período da sua vida e que 5% eram utilizadores atuais (29).

Em Portugal, os dados da Autoridade Antidopagem de Portugal (ADoP) referem que 25% dos controlos positivos diziam respeito à utilização de EA no ano 2013, comparado com 13% do ano 2012 (30). Em Portugal não foram realizados estudos de prevalência dos níveis de consumo de EA na população geral (26). No entanto, existe um estudo realizado nos ginásios do grande Porto que revelou que 63,6% dos praticantes de musculação já tinham usado EA (31).

O Grupo Pompidou do Conselho da Europa realiza um inquérito em diversos países da Europa - *European School Survey - Project on Alcohol and other Drugs (ESPAD)* - através do qual estuda a prevalência da utilização de bebidas alcoólicas, de tabaco e de drogas sociais ao nível da população escolar. Este inquérito é realizado de quatro em quatro anos, desde 1995, e Portugal participou neste estudo em todas as suas edições. Em 2011, o inquérito foi

implementado em Portugal continental pelo extinto Instituto da Droga e Toxicoddependência, sendo a amostra constituída por 1965 jovens de ambos os géneros, nascidos no ano de 1995 (15-16 anos), inscritos em escolas públicas. O referido inquérito revelou que aproximadamente 1% dos jovens inquiridos, maioritariamente do género masculino, já consumiram, pelo menos uma vez na sua vida EA. Este resultado demonstra que o problema existe em Portugal, embora a sua prevalência esteja abaixo do valor verificado nos 37 países europeus que participaram no estudo, onde a média se cifrou em 2%, maioritariamente em jovens do género masculino. Os resultados das 5 edições do ESPAD, desde o ano de 1995, demonstram que a prevalência de utilizadores de EA no nosso país se tem mantido estável, com médias entre 1 e 2% no género masculino e 0 e 1% no género feminino (32).

A presente dissertação tem como objetivo verificar se o abuso de EA tem repercussões ao nível da incidência de perturbações psiquiátricas, por parte dos indivíduos abusadores. A validação de tal relação permitirá desenvolver mecanismos de informação à opinião pública sobre os efeitos adversos do uso de EA.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) usando os seguintes termos *MeSH* de pesquisa: “*anabolic steroid abuse*”, “*psychiatry*”, “*mental disorder*” e “*psychiatric*”. Não houve restrição de idioma ou de data de publicação. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes. A partir dos artigos obtidos, da referida pesquisa, foram ainda tidos em conta outros trabalhos mencionados nas suas bibliografias, cujo interesse era pertinente. Foram ainda consultados livros de texto especializados e fontes de informação de sociedades científicas relevantes.

Resultados

No decurso da pesquisa bibliográfica foram identificados 36 estudos epidemiológicos sobre a relação entre o abuso de EA e a incidência de perturbações psiquiátricas. De seguida, descrevem-se esses estudos por ordem cronológica inversa.

O estudo de Lundholm et al (33) tinha como objetivo explorar a relação entre o uso de EA e crime violento, controlando o abuso de polissubstâncias e outros fatores de risco para violência. Os relatos de uso de EA, álcool e outras substâncias, perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) e sintomas de perturbações da personalidade, foram relacionados com registos de informação criminal a nível nacional, quociente de inteligência (QI), função psicológica e estatuto socioeconómico na infância. A amostra era composta por 10365 gémeos do sexo masculino, com idades entre 20-47 anos, que participaram no estudo *Swedish Twin Adults: Gene and Environment*. Neste estudo verificou-se que o uso de EA em qualquer fase da vida estava fortemente associado à condenação por crime violento (2.7% vs. 0.6% em condenados e não condenados, respetivamente; OR=5.0, 95% CI 2.7-9.3). Contudo esta relação foi reduzida substancialmente, deixando de ser significativa, quando controlado com outras substâncias de abuso (OR=1.6, 95% CI 0.8-3.3). Controlando para QI, função psicológica, PHDA, sintomas de perturbações da personalidade e estatuto socioeconómico na infância, não reduziu o risco.

Ip et al (34) compararam dois grupos de homens com idades superiores a 40 anos: utilizadores e não utilizadores de EA através da análise do *Anabolic 500* (35) (questionário realizado *online* em 38 *web-sites* relacionados com exercício físico, halterofilismo, culturismo e EA). Participaram 143 indivíduos, 67 utilizadores de EA e 76 não utilizadores de EA. Os utilizadores de EA, quando comparados com os não utilizadores, reportaram elevado consumo de bebidas alcoólicas (21.% vs 7.9%; $p=0.031$), preencheram critérios para distúrbio de dependência de substâncias (27.4% vs 4.0%; $p<0.001$), foram diagnosticados com distúrbio de ansiedade (12.0% vs 2.6%; $p=0.046$) e consumiam mais substâncias dopantes ($11.5\% \pm 5.6\%$ vs $4.6\% \pm 2.7\%$; $p<0.001$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto à incidência de distúrbio depressivo major, PHDA, anorexia nervosa ou bulimia nervosa.

Lindqvist et al (36) desenvolveram um estudo retrospectivo de seguimento ao longo de 30 anos cujo objetivo era verificar se o uso prévio de EA afetava a saúde mental e o abuso de substâncias. Analisaram um questionário aplicado a 683 ex-atletas suecos de elite, no *top 10* do *ranking* nacional entre 1960-1979, em desportos como *wrestling*, *powerlifting*, *olympic lifting* e atletismo. Do total da amostra, 540 ex-atletas não admitiram utilizar EA em nenhum momento da sua vida e 143 ex-atletas admitiram usar EA em algum momento da sua vida. Dos utilizadores de EA 53 eram ex-utilizadores “pesados” (múltiplos ciclos de EA durante um mínimo de 2 anos) e 89 ex-utilizadores “leves” (ciclos de EA durante menos de 2 anos).

Verificou-se que comparados com não utilizadores de EA, os ex-utilizadores tiveram mais frequentemente ajuda profissional para depressão (13% vs 5%; $p < 0.001$), ansiedade (13% vs 6%; $p < 0.01$), melancolia (13% vs 4%; $p < 0.001$), défice de concentração (4% vs 1%; $p < 0.01$) e preocupação com a saúde mental (8% vs 3%; $p < 0.001$). Os ex-utilizadores de EA tiveram ao longo da sua vida uma prevalência superior de uso de substâncias ilícitas, comparado com não utilizadores de EA (18% vs 4%; $p < 0.001$). Ex-utilizadores “pesados” de EA combinaram mais frequentemente EA com outras substâncias ilícitas ($p < 0.01$) e com álcool ($p < 0.001$) comparado com ex-utilizadores “leves” de EA. Ex-utilizadores “pesados” de EA comparados com ex-utilizadores “leves” de EA tiveram mais frequentemente ajuda profissional para ansiedade ($p < 0.01$) e para irritabilidade e agressividade ($p < 0.01$).

Björk et al (37) compararam um grupo de homens com distúrbios alimentares e outro de homens que utilizavam EA, quanto ao seu auto conceito e sintomas psiquiátricos usando o *The structural analysis of social behavior self-questionnaire* e uma versão resumida da *The symptom check list*. Neste estudo entraram 42 homens, 13 com distúrbios alimentares e 29 que haviam deixado recentemente de consumir EA. Todos os indivíduos estavam em tratamento para diferentes problemas relacionados com o consumo de EA, diagnosticados de acordo com o DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*) IV; 1 dos participantes tinha dismorfia muscular, 2 tinham PHDA, 6 tinham distúrbio de ansiedade, 10 tinham dependência de substâncias e 10 não tinham nenhum diagnóstico psiquiátrico. Ambos os grupos reportaram sintomas psiquiátricos sérios, particularmente ansiedade, depressão, sensibilidades interpessoais e perturbação obsessivo-compulsiva (POC). Os utilizados de EA deste estudo declararam que os seus problemas psiquiátricos começaram ou deterioraram-se depois do início de consumo de EA.

Ip et al (38) contrastaram as características de dois grupos de utilizadores de EA, dependentes e não dependentes de EA, através da análise do *Anabolic 500* (35). Estudaram 479 pessoas, 112 dependentes de EA e 367 não dependentes de EA. Foi identificado comportamento compatível com dependência de EA em 23.4% dos participantes. Os participantes dependentes de EA, quando comparados com os não dependentes, consumiam EA mais excessivamente, haviam consumido heroína nos últimos 12 meses (5.4% vs 7.4%, $p = 0.012$) e apresentavam diagnóstico de distúrbio de ansiedade (16.1% vs. 8.4%, $p = 0.020$) ou distúrbio depressivo major (15.2% vs. 7.4%, $p = 0.012$).

Ip et al (39) contrastaram as características de dois grupos de homens, utilizadores e não utilizadores de EA, pela análise do *Anabolic 500* (35). Da amostra de 1276 homens, 505 eram utilizadores de EA com uma média de idades de 29.3 anos (maioria praticante de exercício para fins recreativos que praticava polifarmácia) e 771 não utilizadores com uma média de idades de 25.2 anos. Os utilizadores de EA preenchiem critérios de dependência de substâncias (23.4% vs 11.2%, $p < 0.001$), de distúrbio de ansiedade (10.1% vs 6.1%, $p = 0.010$), consumo de cocaína nos últimos 12 meses (11.3% vs 4.7%, $p = 0.001$) e história de abuso sexual (6.1% vs 2.7%, $p = 0.005$). Os efeitos adversos reportados mais frequentemente, pelos

utilizadores de EA, incluíam alterações do humor (23.9%) e insónia (23.1%). Entre os utilizadores de EA, 17.4% apresentavam um diagnóstico psiquiátrico, comparado com 13.9% dos não utilizadores de EA ($p=0.095$). Os diagnósticos psiquiátricos consistiam em depressão major, distúrbio de ansiedade, PHDA, anorexia nervosa e bulimia nervosa.

Ip et al (40) estudaram detalhadamente 12 mulheres que admitiram usar EA através da análise do *Anabolic 500* (35). As consumidoras de EA declararam consumir uma média de 8.8 substâncias dopantes. Comparando com os consumidores do sexo masculino e mulheres não consumidoras de EA respetivamente, as consumidoras de EA preenchiam mais frequentemente critérios para distúrbio de dependência de substâncias (58.3% vs. 23.4%; $p=0.01$; 58.3% vs 9.1%; $p<0.001$), foram diagnosticadas com uma doença psiquiátrica (50.0% vs. 17.4%; $p=0.01$; 50.0% vs. 22.2%; $p=0.04$) e tinham história de abuso sexual (41.7% vs. 6.1%; $p<0.001$; 41.7% vs. 15.3%; $p=0.03$). Os diagnósticos psiquiátricos mais frequentes entre as consumidoras de EA incluíam bulimia nervosa e PHDA. A bulimia nervosa era mais frequentemente diagnosticada em consumidoras de EA (25%) do que em homens consumidores (0.2%; $p<0.001$) e não consumidoras de EA (3.5%; $p=0.01$). PHDA era significativamente mais comum em consumidoras de EA (16.7%) do que em não consumidoras (2.2%; $p=0.04$).

Klötz et al (41) investigaram os motivos e as consequências do uso de EA, focando a violência e o comportamento anti-social. Cinquenta reclusos foram entrevistados sobre o uso de EA e preencheram o *Addiction Severity Index*. Dos participantes, 56% admitiram uso prévio de EA, dos quais, 24% declararam ter cometido crimes violentos relacionados com o uso de EA. Trinta e três participantes admitiram alguns efeitos secundários percebidos, como irritabilidade (16%), comportamento violento (27.3%), depressão (30.3%) e dependência de EA (21.2%).

Kanayama et al (42) exploraram a síndrome de dependência de EA. Avaliaram halterofilistas experientes, do sexo masculino quanto a história de doenças psiquiátricas, através do *Structured Clinical Interview* do DSM-IV, variáveis relacionadas com o uso de EA e resultados de testes toxicológicos. Neste estudo entraram 134 homens, 72 sem história de consumo de EA, 42 consumidores de EA não dependentes e 20 homens que preenchiam os critérios DSM-IV para dependência de EA atual ou passada. Os utilizadores de EA não dependentes não apresentaram diferenças significativas com os não utilizadores de EA ou com qualquer variável. Os utilizadores dependentes de EA apresentaram diferenças substanciais em relação a ambos os grupos. Reportaram história mais frequente de distúrbio de conduta do que utilizadores de EA não dependentes (OR [95% CI]: 8.0 [1.7, 38.0]) ou não consumidores de EA (13.1 [2.8, 60.4]), e uma prevalência muito superior de abuso de opióides e dependência do que qualquer dos grupos em comparação (OR 6.3 [1.2, 34.5] e 18.6 [3.0, 116.8] respetivamente).

Beaver et al (43) examinaram os efeitos do uso de EA em comportamentos violentos. Foram utilizados modelos multivariados baseados em dados do *National Longitudinal Study of Adolescent Health* para analisar a associação entre o uso de EA, ao longo da vida e no último ano, e o envolvimento em atos violentos. Utilizaram uma amostra de 20000 estudantes

americanos matriculados do 7º ao 12º ano em 1994. Os dados foram recolhidos em três momentos, ao longo de 7 anos (2 na adolescência e 1 no início da idade adulta). Comparados com indivíduos que não consumiam EA, os jovens do sexo masculino que consumiam EA reportaram um maior envolvimento em comportamentos violentos, depois de controlados para variáveis demográficas, comportamento violento prévio e consumo de outras drogas.

Elliot et al (44) determinaram as características de uma amostra representativa nacional das raparigas estudantes do ensino secundário (n=7544) que consumiam EA através da análise de dados do *Centers of disease control and prevention national school-based Youth Risk Behavior survey*. Consumo de EA atual ou no passado foi reportado por 5.3% das estudantes do ensino secundário. Estas adolescentes apresentavam aumentos marcados de comportamentos prejudiciais para a saúde, incluindo, uso de álcool nos últimos 30 dias (OR, 8.83; 95% CI, 5.49-14.20), tabaco (OR, 5.14; 95% CI, 3.14-8.42), marijuana (OR, 7.91; 95% CI, 5.20-12.04), cocaína (OR, 10.78; 95% CI, 6.18-18.81), ter uma arma (OR, 7.54; 95% CI, 4.83-11.76) e ter sentimentos de tristeza e desespero, quase todos os dias, há 2 semanas consecutivas (OR, 4.13; 95% CI, 2.57-7.22).

Pagonis et al (45) avaliaram a presença de efeitos secundários psicopatológicos, através da monitorização dos padrões de autoadministração de vários EA num ciclo. Foram estudados dois pares de gémeos monozigóticos (um par com 24 anos de idade e o outro com 31 anos de idade). Examinou-se o impacto total do abuso no perfil psicopatológico do gémeo consumidor em comparação com o seu irmão gémeo não consumidor. Este estudo observacional comparativo detalhou a história de consumo do gémeo consumidor de EA, com o seu irmão gémeo servindo de controlo. Os gémeos consumidores apresentaram aumentos nos valores das múltiplas subescalas do SCL-90 (*Symptom Checklist 90*), com o aparecimento de sintomas que não existiam na primeira avaliação. O gémeo não consumidor manteve-se estável, indicando que o único fator responsável para a perturbação psiquiátrica do gémeo consumidor foi o uso de EA. O uso de EA provocou várias perturbações particularmente aquelas associadas a hostilidade e ideação paranóide, POC, sensibilidade interpessoal, ansiedade, hostilidade, ansiedade fóbica, ideação paranóide e psicose.

Kanayama et al (46) estudaram a imagem corporal patológica associada ao uso ilícito de EA. Os autores avaliaram 89 homens que praticavam musculação regularmente no que diz respeito a autoestima, imagem corporal, atitudes e comportamentos relacionados com alimentação e dismorfia muscular (vigorexia). Participaram 89 homens, 48 consumidores de EA e 41 não consumidores de EA. Os consumidores de EA apresentaram mais sintomas de dismorfia muscular quando comparados com não consumidores de EA. Consumidores de EA durante curtos períodos de tempo eram indistinguíveis dos não utilizadores. Os consumidores de EA durante longos períodos de tempo mostraram diferenças significativas dos não consumidores, incluindo sintomas marcados de distúrbios alimentares e dismorfia muscular.

Petersson et al (47) caracterizaram o perfil toxicológico e a causa de morte de consumidores de EA falecidos, através do estudo retrospectivo dos seus relatórios de autópsia. Os

consumidores de EA foram comparados com 68 utilizadores de anfetaminas e/ou heroína. Participaram neste estudo 120 indivíduos, sendo que 52 eram consumidores de EA e 68 eram consumidores de anfetaminas e/ou heroína (consecutivamente testados para provar que tinham resultados negativos quanto ao uso de EA). O uso de EA estava na maioria dos casos (79%) associado a uso concomitante de substâncias psicotrópicas. As mortes relacionadas com o consumo de EA diferiam em múltiplos aspetos das mortes de utilizadores de heroína ou anfetaminas, principalmente no que concerne à causa da morte. Vinte e três, 44% dos consumidores de EA de morte intencional (homicídio ou suicídio), comparado com 7% dos consumidores de heroína ($p < 0.001$) ou anfetaminas ($p < 0.001$).

No estudo de Petersson et al (48) pretendia-se esclarecer a associação entre o uso de EA e complicações psiquiátricas e letais. Os autores investigaram retrospectivamente os diagnósticos psiquiátricos de pacientes que apresentaram resultados positivos para EA nos exames toxicológicos, quando recebiam cuidados de saúde. Numa amostra total de 1463 indivíduos, 248 apresentaram resultados positivos para EA e 1215 apresentaram resultados negativos para EA (usados para comparação). A proporção de pacientes que receberam cuidados para abuso de substâncias e distúrbios psiquiátricos foram significativamente maiores nos pacientes que tinham resultado positivo para EA (RR=2.2, 95% CI=1.2-4.2 e RR=2.1, 95% CI=1.4-3.2, respetivamente).

Pagonis et al (19) avaliaram as consequências psicológicas do abuso de EA. A hipótese testada por este estudo era que o uso de EA induzia um elevado espectro de efeitos adversos psiquiátricos, cujo impacto e gravidade era dependente da intensidade do abuso. Foram aplicados instrumentos psicométricos como o SCL-90 e o HDHQ (*Hostility and Direction of Hostility Questionnaire*) aos atletas, em intervalos específicos de tempo, fornecendo um perfil psicopatológico final que foi comparado com o perfil pré-estudo. No total, os autores analisaram 320 indivíduos, que dividiram em três grupos, Grupo A- 80 indivíduos que não consumiam nenhuma substância, Grupo B- 80 utilizadores administrando um placebo e Grupo C- 160 consumidores ativos de EA. Os atletas do Grupo C foram estratificados de acordo com os seus padrões de abuso em, “leve, moderado e pesado”. Atletas dos Grupos A e B foram incluídos num subgrupo “não abuso”. O estudo mostrou um aumento estatisticamente significativo em todas as subescalas psicométricas do Grupo C e nenhuma diferença estatisticamente significativa nos Grupos A e B. Os resultados das subescalas SCL-90 mostraram uma correlação entre a intensidade do abuso e a diferença entre as avaliações finais e iniciais do estudo, quanto a: POC (coeficiente de correlação [r^2]=0.66), sensibilidade interpessoal ($r^2=0.83$), ansiedade ($r^2=0.79$), hostilidade ($r^2=0.95$), ansiedade fóbica ($r^2=0.64$), ideação paranóide ($r^2=0.88$) e psicose ($r^2=0.65$). A análise das diferenças entre os valores finais e iniciais de somatização ($r^2=0.16$) e depressão ($r^2=0.05$) não mostrou correlação com a intensidade do abuso. As diferenças entre as avaliações finais e iniciais de todas as subescalas medidas do SCL-90 nas quatro subcategorias de abuso foram altamente significativas ($p < 0.001$). Os resultados das subescalas HDHQ mostram uma correlação entre a intensidade do

abuso e a diferença entre as avaliações finais e iniciais de comportamento hostil ($r^2=0.69$), de crítica dos outros ($r^2=0.68$), de hostilidade fóbica ($r^2=0.67$), de culpa ($r^2=0.60$), de autocrítica ($r^2=0.75$), de hostilidade total ($r^2=0.86$). As diferenças entre as avaliações finais e iniciais de todas as subescalas medidas do HDHQ, nas quatro subcategorias de abuso, foram altamente significativas ($p<0.001$).

Schmidt et al (49) examinaram os efeitos da supressão aguda da secreção de testosterona no humor, em 31 homens adultos, com idades compreendidas entre os 23 e os 46 anos, sem história de doença psiquiátrica, abuso de substâncias ou EA. Catorze homens receberam inicialmente acetato de leuprolide (Lupron®, 7.5 mg intramuscular) associado a testosterona e 17 receberam acetato de leuprolide associado a placebo. Foi administrado acetato de leuprolide a cada 4 semanas, durante 3 meses. Depois do primeiro mês de acetato de leuprolide, todos os homens receberam acetato de leuprolide e enantato de testosterona ou acetato de leuprolide e placebo, a cada 2 semanas durante 1 mês. O interesse sexual e o sentimento de “pressão emocional” diminuíram significativamente ($p<0.001$ e $p<0.05$, respetivamente) durante a fase de acetato de leuprolide associado a placebo comparado com o nível basal e com a fase de acetato de leuprolide associado a testosterona. O resultado do *Beck Depression Inventory* (BDI), aumentou significativamente ($p<0.001$) durante a fase de acetato de leuprolide associado a placebo comparado com o nível basal e com a fase de acetato de leuprolide associado a testosterona. Um homem preencheu critérios DSM-IV para episódio depressivo major durante a fase de acetato de leuprolide associado a placebo e os seus resultados BDI foram 0 no nível basal, 14 durante a fase acetato de leuprolide associado a placebo e 1 durante a fase acetato de leuprolide associado a testosterona

Yates et al (21) estudaram a relação entre doses suprafisiológicas de testosterona e o aumento da agressividade. Foram aplicadas entrevistas a um grupo de 28 halterofilistas, sendo que 10 eram consumidores de EA e 18 não eram consumidores destas substâncias. Os participantes foram entrevistados usando a *Modified Mania Rating Scale* (MMRS) e a *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) para avaliar o humor, o *Buss-Durkee Hostility Inventory* (BDHI) e o *Point Substraction Agression Paradigm* (PSAP) para avaliar a agressividade e o *Personality Disorder Questionnaire* (PDQ) para avaliar a personalidade. Foram obtidas amostras de sangue para determinar os níveis de testosterona. Os consumidores de EA eram mais agressivos do que os não consumidores ($p=0.024$). O resultado do BDHI mostrou que o item correspondente à agressividade diferenciava os consumidores (18.2%) de EA dos não consumidores (13.1%) ($p=0.04$). Dos quatro distúrbios de personalidade do tipo Cluster B, os consumidores apresentavam resultados mais elevados para distúrbio de personalidade histriónica, borderline e anti-social do que os não consumidores. Dos 10 consumidores, a taxa de prevalência de diagnóstico DSM-IV para personalidade histriónica, narcisista, borderline e anti-social era 10, 20, 50 e 30%, respetivamente. Dos 18 não consumidores de EA as taxas de prevalência de diagnóstico DSM-IV para personalidade histriónica, narcisista, borderline e anti-social era 11, 0, 50 e 0%, respetivamente. Foram detetadas diferenças significativas nas

taxas de prevalência de personalidade anti-social entre consumidores e não consumidores ($p=0.036$) A avaliação dos sintomas afetivos, HAM-D (depressão) e MMRS (mania) diferiram entre os dois grupos. A média do total dos scores de HAM-D dos consumidores de EA (6.0) era superior à dos não consumidores (2.0) ($p=0.005$). A média do total dos scores de MMRS dos consumidores de EA (8.6) era superior à dos não consumidores (2.2) ($p=0.015$). A média dos resultados, de 6 itens individuais (humor deprimido, agitação, ansiedade psíquica, ansiedade somática, hipocondria, desespero) da HAM-D e de 5 itens individuais (verborreia, desassossego, ameaça, irritabilidade e preocupação com a sexualidade) da MMRS, era superior nos consumidores de EA comparando com os não consumidores ($p<0.05$).

Daly et al (50) pretendiam clarificar os efeitos endócrinos de doses suprafisiológicas de EA. Vinte voluntários saudáveis receberam metilttestosterona (MT) (40mg/dia durante três dias, seguidos de 240 mg/dia durante 3 dias) ou placebo, numa sequência fixa. As potenciais relações entre as mudanças hormonais e mudanças de humor foram avaliadas pela *Visual Analogue Self-Rating Scale* (VASRS). Alterações na tiroxina foram significativamente correlacionadas com alterações na agressividade ($r=0.5$, $p=0.02$). Alterações na testosterona total foram significativamente correlacionadas com alterações em sintomas cognitivos ($r=0.52$, $p=0.02$).

Cole et al (51) determinaram se culturistas consumidores ou ex-consumidores de EA apresentavam resultados superiores no *Modified Eating Disorders Inventory* (MEDI) do que culturistas não consumidores de EA e praticantes regulares de exercício aeróbio. Este estudo incluiu 137 participantes, 50 praticantes de exercício aeróbio, 39 culturistas não consumidores de EA, 29 utilizadores de EA e 19 ex-utilizadores. Os participantes preencheram o questionário anónimo MEDI, a *Severity of Dependence Scale* (SDS) para exercício físico e consumo de EA, e a questões sobre peso corporal, dieta, e abuso de substâncias. Ex-consumidores e consumidores atuais de EA obtiveram resultados superiores, em todas as secções do MEDI, aos grupos de não consumidores de EA. Havia uma correlação positiva significativa entre os resultados SDS para EA e os resultados do MEDI para consumidores atuais de EA.

Kanayama et al (52) investigaram a possível relação entre o uso de EA e o desenvolvimento de distúrbios de humor ou síndromes de dependência, e a iniciação do abuso de opióides. Duzentos e vinte e três homens dependentes de substâncias, admitidos numa unidade de tratamento de dependência de substâncias, que admitiram ou eram suspeitos do uso de EA, foram entrevistados quanto à história de uso de substâncias e sintomas durante o uso ou abstinência de EA. Vinte e nove homens (13%) declararam uso prévio de EA. De entre 88 homens que tinham como droga de eleição os opióides, 22 (25%) admitiram o uso de EA, versus 7 (5%) dos outros 135 homens ($p<0.001$). Vinte e quatro (83%) dos 29 consumidores de EA foram entrevistados em detalhe. Sete (29%) dos homens entrevistados, todos com dependência de opióides, declararam que ouviram falar pela primeira vez sobre opióides através de companheiros do ginásio e que obtiveram estas drogas através do mesmo vendedor

que vendia EA. Dezoito (75%) dos homens entrevistados declararam que os EA foram a primeira droga que administraram por injeção, 4 (17%) declararam agressividade severa ou violência durante o uso de EA, 1 (4%) tentou o suicídio durante a abstinência de EA e 5 (21%) descreveram uma história de dependência de EA.

Pope et al (53) estudaram o desenvolvimento de reações maníacas ou agressivas em utilizadores de EA. Foi administrado ciproionato de testosterona em doses crescentes até 600mg/por semana ou placebo, durante 6 semanas, separadas por 6 semanas sem tratamento. As escalas psicométricas utilizadas incluíam, a *Young Mania Rating Scale* (YMRS), o PSAP, a HAM-D, o *Aggression Questionnaire of Buss and Perry* e o SCL-90. Os 56 participantes foram divididos em 3 grupos, homens que não praticavam musculação regularmente e nunca usaram EA, homens que praticavam musculação regularmente (pelo menos 3 vezes por semana há pelo menos 2 anos) e que nunca usaram EA e homens que usaram ilicitamente EA no passado. Foram excluídos indivíduos com história recente de abuso de substâncias, utilização recente de EA, história atual ou prévia de doença mental ou outra condição médica clinicamente significativa. O tratamento com testosterona aumentou significativamente os scores de mania no YMRS ($p=0.002$), os scores de mania nos diários ($p=0.003$), e as respostas agressivas no PSAP ($p=0.03$). As respostas ao ciproionato de testosterona foram muito variáveis: dos 50 participantes que receberam 600 mg/semana de testosterona ciproionato, 42 (84%) apresentaram efeitos psiquiátricos mínimos (YMRS score <10), 6 (12%) desenvolveram sintomas hipomaniacos moderados (YMRS 10-19) e 2 (4%) desenvolveram sintomas hipomaniacos acentuados (YMRS ≥ 20).

Gruber et al (54) investigaram os efeitos psiquiátricos e psicológicos do uso de EA em mulheres. Foram realizadas avaliações médicas e psiquiátricas a 75 atletas do sexo feminino, com idades entre os 18 e os 65 anos, que haviam competido em pelo menos uma competição de culturismo ou que treinassem pelo menos 5 dias por semanas, durante 2 anos. A informação sobre sintomas médicos ou psiquiátricos foi obtida a partir de relatos retrospectivos. Vinte e cinco das participantes (33%) declararam uso atual ou passado de EA. Os consumidores declararam consumir outras substâncias ergogénicas além de EA. Algumas descreveram uma síndrome de dependência de polissubstâncias ergogénicas, frequentemente com morbidade significativa. Catorze (56%) das consumidoras declararam sintomas hipomaniacos, julgamento alterado (36%) e aumento da libido (24%), durante o uso de EA, e 10 (40%) declararam sintomas depressivos durante a abstinência de EA, sendo que, 9 delas havia declarado sintomas hipomaniacos durante o uso de EA. Nenhuma das participantes preencheu totalmente os critérios DSM-IV para episódio hipomaniaco ou depressivo major. Mulheres com síndromes psiquiátricas pré mórbidas não foram incluídas nesta análise. Dezanove (76%) das consumidoras declararam pelo menos um efeito adverso associado ao uso de EA. Os resultados mais interessantes foram várias síndromes psiquiátricas que incluíam práticas dietéticas rígidas, insatisfação crónica e preocupação com o aspeto físico (dismorfia muscular).

Thiblin et al (55) investigaram a causa e o tipo de morte de utilizadores de EA. Conduziram uma Investigação médico-legal das mortes de 34 homens consumidores de EA. Dos 34 consumidores de EA, 9 foram vítimas de homicídio, 11 cometeram suicídio, 12 tiveram mortes acidentais, 2 tiveram causas de morte indeterminada. Em 2 dos casos de morte acidental, os EA foram considerados parte da polifarmácia letal. Homicídios, suicídios e intoxicações acidentais ou indeterminadas, foram relacionadas com o comportamento impulsivo e desinibido caracterizado por surtos violentos, variações de humor e toma descontrolada de fármacos.

Thiblin et al (56) avaliaram se o uso de EA constituía um fator contribuinte para o processo de suicídio. Realizaram a análise médico-legal de 8 casos de suicídio em utilizadores e ex-utilizadores de EA, com idades compreendidas entre os 21 e 33 anos de idade. Um dos participantes havia experimentado ideação suicida antes de iniciar o consumo de EA. Foram cometidos 5 suicídios durante o uso de EA e 2 após 2 e 6 meses de abstinência de EA. Num dos casos não é claro se o suicídio foi cometido durante o uso ou após a descontinuação de EA. Em 5 dos casos, os familiares notaram sintomas depressivos associados à abstinência de EA. Após uso prolongado, 4 pessoas desenvolveram síndromes depressivas. Dois dos participantes exibiram sintomas de hipomania durante o período precedente ao suicídio. Quatro dos participantes praticaram atos de violência enquanto consumiam EA. Em alguns casos estes atos exacerbaram os problemas nas relações pessoais ou profissionais dos indivíduos, o que por sua vez parece ter precipitado o suicídio.

Yates et al (57) examinaram os efeitos psicosexuais do cipionato de testosterona. Neste estudo participaram 42 homens saudáveis (apenas 31 completaram o estudo) com idades compreendidas entre os 21 e os 40 anos. Participantes com diagnóstico de distúrbio psiquiátrico, elevados níveis de agressividade ou traços de perturbações da personalidade, uso prévio de EA, abuso de substâncias ou com envolvimento criminal prévio foram excluídos. Foram administradas injeções de placebo, durante 2 semanas, seguiram-se 14 semanas de administração randomizada semanal de cipionato de testosterona nas doses de 100, 250 ou 500mg. Por fim foram administradas injeções de placebo durante 12 semanas, de modo a simular a fase de abstinência. Os efeitos psicosexuais foram monitorizados com as seguintes escalas psicométricas: BDHI, *Sexual Interest and Orgasm Frequency Ratings*, *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), MMRS e HAM-D. Todas as doses de testosterona demonstraram apenas efeitos mínimos nas avaliações de humor e comportamento durante a fase aguda e de abstinência. Não se verificaram efeitos dose dependentes com nenhuma das escalas aplicadas. Contudo, um participante que recebeu 500mg de testosterona descontinuou a sua participação no estudo, na 13ª semana, devido a efeitos adversos psiquiátricos possivelmente relacionados com a substância. Este participante descreveu sintomas compatíveis com mania agitada e irritável.

Cooper et al (58) avaliaram os perfis de personalidade dos consumidores de EA e determinaram traços de personalidade pré-mórbidos através de avaliações transversais.

Foram estudados 24 indivíduos, 12 culturistas que usaram EA durante menos de 18 meses e 12 participantes que declararam nunca ter consumido EA. Foram conduzidas entrevistas, baseadas no DSM-III, a cada um dos participantes com critérios de perturbações da personalidade. Informação adicional foi obtida a partir de informantes como familiares e amigos. O grupo dos consumidores mostrou significativamente ($p < 0.05$) mais perturbações da personalidade como, personalidade paranóide, esquizotípica, anti-social, borderline, histriónica, narcisista e passiva-agressiva, comparando com o grupo de controlo. As perturbações da personalidade dos consumidores de EA prévios ao início do consumo de EA, avaliados retrospectivamente, não eram diferentes das perturbações da personalidade do grupo de controlo. Havia diferenças significativas ($p < 0.05$) entre as perturbações da personalidade antes e depois do início do consumo de EA, no grupo de consumidores de EA. Essas diferenças foram verificadas em perturbações da personalidade como, personalidade paranoide, esquizotípica, anti-social, borderline, histriónica, narcisista e passiva-agressiva.

Pope et al (59) realizaram avaliações psicológicas a 133 prisioneiros de uma instituição de correção em Massachusetts, com idades compreendidas entre os 17 e os 57 anos. Sete participantes (5%) admitiram o uso de EA, destes, 4 reportaram alterações psiquiátricas ligeiras ou nenhuma alteração psiquiátrica e 3 descreveram alterações do humor e níveis de irritabilidade relacionados com o uso de EA. Um desses 3 homens atribuiu a atividade criminal prévia ao uso de EA, vários anos antes do estudo realizou 2 ciclos de EA equivalentes a 1000-1500mg/semana de testosterona. Os outros 2 participantes atribuíam a sua retenção atual ao uso de EA. Um desses indivíduos usou múltiplos EA continuamente durante 6 anos, o outro usou testosterona de substituição prescrita em doses superiores às recomendadas, por um período inespecífico de tempo.

Tricker et al (60) examinaram os efeitos comportamentais associados ao uso de enantato de testosterona. Os autores estudaram 43 homens saudáveis, não obesos, com idades entre os 19 e os 40 anos, sem história médica, medicamentosa, psiquiátrica ou de abuso de substâncias. Todos os participantes tinham experiência prévia de halterofilismo. Os participantes foram monitorizados durante um estudo de 30 semanas que incluiu 4 semanas de controlo (placebo), 10 semanas de tratamento (placebo ou enantato de testosterona) e 16 semanas de recuperação (placebo). Foram usadas as escalas psicométricas *Multidimensional Anger Inventory*, *Mood Inventory* e *Observer Mood Inventory*. Os participantes foram aleatoriamente divididos em quatro grupos: grupo 1- placebo (3ml óleo de sésamo intramuscular) sem prática de exercício, grupo 2- testosterona (600mg de enantato de testosterona intramuscular) sem prática de exercício, grupo 3- placebo e exercício e grupo 4- testosterona e exercício. Não foram observadas diferenças significativas do nível basal (antes da administração do fármaco) entre os indivíduos que receberam testosterona e os indivíduos que receberam placebo, em nenhum dos domínios das escalas psicométricas utilizadas.

Malone et al (61) analisaram os efeitos psiquiátricos do uso de EA e averiguaram a frequência do uso de outras substâncias psicoativas numa população de consumidores de EA, comparado

com não consumidores de EA. Foram aplicados questionários a 164 participantes, com questões acerca da história médica e psiquiátrica, história de abuso de substâncias e história de uso de EA. As categorias dos consumidores foram determinadas pela história e por testes de urina. Os participantes foram divididos em consumidores atuais de EA, ex-consumidores de EA e não consumidores. As categorias dos consumidores não foram significativamente diferentes nos testes psicológicos. Consumidores de EA no passado tiveram uma incidência de diagnósticos psiquiátricos maior do que consumidores atuais ou não consumidores. O consumo de EA estava correlacionado com hipomania e a descontinuação de EA com depressão major. O abuso ou dependência de substâncias psicoativas foi relativamente baixo nas categorias de consumidores. A dependência de EA verificou-se em 12.9% dos utilizadores atuais e 15.2% dos ex-utilizadores de EA.

Porcerelli et al (62) construíram um perfil psicológico dos consumidores de EA, comparando halterofilistas e culturistas que consumiram ou não consumiram EA, aplicando o *Narcissistic Personality Inventory* e critérios de empatia. Da amostra total de 36 indivíduos, 16 eram halterofilistas que haviam usado EA no passado e 20 eram halterofilistas que não haviam usado. Os utilizadores de EA apresentavam scores significativamente mais altos de narcisismo patológico e scores significativamente inferiores nos critérios de empatia.

Kouri et al (63) avaliaram o efeito de doses supra-fisiológicas de testosterona na resposta agressiva, num contexto laboratorial controlado. Administraram doses graduais de cipionato de testosterona ou placebo a 8 indivíduos. Os participantes foram testados antes e depois do início da administração dos fármacos. Durante as sessões experimentais os participantes podiam pressionar um botão para acumular pontos que podiam trocar por dinheiro (resposta não agressiva) ou pressionar outro botão (botão B) para subtrair pontos a um oponente fictício (resposta agressiva). A resposta agressiva era instigada pela subtração de pontos ao participante que eram atribuídos ao oponente fictício. A administração de testosterona resultou num número significativamente superior de respostas agressivas comparando com o placebo ($p=0.04$) e com o nível basal ($p=0.01$). A administração de testosterona, resultou no aumento das vezes que o botão B (resposta agressiva) foi pressionado do que no nível basal ($p=0.02$). O resultado total do *Aggression Questionnaire*, após a administração de testosterona, foi significativamente superior ao nível basal ($p=0.004$).

Pope et al (64) compararam atletas consumidores de EA com não consumidores usando a *Structured Clinical Interview for DSM-III-R* (SCID). Nos consumidores de EA, o SCID foi aplicado duas vezes, para registar os períodos de consumo e os períodos de não consumo, através de relatos retrospectivos. Da amostra total de 156 atletas, 88 eram consumidores de EA atuais ou no passado e 68 eram não consumidores. De entre os utilizadores de EA, 23% reportaram uma ou mais síndromes de alteração do humor major (depressão major [13%], episódio hipomaniaco [10%] e episódio maniaco [5%]), durante períodos de uso de EA. Os consumidores de EA apresentaram distúrbios do humor durante a exposição a EA mais frequentemente do que na ausência de exposição a EA ($p<0.001$) e mais frequentemente do

que não consumidores ($p < 0.01$). Os autores acreditam que os quatro consumidores de EA que apresentaram sintomas maníacos consumiam doses superiores a 1000mg/semana. Cerca de 25% dos consumidores de EA apresentaram uma síndrome de dependência, no entanto, não foram aplicados critérios de diagnóstico formais.

Su et al (65) avaliaram os efeitos agudos de EA no humor e comportamento de 20 voluntários saudáveis, do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 18 e os 42 anos. Nenhum dos participantes era atleta de competição, tomava qualquer medicação, tinha diagnóstico de doença médica ou psiquiátrica ou tinha história prévia de consumo de EA. Durante 12 dias os participantes completaram quatro fases de tratamento, cada uma com a duração de 3 dias: 1ª fase- nível basal (placebo), 2ª fase- MT em baixa dose (40mg/dia), 3ª fase- MT em alta dose (240mg/dia) e 4ª fase- abstinência (placebo). As escalas psicométricas de avaliação usadas foram a VASRS, o BDI e o *Speilberger State Trait Anxiety Inventory State*, estas escalas foram aplicadas três vezes por dia. Adicionalmente, 15 participantes completaram a SCL-90 no fim de cada uma das quatro fases de tratamento. Quando os participantes que tomavam doses altas de MT foram comparados com aqueles no nível basal, foram verificados aumentos significativos ($p < 0.05$) dos scores de sintomas positivos de humor, sintomas negativos de humor e alterações cognitivas. Na fase de doses baixas de MT, quase todos os sintomas eram intermédios entre o nível basal e a fase de altas doses de MT. Verificaram-se aumentos significativos na BPRS, HAM-D, e BDI quando os participantes que se encontravam na fase de doses altas de MT foram comparados com aqueles no nível basal. A aplicação da SCL-90 mostrou que os níveis de hostilidade, ansiedade e somatização eram significativamente superiores com doses altas de MT comparando com o nível basal, enquanto a depressão, ansiedade, somatização e POC eram significativamente maiores com baixas doses do que com o nível basal. Foi observado um episódio maníaco agudo num dos 20 participantes, representando uma incidência de 5%. Num outro participante verificou-se hipomania.

Pope et al (66) pretendiam determinar a prevalência de vigorexia aplicando entrevistas a 108 culturistas, sendo que 55 haviam usado EA e 53 não haviam usado (controlo). Os critérios diagnósticos neste estudo eram (i) que o participante tivesse uma crença persistente e irrealista que parecia muito pequeno e fraco e (ii) que essa crença afetasse as suas atividades diárias. Três (2.8%) dos participantes tinham história de anorexia nervosa- uma taxa significativamente ($p < 0.001$) superior a 0.02% (taxa típica entre os homens americanos). Nove (8.3%) dos participantes, 2 dos quais foram anteriormente anoréxicos, apresentavam vigorexia. Quatro desses 9 participantes tiveram vigorexia apenas após consumirem EA. Cinco desses 9 participantes também declararam hipomania ou mania. Os 9 casos de vigorexia ocorreram em consumidores de EA, nenhum ocorreu entre não consumidores ($p < 0.003$). Quatro participantes consideraram que a vigorexia contribuiu para a sua decisão de começar a utilizar EA.

Brower et al (67) analisaram um questionário anónimo que investigava os padrões aditivos do uso de EA, aplicado a 49 halterofilistas abusadores de EA. Pelo menos um dos critérios DSM-III-

R de dependência de EA foi reportado por 94% da amostra. Três ou mais sintomas consistentes com o diagnóstico de dependência foram reportados por 57% dos participantes. Os critérios DSM-II-R mais frequentemente citados foram sintomas de abstinência (84%), maior quantidade de substância consumida do que o pretendido (51%), dispensa de muito tempo em atividades relacionadas com o consumo da substância (40%) e uso continuado de EA apesar dos problemas causados ou agravados pelo uso (37%). Os consumidores dependentes (n=28) distinguiam-se dos consumidores não dependentes (n=21) pelo uso de doses mais elevadas, uso de mais ciclos, maior insatisfação com o corpo e mais sintomas agressivos. Dos 49 participantes, 4% tiveram ideação suicida associada à descontinuação de EA. A análise de regressão múltipla revelou que a insatisfação com o corpo era o melhor preditor de dependência.

Pope et al (68) investigaram a associação entre o uso de EA e sintomas afetivos e psicóticos em atletas consumidores de EA. Realizaram entrevistas a 41 atletas (39 homens e 2 mulheres) com idades compreendidas entre 17 e 51 anos. Estes participantes não tinham história de doença psiquiátrica, no entanto, seis (14.6%) declararam história de abuso ou dependência de álcool e 13 (31.7%) declararam abuso ou dependência de outra substância. Nenhum dos participantes declarou uso ou dependência atual de outra substância, exceto EA. Os indivíduos deste estudo completaram entre 1 a 30 ciclos durante 8 a 240 semanas antes de participarem. A maioria usava doses 10 a 100 vezes superiores às doses terapêuticas. Cinco participantes (12.2%) preenchiam critérios DSM-III-R para sintomas psicóticos, durante os períodos de exposição a EA, sendo que nenhum participante tinha estes sintomas quando não exposto ($p=0.055$). Quatro outros participantes experimentaram sintomas psicóticos moderados ou equívocos durante a exposição a EA. Todos os 9 participantes sentiram remissão dos sintomas em poucas semanas depois de suspenderem os EA e nenhum experimentou estes sintomas na ausência de consumo de EA ($p=0.002$). Todos os consumidores que experimentaram sintomas psicóticos usavam associações de dois e quatro EA, pelo menos um deles era um EA oralmente ativo, como metandrostenolona ou oxandrolona associado a pelo menos uma preparação parenteral, como éster de testosterona ou decanoato de nandrolona, cujas doses não foram especificadas. Dos 41 consumidores de EA, 5 (12.2%) preenchiam critérios DSM-II para episódio maníaco durante a exposição aos EA, 8 (19.5%) só falharam num requisito para preencher critérios de episódio maníaco. Nenhum destes participantes preencheu critérios para episódio maníaco durante períodos de não consumo de EA, ambas as comparações foram estatisticamente significativas ($n=5$ vs. $n=0$, $p=0.055$; $n=13$ vs. $n=0$, $p<0.0001$). Dos 13 participantes com sintomas maníacos, 10 estavam a utilizar associações de EA quando experimentaram estes sintomas e os restantes 3 utilizavam exclusivamente metandrostenolona ou oxandrolona. Cinco participantes (12.2%) desenvolveram depressão major, de acordo com os critérios de DSM-III-R durante a abstinência de EA, sendo que 1 deles tinha história de depressão major prévia ao consumo de EA. Dois participantes (4.9%) desenvolveram depressão major durante períodos de abstinência de EA. Combinando os participantes que apresentaram uma síndrome maníaca completa com

aqueles que apresentaram uma síndrome depressiva completa, concluíram que os participantes desenvolviam mais significativamente uma síndrome afetiva completa durante períodos de uso de EA (n=9 ou 22%) do que durante períodos de não exposição a EA (n=2 ou 4.9%) (p=0.048).

Tabela 3 - Principais conclusões dos estudos epidemiológicos publicados.

Autor e ano de publicação	País	Principais conclusões
Lundholm 2014 (33)	Suécia	Na população geral, o abuso de polissubstâncias explica a associação relativamente forte entre o uso de EA e a condenação por um crime violento.
Ip 2014 (34)	EUA	O abuso de EA é prevalente entre homens mais velhos e está associado a polifarmácia, elevado consumo de álcool, elevada dependência de substâncias e distúrbios de ansiedade, quando comparados com não utilizadores de EA.
Lindqvist 2013 (36)	Suécia	Existe uma clara relação entre o uso de EA e problemas de saúde mental.
Björk 2013 (37)	Suécia	Os sintomas psiquiátricos sérios detetados em ambos os grupos levam as equipas médicas a prestar mais atenção a ideação suicida devido a sintomas depressivos severos.
Ip 2012 (38)	EUA	23.4% dos utilizadores de EA eram dependentes destas substâncias.
Ip 2011 (39)	EUA	Os utilizadores de EA preenchem mais frequentemente critérios para dependência de substâncias, distúrbio de ansiedade, consumo recente de cocaína e história de abuso sexual.
Ip 2010 (40)	EUA	As consumidoras de EA praticam polifarmácia, tem mais frequentemente distúrbios de dependência de substâncias, diagnóstico de doenças psiquiátricas e história de abuso sexual, do que os consumidores do sexo masculino e mulheres não consumidoras.
Klötz 2010 (41)	Suécia	Este estudo comprovou que o abuso de EA pode provocar comportamento violentos, em certos indivíduos principalmente em combinação com outras substâncias.
Kanayama 2009 (42)	EUA	Os participantes dependentes de EA apresentam um padrão distinto de psicopatologia semelhante ao de indivíduos com outras formas de dependência de substâncias, nomeadamente com a dependência opióide.
Beaver 2008 (43)	EUA	Comparados com indivíduos que não utilizam EA, jovens adultos do sexo masculino que utilizam EA, reportam envolvimento superior em comportamentos violentos.
Elliot 2007 (44)	EUA	O uso de EA não está confinado a adolescentes que praticam desportos de competição e é um indicador de adolescentes com outros comportamentos altamente perigosos para a saúde.
Pagonis 2006 (45)	Grécia	O uso de EA induziu várias alterações psiquiátricas em gémeos monozigóticos que não estavam presentes no gémeo não consumidor de EA.
Kanayama 2006 (46)	EUA	A imagem corporal patológica e visão estereotipada de masculinidade parecem ser proeminentes entre homens que utilizam EA por um longo período de tempo.
Petersson 2006 (47)	Suécia	Estes resultados suportam a associação entre o uso de EA e o uso de outras substâncias psicoativas. Os dados sugerem que os consumidores de EA se envolvem mais frequentemente em acidentes que levam a morte violenta e que tem maior risco de morte prematura do que os consumidores de outras drogas.
Petersson 2006 (48)	Suécia	O consumo de EA parece ser um indicador de risco aumentado para morte prematura.
Pagonis 2005 (19)	Grécia	Uma grande variedade de efeitos adversos psiquiátricos, induzidos pelo abuso de EA, estão correlacionados com a intensidade do abuso e que a intensidade desses efeitos psiquiátricos aumenta com o aumento do abuso.
Schmidt 2004 (49)	EUA	Este estudo sugere que hipogonadismo a curto prazo é suficiente para precipitar sintomas depressivos numa pequena minoria de jovens adultos.

Autor e ano de publicação	País	Principais conclusões
Yates 2003 (21)	EUA	As avaliações subjetivas (BDHI) e objetivas (PSAP) de agressividade encontraram associação entre o aumento de agressividade e concentrações suprafisiológicas de testosterona. Contudo, os resultados PDQ sugerem que estes achados foram influenciados pelo perfil de distúrbios de personalidade dos utilizadores de EA, uma vez que os utilizadores de EA demonstraram traços de personalidade do tipo cluster B (personalidade anti-social, borderline, e histriónica)
Daly 2003 (50)	EUA	Administração aguda de altas doses de MT suprime o eixo reprodutivo e tem impacto significativo no balanço do eixo tiroideu. Os efeitos observados a nível de humor e comportamento durante o uso de EA podem refletir alterações hormonais secundárias.
Cole 2003 (51)	Reino Unido	O uso de EA foi associado a sintomas crescentes de vigorexia e estes sintomas eram mais acentuados naqueles com resultados superiores no SDS para EA.
Kanayama 2003 (52)	EUA	O uso passado de EA parece ser comum e pouco conhecido entre homens que iniciam tratamento para abuso de substâncias, especialmente aqueles com dependência de opióides. O uso de EA pode despoletar o abuso de opióides em certos casos e pode causar morbidade por si próprio.
Pope 2000 (53)	EUA	A administração de testosterona aumenta os sintomas maníacos em homens normais. No entanto, este efeito não foi uniforme entre indivíduos, a maioria mostrou alterações psicológicas mínimas, enquanto outros desenvolveram efeitos proeminentes.
Gruber 2000 (54)	EUA	Atletas do sexo feminino não abusam só de EA, mas também de outras substâncias ergogénicas, por vezes associadas a morbidade. Adicionalmente, estas atletas apresentam frequentemente vários síndromes psiquiátricos.
Thiblin 2000 (55)	Suécia	Existe um aumento do risco de morte violenta devido a comportamento impulsivo, agressivo ou sintomas depressivos associados ao uso de EA. Os EA tem um papel contributivo na polifarmácia letal. O uso de EA pode desencadear o abuso de outras substâncias psicotrópicas.
Thiblin 1999 (56)	Suécia	Sintomas psiquiátricos e conflitos resultantes do uso a longo prazo de EA podem contribuir para o suicídio em certos indivíduos predispostos. O suicídio durante o uso de EA tende a ser impulsivo enquanto os suicídios durante a abstinência são mais frequentemente premeditados e associados a depressão severa.
Yates 1999 (57)	EUA	Doses de testosterona até 5 vezes superiores à dose fisiológica de reposição parece ter efeitos adversos mínimos a nível psicosexual na maioria dos homens normais, no entanto com doses de 500mg/semana, uma minoria de homens saudáveis, pode experimentar efeitos adversos psiquiátricos significativos. Uma vez que os utilizadores ilícitos de EA podem usar doses superiores de múltiplas drogas sob condições menos restritas, este estudo pode subestimar os efeitos psiquiátricos do uso de EA na comunidade.
Cooper 1996 (58)	África do Sul	Os resultados sugerem que o uso de EA está associado a distúrbios significativos no perfil de personalidade e que esses distúrbios de personalidade são possivelmente resultado direto do uso de EA.
Pope 1996 (59)	EUA	O uso de EA contribui de maneira importante para a atividade criminosa.
Tricker 1996 (60)	EUA	O tratamento com enantato de testosterona não causa um aumento significativo no comportamento violento relativamente ao placebo, apesar das doses administradas neste estudo não se aproximarem das doses usadas por muitos consumidores de EA.
Malone 1995 (61)	Canadá	O abuso de EA pode levar a distúrbios psiquiátricos em certos indivíduos.

Autor e ano de publicação	País	Principais conclusões
		O uso de outras substâncias psicoativas que não EA não parece ser comum em halterofilistas e culturistas.
Porcerelli 1995 (62)	EUA	Este estudo documenta uma relação entre o uso de EA e traços de personalidade narcisista.
Kouri 1995 (63)	EUA	A administração de testosterona resultou num número significativamente maior de resposta agressiva comparado com o placebo
Pope 1994 (64)	EUA	Distúrbios de humor major associados ao uso de EA podem representar um importante problema de saúde pública para atletas consumidores e para as vítimas da sua irritabilidade e agressividade.
Su 1993 (65)	EUA	Este é o primeiro estudo prospetivo a demonstrar os efeitos adversos ativadores dos EA.
Pope 1993 (66)	EUA	Distúrbios de imagem corporal, incluindo anorexia nervosa e vigorexia, podem ocorrer frequentemente em homens que praticam musculação. A vigorexia pode precipitar ou perpetuar o uso de EA em certos indivíduos.
Brower 1991 (67)	EUA	Estes dados suportam a ideia de que os EA são viciantes e sugerem que a insatisfação com o tamanho do corpo pode levar a padrões de dependência.
Pope 1988 (68)	EUA	Estes resultados sugerem que sintomas psiquiátricos major podem ser efeitos adversos comuns do uso destas substâncias.

Discussão

Após a análise da literatura, podemos concluir que os EA exercem efeitos profundos no estado mental e comportamental dos abusadores, apesar de só alguns consumidores serem afetados. Os sintomas psiquiátricos associados ao abuso de EA são múltiplos, incluindo agressividade (19, 21, 36, 41, 45, 50, 52, 53, 56, 63, 65, 67), psicose (19, 45, 68), POC (19, 37, 65), PHDA (36, 39, 40) e perturbações de personalidade (58, 62). Os vários estudos analisados sugerem que os sintomas de mania e hipomania (39, 53, 54, 56, 57, 59, 61, 65, 66, 68) surgem durante a exposição aos EA, enquanto os sintomas depressivos ou distímia (19, 21, 36-39, 41, 44, 49, 54, 56, 59, 61, 68) se apresentam nos períodos de suspensão do consumo. Tem sido registrado um aumento da taxa de suicídio entre pessoas que desenvolveram depressão na sequência da descontinuação do consumo de EA (47, 52, 55, 56, 67). Geralmente os indivíduos que consomem EA têm maior tendência para consumirem outras substâncias (36, 39, 47, 48, 51), como álcool (34, 44, 67), opióides (38, 42, 44, 52) e cocaína (39, 44), por conseguinte, apresentam maior risco de dependência (34, 38, 40, 41, 52, 54, 61, 67) fazendo uso destas substâncias por períodos mais longos e em doses supraterapêuticas. Alguns autores defendem que os indivíduos iniciam o consumo de EA porque têm sintomas de distúrbios alimentares (39, 40, 46, 51, 54, 66, 69) e dismorfia muscular (46, 51, 66), isto é, desenvolvem sintomas de insatisfação e preocupação com a imagem corporal que não é adequadamente musculada e ficam extremamente ansiosos (19, 21, 34, 36-39, 45, 65) quando cessam os consumos.

Demonstrou-se um efeito supressor agudo e dramático no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e tireoideu, após a administração de MT em doses elevadas. As mudanças na testosterona e T4 livre foram associadas ao aparecimento de sintomas cognitivos, agressividade e sintomas positivos de mania. Estes resultados sugerem que as mudanças hormonais induzidas pelos EA podem estar associadas e contribuir para os sintomas adversos de humor e comportamento (50). A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas pelos EA predispõe alguns utilizadores a depressão durante o estado de hipogonadismo e pode ser uma razão para o aumento da frequência de depressão major (70).

Se uns estudos assumem que existe uma correlação entre os problemas mentais observados e o uso de EA, ainda é difícil saber se o abuso de EA induz sintomas psiquiátricos ou se é uma consequência de sintomas psiquiátricos ou distúrbios de personalidade. Os resultados de alguns estudos clínicos sugerem que o abuso pode ser uma consequência de distúrbios de personalidade (62), enquanto outros estudos sugerem que o abuso de EA leva ao desenvolvimento de diferentes tipos de sintomas psiquiátricos (21, 58, 65, 71).

Reconhecemos que ensaios clínicos randomizados acerca do uso de EA nas doses em que os abusadores tipicamente os consomem (por vezes superiores a 100mg de testosterona ou seus equivalentes por semana) nunca vão poder ser realizados devido a questões éticas. Mesmo que fosse possível conduzir um ensaio clínico de EA, este estaria limitado pela incapacidade

de recriar os comportamentos de alto risco, a multiplicidade de agentes dopantes e substâncias acessórias, psicologia e genética dos abusadores destas substâncias. Muita da evidência acerca das consequências médicas do uso de EA emergiu de estudos retrospectivos, caso-controlo e casos clínicos, e em geral não são de elevada qualidade. Portanto, estudos com modelos animais fornecem comparações importantes com os dados em humanos.

Estudos em animais sugerem que os EA modulam uma série de sistemas neurais, incluindo o gabaérgico (72), opióide (72-77), dopaminérgico (72, 78-80), e serotoninérgico (81-84) - e esses efeitos contribuem para os efeitos psicoativos dos EA e para a evolução da dependência e síndrome de abstinência dos EA (73, 77).

A pesquisa em animais encontrou risco aumentado para agressividade e atitudes competitivas depois da toma de álcool ou anfetaminas em animais previamente tratados com EA (82, 85).

Um estudo em animais verificou que o tratamento do EA reduziu os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo e no córtex pré-frontal, reduzindo a expressão de recetores de baixa afinidade de glucocorticoides no hipocampo e aumentando os níveis plasmáticos basais matinais de corticosterona. Essas alterações estão relacionadas com a patofisiologia da depressão major, pelo que estes achados constituem evidência de que doses supra-fisiológicas de EA induzem um estado depressivo em ratos normais (86).

Outro estudo em animais revelou que o nível de recetores de serotonina (5-HT) presentes no sistema límbico do cérebro dos ratos diminui a seguir à administração de EA, sugerindo um mecanismo subjacente à depressão, associada frequentemente ao uso prolongado de EA (78).

Estudos em animais mostraram que após exposição precoce a nandrolona os ratos apresentam comportamentos relacionados com depressão e ansiedade. A nandrolona diminui a taxa de disparo de neurónios serotoninérgicos ativos espontaneamente no núcleo rafe dorsal e aumenta a taxa de disparo dos neurónios noradrenérgicos no locus coeruleus. Estes resultados indicam que a exposição a decanoato de nandrolona durante a adolescência altera o perfil emocional dos animais na idade adulta e modifica significativamente as vias serotoninérgicas e noradrenérgicas de neurotransmissão (87). Outro estudo mostrou que após a administração crónica de estanozolol, os níveis de dopamina (DA) encontram-se aumentados no hipocampo e diminuídos no córtex pré-frontal. Os níveis de 5-HT e do seu metabolito ácido 5-hidroxi indolacético (5-HIAA) encontram-se diminuídos no córtex pré-frontal, núcleo accumbens, estriatum e hipocampo. Estes resultados indicam que o uso crónico de estanozolol afeta significativamente as monoaminas cerebrais provocando modificações neuroquímicas possivelmente envolvidas na depressão e estados de *stress* relacionados (88).

Outro estudo em animais revelou que um grupo de ratos tratado com EA mostrou aumento da agressividade na puberdade e níveis elevados de comportamentos relacionados com a ansiedade na idade adulta, comparando com o grupo de controlo. Estes resultados sugerem que o uso de EA durante o período pré-púbere induz alterações comportamentais, que se

manifestam na idade adulta mesmo quando o tratamento com EA é descontinuado na adolescência (89).

Um estudo em hamsters comprovou que a exposição precoce a EA tem um efeito potente de estimular a agressividade e que a suspensão deste consumo aumenta a ansiedade associada à abstinência (90). Outro estudo verificou que ratos tratados com EA apresentaram reduções a longo prazo na inervação serotoninérgica em várias áreas do cérebro implicadas na ansiedade, como o hipotálamo anterior e a amígdala central e medial. Os animais tratados com fluoxetina reduziram a ansiedade induzida pela abstinência a EA. Este estudo comprovou que a ansiedade relacionada com a abstinência é modulada, em parte, pela sinalização da 5-HT (91). Oberlander et al demonstraram que a modulação da transmissão gabaérgica no lobo frontal pela hormona libertadora de corticotropina (CRH) desencadeia ansiedade induzida por EA em ratos do sexo feminino (92).

Verificou-se que o aumento das concentrações extracelulares de DA e de 5-HT provocadas pela cocaína são atenuadas pelo pré-tratamento com nandrolona. Dado que a saída de DA e 5-HT do núcleo accumbens está relacionada com a recompensa de substâncias estimulantes, este estudo sugere que o decanoato de nandrolona tem efeitos a longo prazo nas propriedades de recompensa induzidas pela cocaína (93).

Um estudo em animais sugeriu que os metabolitos de testosterona tem ações na via do ácido γ -aminobutírico (GABA)_A/ complexo de recetores de benzodiazepina e/ou neurónios dopaminérgicos no núcleo accumbens, mediando os estados hedónicos positivos da testosterona. Isto pode providenciar a base para o reforço positivo da dependência de EA. Comprovaram também que os metabolitos de testosterona atuam no núcleo accumbens produzindo efeitos eufóricos (74).

O abuso de EA e outros suplementos ergogénicos é uma realidade preocupante. Dada a facilidade de sua obtenção no comércio e ginásios, a publicidade enganosa e a falta de informação sobre os seus efeitos adversos, o seu consumo é cada vez mais frequente em amadores. Desta forma, é importante os profissionais de saúde estarem sensibilizados para este problema e reconhecerem os seus principais indicadores de abuso, nomeadamente hipertrofia muscular com ganho ponderal, alteração do comportamento, acne, sinais de feminização no homem e virilização nas mulheres, aumento da pressão arterial inexplicada e alterações analíticas (9). Os profissionais de saúde têm o dever e o conhecimento para ajudar nas decisões saudáveis dos seus doentes. A identificação de um abusador (ou potencial) de EA é fundamental para ajudar a prevenir consequências nefastas. É imperativo que os profissionais de saúde conheçam estas substâncias e os seus efeitos, para que possam educar os doentes, usando a evidência mais correta e atual.

Vários fatores podem explicar o porquê da temática do abuso de EA e seus efeitos adversos continuar negligenciada. Em primeiro lugar, a atenção pública encontra-se voltada para estes consumos entre atletas de elite, com ênfase no facto destas substâncias permitirem

vantagens competitivas e vitórias desonestas. Além disso, persiste a falsa crença de que o uso destas substâncias se limita a um pequeno grupo de atletas profissionais. Este conceito erróneo desvia atenções dos riscos para a saúde associados a estes consumos e do facto de o seu abuso envolver um grupo muito superior de atletas amadores. A pesquisa laboratorial deste tipo de consumos praticamente se limita aos atletas de alta competição, em parte devido ao seu elevado custo.

Em segundo lugar, os investigadores estão impedidos eticamente de conduzir estudos sobre os efeitos adversos destas substâncias em voluntários saudáveis, especialmente utilizando doses supra-fisiológicas, pelo que, muito do nosso conhecimento vem de estudos do uso destas substâncias por utilizadores habituais, complementados com a investigação em animais. Os estudos com humanos apresentam limitações metodológicas inerentes incluindo viés de seleção, uma vez que, os indivíduos que apresentam efeitos adversos estão mais propensos ou pelo contrario menos propensos a se apresentarem nesses estudos, do que aqueles que não apresentam sintomas. Pode haver viés de informação, pois os indivíduos reportam retrospectivamente estes consumos, de potência e autenticidade incerta, muitas vezes relativos a muitos anos antes. Outra limitação são as variáveis de confundimento, dado que, os consumidores de EA muitas vezes consomem uma grande variedade de substâncias dopantes, frequentemente utilizam drogas clássicas de abuso, e podem apresentar fatores de risco adicionais associados à própria prática desportiva- dieta, uso de agulhas perfurantes e outros aspetos do estilo de vida.

Por outro lado, a disseminação do consumo de EA na população geral só ocorreu nas décadas de 80 e 90, pelo que a grande maioria dos consumidores apresenta atualmente idades inferiores a 50 anos de idade (7). Esta população relativamente jovem ainda não atingiu a idade de risco para várias doenças que se manifestam mais tardiamente. Isto explica porque, até à data, escassos casos clínicos relatam eventos médicos agudos e mortes associadas a EA. É até possível que muitos dos efeitos a longo prazo se comecem a manifestar à medida que os utilizadores mais antigos atingem a idade de risco para esses fenómenos. Acreditamos que observações atuais subestimem a magnitude das consequências médicas adversas dos EA e que estas se vão tornam evidentes nas próximas 2 a 3 décadas.

Outra questão prende-se com o facto do uso de EA na população geral estar geralmente encoberto. O consumo começa tipicamente depois dos anos da adolescência, logo, inquéritos nacionais focados nesta faixa etária vão subestimar o número total de indivíduos que usam efetivamente EA (94). Além disso, os consumidores têm mais dificuldade em admitir que utilizam EA, mais do que outro tipo de consumos, talvez porque admitindo reconheceriam que as suas proezas físicas são devidas ao uso de substâncias químicas (95).

A maior parte dos consumidores de EA não confia em médicos. Existem dados que apontam que 56% dos consumidores de EA nunca revelaram a utilização destas substâncias a nenhum médico (95). Assim como, não existe conhecimento deste tipo de abuso por parte destes profissionais (96, 97).

Por último, o consumo de EA raramente precipita uma emergência médica comparativamente com uma *overdose* de álcool ou heroína. Pelo que, estes consumidores não são identificados por esta via.

Coletivamente, estes vários fatores contribuem para manter o uso pela população geral fora do conhecimento dos médicos e assim, obscurecer a real magnitude do problema.

O fenómeno de abuso de EA deve ser melhor caracterizado e os fatores de risco para o desenvolvimento de dependência de EA devem ser investigados. Pouco é conhecido sobre o tratamento do abuso e dependência destas substâncias e estudos futuros devem focar-se nas características únicas deste grupo de abusadores de substâncias. Os efeitos médicos e psiquiátricos do uso de EA devem ser melhor estudados agora que muitos dos consumidores iniciais entram na meia-idade.

É necessário conhecer as consequências médicas do uso destas substâncias, identificar as lacunas do nosso conhecimento e apelar à atenção da comunidade médica para estes consumos por atletas amadores e recreativos, como um importante problema de saúde pública.

Claramente, esta temática merece mais investigação quanto à sua prevalência, consequências médicas, mecanismos, prevenção e tratamento, do que a que tem recebido até então. Embora os efeitos adversos não estejam totalmente descobertos, os atualmente identificados são inúmeros, atingindo o sistema nervoso central, cardiovascular, endócrino, hepático, musculoesquelético, renal e dermatológico. Portanto, há uma necessidade de campanhas publicitárias e programas educacionais dirigidos à população geral e sobretudo aos adolescentes, de forma a alertar para as potenciais sequelas ameaçadoras da vida.

Referências bibliográficas

1. Braunstein GD. 12 - Testes. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's basic & clinical endocrinology McGraw-Hill Medical New York; 2011. p. 395-423.
2. Kicman A. Pharmacology of anabolic steroids. *British Journal of Pharmacology*. 2008;154(3):502-21.
3. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(11):5108-17.
4. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Hormones and Behavior*. 2010;58(1):111-21.
5. Kouri EM, Pope Jr HG, Katz DL, Oliva P. Fat-free mass index in users and nonusers of anabolic-androgenic steroids. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 1995;5(4):223-8.
6. Srinivas-Shankar U, Wu FC. Drug insight: testosterone preparations. *Nature Clinical Practice Urology*. 2006;3(12):653-65.
7. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: A looming public health concern? *Drug and Alcohol Dependence*. 2008;98(1):1-12.
8. Hoffman JR, Kraemer WJ, Bhasin S, Storer T, Ratamess NA, Haff GG, et al. Position stand on androgen and human growth hormone use. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2009;23:S1-S59.
9. Pope Jr HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 2013;35(3):341-75.
10. Fitch KD. Androgenic-anabolic steroids and the Olympic Games. *Asian Journal of Andrology*. 2008;10(3):384-90.
11. McCabe SE, Brower KJ, West BT, Nelson TF, Wechsler H. Trends in non-medical use of anabolic steroids by US college students: results from four national surveys. *Drug and Alcohol Dependence*. 2007;90(2):243-51.
12. Ottenbacher KJ, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA, Ostir GV. Androgen Treatment and Muscle Strength in Elderly Men: A Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(11):1666-73.
13. Dotson JL, Brown RT. The history of the development of anabolic-androgenic steroids. *Pediatric Clinics of North America*. 2007;54(4):761-9.

14. Baker J, Graham M, Davies B. Steroid and prescription medicine abuse in the health and fitness community: A regional study. *European Journal of Internal Medicine*. 2006;17(7):479-84.
15. Dodge TL, Jaccard JJ. The effect of high school sports participation on the use of performance-enhancing substances in young adulthood. *Journal of Adolescent Health*. 2006;39(3):367-73.
16. Perry PJ, Lund BC, Deninger MJ, Kutscher EC, Schneider J. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: an internet survey of drug utilization. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2005;15(5):326-30.
17. Brennan BP, Kanayama G, Pope HG. Performance-Enhancing Drugs on the Web: A Growing Public-Health Issue. *The American Journal on Addictions*. 2013;22(2):158-61.
18. Thevis M, Schänzer W. Synthetic anabolic agents: steroids and nonsteroidal selective androgen receptor modulators. *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis*: Springer; 2010. p. 99-126.
19. Pagonis TA, Angelopoulos NV, Koukoulis GN, Hadjichristodoulou CS. Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse. *European Psychiatry*. 2006;21(8):551-62.
20. Klötz F, Garle M, Granath F, Thiblin I. Criminality among individuals testing positive for the presence of anabolic androgenic steroids. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(11):1274-9.
21. Yates WR, Holman TL, Demers L. Measures of aggression and mood changes in male weightlifters with and without androgenic anabolic steroid use. *J Forensic Sci*. 2003;48(3).
22. Tharrett SJ, Peterson JA. *Fitness management: A comprehensive resource for developing, leading, managing, and operating a successful health/fitness club*: Healthy Learning; 2012.
23. Santos E, Correia A. *Evolução do fitness em Portugal: mudanças e desafios*. Lisboa: Visão e Contextos, Lda para AGAP. 2011.
24. Oakley B, Rhys M. *The sport and fitness sector: an introduction*: Open University/Routledge.; 2008.
25. Associação de Empresas de Ginásios e Academias de Portugal - Barómetro 2013 [25 Fev 2015]. Available from: <http://www.ehfa.eu.com>.
26. The European Health and Fitness Association - Fitness Against Doping 2011 [acesso 13 Jan 2015]. Available from: <http://www.ehfa.eu.com>.
27. Pope HG, Phillips KA, Olivardia R. *The Adonis complex: How to identify, treat, and prevent body obsession in men and boys*: Touchstone New York; 2002.

28. Møller V, McNamee M, Dimeo P. Elite sport, doping and public health: Syddansk Universitetsforlag; 2009.
29. Korkia P, Stimson G. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *International Journal of Sports Medicine*. 1997;18(7):557-62.
30. Autoridade Antidopagem de Portugal. Luta contra Dopagem no Desporto - Dados estatísticos de 2013 [acesso 26 Fev 2015]. Available from: <http://www.adop.pt>.
31. Massada M, Ribeiro S, Ferreira V. : Consumo de substâncias dopantes no desporto recreativo português - um estudo em praticantes de musculação. *Ver Med Desp informa*. 2011;2(4):19-21.
32. The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs - The 2011 ESPAD Report [acesso 25 Fev 2015]. Available from: <http://www.espad.org>.
33. Lundholm L, Frisell T, Lichtenstein P, Långström N. Anabolic androgenic steroids and violent offending: confounding by polysubstance abuse among 10 365 general population men. *Addiction*. 2015;110(1):100-8.
34. Ip EJ, Trinh K, Tenerowicz MJ, Pal J, Lindfelt TA, Perry PJ. Characteristics and behaviors of older male anabolic steroid users. *Journal of Pharmacy Practice*. 2014;0897190014527319.
35. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38(4):644-51.
36. Lindqvist A-S, Moberg T, Eriksson BO, Ehrnborg C, Rosén T, Fahlke C. A retrospective 30-year follow-up study of former Swedish-elite male athletes in power sports with a past anabolic androgenic steroids use: a focus on mental health. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;bjsports-2012-091340.
37. Björk T, Skårberg K, Engström I. Eating disorders and anabolic androgenic steroids in males-similarities and differences in self-image and psychiatric symptoms. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2013;8(1):30.
38. Ip EJ, Lu DH, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Vo JC, Perry PJ. Psychological and Physical Impact of Anabolic-Androgenic Steroid Dependence. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;32(10):910-9.
39. Ip EJ, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Perry PJ. The Anabolic 500 survey: Characteristics of male users versus nonusers of anabolic-androgenic steroids for strength training. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;31(8):757-66.
40. Ip EJ, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Kim JA, Wei H, Perry PJ. Women and anabolic steroids: an analysis of a dozen users. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2010;20(6):475-81.
41. Klötz F, Petersson A, Hoffman O, Thiblin I. The significance of anabolic androgenic steroids in a Swedish prison population. *Comprehensive Psychiatry*. 2010;51(3):312-8.

42. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Features of men with anabolic-androgenic steroid dependence: A comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2009;102(1):130-7.
43. Beaver KM, Vaughn MG, DeLisi M, Wright JP. Anabolic-androgenic steroid use and involvement in violent behavior in a nationally representative sample of young adult males in the United States. *American Journal of Public Health*. 2008;98(12):2185.
44. Elliot DL, Cheong J, Moe EL, Goldberg L. Cross-sectional study of female students reporting anabolic steroid use. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2007;161(6):572-7.
45. Pagonis TA, Angelopoulos NV, Koukoulis GN, Hadjichristodoulou CS, Toli PN. Psychiatric and hostility factors related to use of anabolic steroids in monozygotic twins. *European Psychiatry*. 2006;21(8):563-9.
46. Kanayama G, Barry S, Hudson JI, Pope Jr HG. Body image and attitudes toward male roles in anabolic-androgenic steroid users. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(4):697-703.
47. Petersson A, Garle M, Holmgren P, Druid H, Krantz P, Thiblin I. Toxicological findings and manner of death in autopsied users of anabolic androgenic steroids. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006;81(3):241-9.
48. Petersson A, Garle M, Granath F, Thiblin I. Morbidity and mortality in patients testing positively for the presence of anabolic androgenic steroids in connection with receiving medical care: a controlled retrospective cohort study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006;81(3):215-20.
49. Schmidt PJ, Berlin KL, Danaceau MA, Neeren A, Haq NA, Roca CA, et al. The Effects of Pharmacologically Induced Hypogonadism on Mood in HealthyMen. *Archives of General Psychiatry*. 2004;61(10):997-1004.
50. Daly R, Su T-P, Schmidt P, Pagliaro M, Pickar D, Rubinow D. Neuroendocrine and behavioral effects of high-dose anabolic steroid administration in male normal volunteers. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(3):317-31.
51. Cole JC, Smith R, Halford JC, Wagstaff GF. A preliminary investigation into the relationship between anabolic-androgenic steroid use and the symptoms of reverse anorexia in both current and ex-users. *Psychopharmacology*. 2003;166(4):424-9.
52. Kanayama G, Cohane GH, Weiss RD, Pope HG. Past anabolic-androgenic steroid use among men admitted for substance abuse treatment: an underrecognized problem? *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(2):156-60.

53. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 2000;57(2):133-40.
54. Gruber AJ, Pope Jr HG. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2000.
55. Thiblin I, Lindquist O, Rajs J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. *Journal of Forensic Sciences*. 2000;45(1):16-23.
56. Thiblin I, Runeson B, Rajs J. Anabolic androgenic steroids and suicide. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1999;11(4):223-31.
57. Yates WR, Perry PJ, MacIndoe J, Holman T, Ellingrod V. Psychosexual effects of three doses of testosterone cycling in normal men. *Biological Psychiatry*. 1999;45(3):254-60.
58. Cooper CJ, Noakes TD, Dunne T, Lambert MI, Rochford K. A high prevalence of abnormal personality traits in chronic users of anabolic-androgenic steroids. *British Journal of Sports Medicine*. 1996;30(3):246-50.
59. Pope HG, Kouri EM, Powell KF, Campbell C, Katz DL. Anabolic-androgenic steroid use among 133 prisoners. *Comprehensive Psychiatry*. 1996;37(5):322-7.
60. Tricker R, Casaburi R, Storer T, Clevenger B, Berman N, Shirazi A, et al. The effects of supraphysiological doses of testosterone on angry behavior in healthy eugonadal men--a clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(10):3754-8.
61. Malone Jr DA, Dimeff RJ, Lombardo JA, Sample RB. Psychiatric effects and psychoactive substance use in anabolic-androgenic steroid users. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 1995;5(1):25-31.
62. Porcerelli JH, Sandler BA. Narcissism and empathy in steroid users. *American Journal of Psychiatry*. 1995;152(11):1672-4.
63. Kouri EM, Lukas SE, Pope HG, Oliva PS. Increased aggressive responding in male volunteers following the administration of gradually increasing doses of testosterone cypionate. *Drug and Alcohol Dependence*. 1995;40(1):73-9.
64. Pope HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use: a controlled study of 160 athletes. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51(5):375-82.
65. Su T-P, Pagliaro M, Schmidt PJ, Pickar D, Wolkowitz O, Rubinow DR. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *Jama*. 1993;269(21):2760-4.
66. Pope HG, Katz DL, Hudson JI. Anorexia nervosa and "reverse anorexia" among 108 male bodybuilders. *Comprehensive Psychiatry*. 1993;34(6):406-9.

67. Brower KJ, Blow FC, Young JP, Hill EM. Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *British Journal of Addiction*. 1991;86(6):759-68.
68. Pope Jr HG, Katz DL. Affective and Psychotic Symptoms Associated. *American Journal of Psychiatry*. 1988;1(45):487.
69. Schwerin MJ, Corcorn KJ, Fisher L, Patterson D, Askew W, Olrich T, et al. Social physique anxiety, body esteem, and social anxiety in bodybuilders and self-reported anabolic steroid users. *Addictive Behaviors*. 1996;21(1):1-8.
70. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG. Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: Emerging evidence and its implications. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;109(1):6-13.
71. Pope HG, Katz DL. Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1990.
72. Frye CA. Some rewarding effects of androgens may be mediated by actions of its 5 α -reduced metabolite 3 α -androstenediol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2007;86(2):354-67.
73. Wood RI. Anabolic-androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2008;29(4):490-506.
74. Peters K, Wood R. Androgen dependence in hamsters: overdose, tolerance, and potential opioidergic mechanisms. *Neuroscience*. 2005;130(4):971-81.
75. Clark AS, Henderson LP. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2003;27(5):413-36.
76. Célérier E, Yazdi MT, Castañé A, Ghosland S, Nyberg F, Maldonado R. Effects of nandrolone on acute morphine responses, tolerance and dependence in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2003;465(1):69-81.
77. Hochberg Ze, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocrine Reviews*. 2003;24(4):523-38.
78. Kindlundh A, Lindblom J, Bergström L, Nyberg F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone induces alterations in the density of serotonergic 5ht 1b and 5ht 2 receptors in the male rat brain. *Neuroscience*. 2003;119(1):113-20.
79. Kindlundh AM, Rahman S, Lindblom J, Nyberg F. Increased dopamine transporter density in the male rat brain following chronic nandrolone decanoate administration. *Neuroscience Letters*. 2004;356(2):131-4.
80. Schroeder JP, Packard MG. Role of dopamine receptor subtypes in the acquisition of a testosterone conditioned place preference in rats. *Neuroscience Letters*. 2000;282(1):17-20.

81. Daly RC, Su T-P, Schmidt PJ, Pickar D, Murphy DL, Rubinow DR. Cerebrospinal fluid and behavioral changes after methyltestosterone administration: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(2):172-7.
82. Lindqvist A-S, Johansson-Steenland P, Nyberg F, Fahlke C. Anabolic androgenic steroid affects competitive behaviour, behavioural response to ethanol and brain serotonin levels. *Behavioural Brain Research*. 2002;133(1):21-9.
83. Ricci LA, Rasakham K, Grimes JM, Melloni RH. Serotonin-1A receptor activity and expression modulate adolescent anabolic/androgenic steroid-induced aggression in hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2006;85(1):1-11.
84. Tamaki T, Shiraishi T, Takeda H, Matsumiya T, Roy RR, Edgerton VR. Nandrolone decanoate enhances hypothalamic biogenic amines in rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2003;35(1):32-8.
85. Steenland P, Hallberg M, Kindlundh A, Fahlke C, Nyberg F. Amphetamine-induced aggression is enhanced in rats pre-treated with the anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate. *Steroids*. 2005;70(3):199-204.
86. Matrisciano F, Modafferi AM, Togna GI, Barone Y, Pinna G, Nicoletti F, et al. Repeated anabolic androgenic steroid treatment causes antidepressant-reversible alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, BDNF levels and behavior. *Neuropharmacology*. 2010;58(7):1078-84.
87. Rainer Q, Speziali S, Rubino T, Dominguez-Lopez S, Bambico FR, Gobbi G, et al. Chronic nandrolone decanoate exposure during adolescence affects emotional behavior and monoaminergic neurotransmission in adulthood. *Neuropharmacology*. 2014;83:79-88.
88. Tucci P, Morgese MG, Colaianna M, Zotti M, Schiavone S, Cuomo V, et al. Neurochemical consequence of steroid abuse: stanozolol-induced monoaminergic changes. *Steroids*. 2012;77(3):269-75.
89. Olivares EL, Silveira AL, Fonseca FV, Silva-Almeida C, Côrtes RS, Pereira-Junior PP, et al. Administration of an anabolic steroid during the adolescent phase changes the behavior, cardiac autonomic balance and fluid intake in male adult rats. *Physiology & Behavior*. 2014;126:15-24.
90. Ricci LA, Morrison TR, Melloni RH. Adolescent anabolic/androgenic steroids: Aggression and anxiety during exposure predict behavioral responding during withdrawal in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Hormones and Behavior*. 2013;64(5):770-80.
91. Ricci LA, Morrison TR, Melloni RH. Serotonin modulates anxiety-like behaviors during withdrawal from adolescent anabolic-androgenic steroid exposure in Syrian hamsters. *Hormones and Behavior*. 2012;62(5):569-78.

92. Oberlander JG, Henderson LP. Corticotropin-releasing factor modulation of forebrain GABAergic transmission has a pivotal role in the expression of anabolic steroid-induced anxiety in the female mouse. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(6):1483-99.
93. Kailanto S, Kankaanpää A, Seppälä T. Subchronic steroid administration induces long lasting changes in neurochemical and behavioral response to cocaine in rats. *Steroids*. 2011;76(12):1310-6.
94. Pope HG, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: Current best estimates. *The American Journal on Addictions*. 2014;23(4):371-7.
95. Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, Hudson JI. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction*. 2004;99(9):1189-94.
96. Dawson R. Drugs in sport-the role of the physician. *Journal of Endocrinology*. 2001;170(1):55-61.
97. Kutscher EC, Lund BC, Perry PJ. Anabolic Steroids. *Sports Medicine*. 2002;32(5):285-96.