

# **Testosterona no Desporto: reposição hormonal ou doping?**

José Pedro Teixeira Matias

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

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

maio de 2020



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à cidade da Covilhã por estes seis anos incríveis e cheios de memórias.

Um agradecimento muito especial à Prof<sup>a</sup>. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira pelo seu empenho na orientação desta dissertação e, principalmente, pela sua paciência e compreensão.

À minha família pelo apoio, não só na elaboração da dissertação, mas também ao longo deste percurso.

E por último, mas não menos importante, a todos os meus amigos que estiveram presentes não só nos bons como também nos maus momentos e tornaram esta jornada inesquecível.



# Resumo

Introdução: A competição faz parte da história da humanidade desde os seus primórdios e, como tal, a procura de formas para aumentar a performance desportiva são cada vez mais variadas. Este facto, aliado à crescente influência das redes-sociais e dos media na conceção da imagem das pessoas, leva a uma busca de métodos ditos mais rápidos de obtenção de resultados a nível físico. Posto isto, surge uma problemática interessante, que já não se prende com a prática desportiva de forma leal, mas sim quais serão as consequências para a saúde dos atletas que usam estes compostos numa tentativa de melhorar a sua performance desportiva.

Objetivos: Despertar o interesse da comunidade científica para as práticas atuais de abuso de esteroides anabolizantes androgénicos; Elucidar os atletas envolvidos nestes hábitos das consequências nefastas que estas práticas podem ter para a sua saúde; Sensibilizar as entidades reguladoras do desporto para esta problemática, motivando-as para a criação de mecanismos de prevenção e identificação destas situações; Ajudar a melhor identificar situações em que existe necessidade de suplementação hormonal em casos de Hipogonadismo secundário ao exercício físico.

Metodologia: A pesquisa bibliográfica foi realizada através do motor de busca *PubMed*. As publicações foram selecionadas de acordo com a sua relevância em relação ao tema, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes. Através da bibliografia analisada foram ainda utilizados outros trabalhos presentes nas suas bibliografias, mediante o interesse para o tema.

Conclusão: O abuso destes compostos, quer com o objetivo de melhorar o desempenho desportivo quer com a finalidade de obter uma imagem corporal mais desejada, começa a ser um problema grave de saúde pública. As limitações éticas e morais acabam por ser um entrave à realização de estudos que figurem as dosagens e práticas realmente utilizadas, quer por atletas de alta competição quer por competidores recreativos, o que nos leva a tirar conclusões muito superficiais, mas ainda assim esclarecedoras. Por tudo isto, torna-se notório que a questão principal para a elaboração de um plano que tenha em vista combater este problema passa pela premissa “educar para a saúde”. Dado que estes atletas seguem esquemas de administração e dosagens que encontram na internet, muitas delas sem base científica e completamente desreguladas, sem estarem elucidados para os potenciais efeitos nefastos para a sua saúde.

## **Palavras-chave**

*Testosterone; AAS abuse; Doping; Hormone supplementation; AAS side effects.*

# Abstract

Introduction: Competition is part of the history of mankind since its beginning. Likewise, the search for ways of enhancing sports performance grows every day. This fact, linked to the growing influence of social media on body image perception, is leading people to search for faster methods to obtain good results at the physical level. With that being said, an important issue arises, one that is not about practicing sports at an unfair level, but about the consequences for the health of these athletes that use these compounds as an attempt to improve their athletic performance.

Objectives: Peak the scientific community interest in the current practices of anabolic androgenic steroids abuse; Raise awareness for the consequences of these habits to the health of athletes; Sensitize the regulatory agencies towards this issue, motivating them to create mechanisms to prevent and identify these situations; Aiding in the identification of situations where there is a need for hormonal supplementation in athletes with hypogonadism.

Methodology: The literature was researched using PubMed's search engine. The articles were selected according to their relevance, had been given preference to the most recent ones. After analysis of the essays, other articles that were in their bibliography were used. Webpages from some agencies dedicated to this issue, were also consulted.

Conclusion: The abuse of these compounds, with the purpose of enhancing athletic performance or to get a better body image, is turning out to be a public health problem. The ethical and moral limitations prove to be an obstacle to the performance of clinical trials that mimic the actual doses and practices used by athletes and recreational users, what takes us to draw superficial conclusions. Nevertheless, they are very enlightening. With that being said, it is paramount to elaborate a plan of action to oppose this problem, one with the goal to advise athletes. The main reason for it is the fact that these practices are searched and used on the internet by athletes, a lot of them with no scientific background and completely unregulated, without being aware of the damage they may be causing to their health.

## Keywords:

*Testosterone; AAS abuse; Doping; Hormone supplementation; AAS side effects.*



# Índice

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>iii</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>v</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vii</b>
<b>Índice</b> .....	<b>ix</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>xi</b>
<b>Lista de tabelas</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Lista de abreviaturas/acrónimos</b> .....	<b>xv</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1. Objetivos.....	2
<b>2. Metodologia</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Testosterona</b> .....	<b>5</b>
3.1. Generalidades .....	5
3.2. Funções da Testosterona.....	7
3.2.1. Efeitos da testosterona no músculo-esquelético.....	7
3.2.2. Efeitos da testosterona na junção neuromuscular .....	8
3.2.3. Efeitos da testosterona no comportamento e agressividade .....	8
3.2.4. Efeitos da testosterona no metabolismo da gordura .....	9
3.2.5. Efeitos da testosterona na recuperação do exercício .....	9
3.2.6. Efeitos da testosterona no aporte sanguíneo de oxigénio e na disponibilidade energética .....	10
3.3. O efeito da atividade física nas concentrações de testosterona .....	10
<b>4. Doping</b> .....	<b>13</b>
4.1. Esteróides Anabolizantes Androgénicos.....	14
4.1.1. Efeitos adversos do uso prolongado de EAA .....	14
4.1.1.1. Sistema Reprodutivo .....	15
4.1.1.2. Sistema Cardiovascular.....	15
4.1.1.3. Fígado.....	19
4.1.1.4. Rim.....	20
4.1.1.5. Mente e Comportamento .....	21
<b>5. Síndrome de Overtraining</b> .....	<b>23</b>
<b>6. Suplementação hormonal</b> .....	<b>25</b>
<b>7. Conclusão</b> .....	<b>27</b>
<b>8. Referências Bibliográficas</b> .....	<b>29</b>



# Lista de figuras

<b>Figura 1</b> – Metabolismo da Testosterona .....	4
---	---



# Lista de tabelas

Tabela 1 – EAA mais utilizados no desporto .....	11
--	----



## **Lista de abreviaturas/acrónimos**

AAS	Anabolic androgenic steroids
DHT	Di-hidrotestosterona
EAA	Esteróides anabolizantes androgénicos
FSH	Hormona folículo-estimulante
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
hCG	Gonadotropina Coriónica humana
HSEF	Hipogonadismo secundário ao exercício físico
LDL	Lipoproteínas de baixa-densidade
LH	Hormona Luteinizante
WADA	World Anti-Doping Agency
SHBG	Sexual Hormone Binding Globulin



# 1. Introdução

A competição faz parte da história da humanidade desde os seus primórdios e, como tal, a procura de formas para aumentar a performance desportiva são cada vez mais variadas.

Este facto, aliado à crescente influência das redes-sociais e dos media na conceção da imagem das pessoas, leva a uma busca de métodos ditos mais rápidos de obtenção de resultados a nível físico.

O Doping é, exatamente, a utilização de uma substância ou técnica, de forma ilegal, para a obtenção de uma melhoria na performance desportiva. É aqui que entra a Testosterona, e outros esteróides anabolizantes, no mundo do desporto e da atividade física. Este tipo de doping continua a ser usado por muitos atletas como foi o caso mediático de Lance Armstrong e, por exemplo, o escândalo dos Jogos Olímpicos de Inverno de 2014 por parte da Federação Russa no qual, alegadamente, dezenas de atletas contornaram o controlo antidoping e competiram de forma desleal, tendo arrecadado um valor record de medalhas nessa competição.

Posto isto, surge uma problemática interessante, que já não se prende com a prática desportiva de forma leal, mas sim quais serão as consequências para a saúde dos atletas que usam estes compostos numa tentativa de melhorar a sua performance desportiva.

Apesar da criação de leis que proíbem o seu uso desregulado, o crescimento da internet e de um mercado negro de venda destas substâncias começa a criar um problema grave que pode afetar a saúde pública.

A testosterona desempenha uma panóplia de funções no corpo humano, atuando ao nível de diversos sistemas que vão desde as funções sexuais, passando pelo seu papel no metabolismo e até por influências a nível comportamental. Se por um lado estão provados os malefícios da manutenção de níveis de testosterona abaixo do preconizado, também existe referência às consequências da sua sobredosagem.

Prendemo-nos então com uma questão pertinente que passa por tentar perceber quando é que passamos de um estado de reposição hormonal, que serve como forma de tornar o atleta o mais saudável possível, para um estado de aumento da performance desportiva sob a forma de doping e, ainda, quais as suas implicações para a saúde dos atletas que o usam de forma prolongada.

## **1.1. Objetivos**

A presente dissertação prende-se com os seguintes objetivos:

- Despertar o interesse da comunidade científica para as práticas atuais de abuso de EAA;
- Elucidar os atletas envolvidos nestes hábitos das consequências nefastas que estas práticas podem ter para a sua saúde;
- Sensibilizar as entidades reguladoras do desporto para esta problemática, motivando-as para a criação de mecanismos de prevenção e identificação destas situações;
- Ajudar a melhor identificar situações em que existe necessidade de suplementação hormonal em casos de HSEF.

## 2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada através do motor de busca *PubMed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) utilizando os termos de pesquisa: “*Testosterone*”, “*AAS abuse*”, “*Doping*”, “*Hormone supplementation*”, “*AAS side effects*”. Não foram introduzidos filtros relativos ao idioma ou à data de publicação. As publicações foram selecionadas de acordo com a sua relevância em relação ao tema, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes. Através da bibliografia analisada foram ainda utilizados outros trabalhos presentes nas suas bibliografias, mediante o interesse para o tema. Foram ainda consultadas as páginas Web de algumas das organizações que são dedicadas a esta problemática.



## 3. Testosterona

### 3.1. Generalidades

A Testosterona é o androgénio maioritário existente na circulação sanguínea. A sua circulação é feita em concentrações muito superiores à sua solubilidade, uma vez que está maioritariamente ligada a proteínas séricas, como as SHBG (Sexual Hormone Binding Globulin). A sua regulação é feita pelo sistema endócrino, sendo o hipotálamo considerado o seu centro de coordenação. (1)

Normalmente, há uma elevada produção diária de testosterona por parte dos testículos (2,5mg – 10mg), o que se traduz em concentrações séricas que variam entre 350 e 1000 ng/dL, enquanto que a DHT é encontrada em concentrações mais baixas (35 - 75 ng/dL). No entanto, estes níveis variam com o ritmo circadiano e com o stress. É de realçar que a testosterona não é uma hormona produzida exclusivamente pelos homens, uma vez que as mulheres também podem produzir estes androgénios nos ovários e nas glândulas adrenais, podendo atingir concentrações séricas que variam entre os 15 e os 65 ng/dL. (1)

São vários os fatores que influenciam a sua função, acabando esta por ser integrada num conjunto de interações entre o ambiente e os restantes sistemas do corpo humano.

Esta regulação é exercida sobretudo na hipófise, que por sua vez liberta as hormonas para circulação para, influenciando os seus respetivos órgãos alvo.

No caso da Testosterona, a sua modulação começa com uma libertação pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) que, por sua vez, levará à secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), pela hipófise. (2) (3) (4)

A produção de testosterona, no sexo masculino, é feita sobretudo ao nível dos testículos, nas células de Leydig. Esta produção é regulada através da sinalização do eixo hipotálamo-hipófise, pela libertação de LH. Esta produção processa-se pela utilização de colesterol ou pela internalização de partículas de lipoproteínas de baixa-densidade (LDL) com o seu subsequente processamento do colesterol a nível intracelular. Todo este processo é feito nas mitocôndrias das células de Leydig. (5)

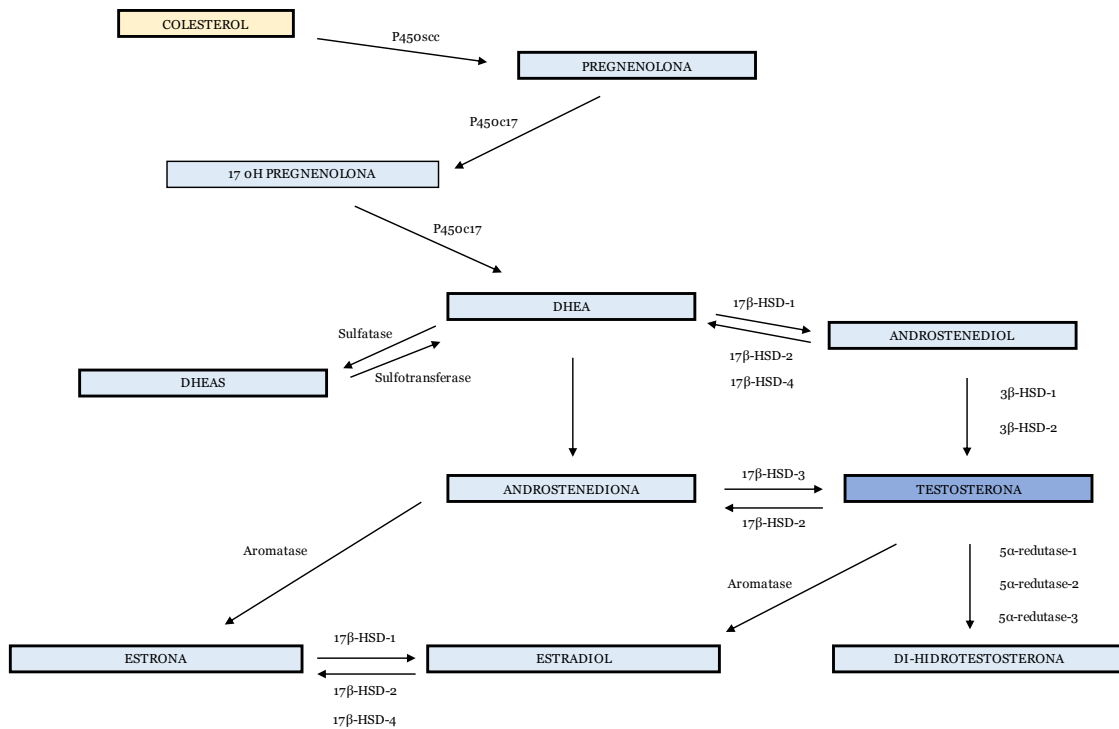


Figura 1 – Metabolismo da testosterona (6)

Nos testículos há dois processos principais aos quais a testosterona pode ser submetida: aromatização ou redução. Aproximadamente 20% do estradiol circulante é sintetizado nos testículos, através da aromatização da testosterona pela aromatase. O restante é produzido, também pela aromatização, nos adipócitos, cérebro, pele e tecido ósseo. (7)

Por sua vez, a Di-hidrotestosterona (DHT), um androgénio significativamente mais potente que a testosterona, pela sua maior afeição pelos recetores de androgénios, é produzida através da redução da testosterona pela 5- $\alpha$ -redutase. A restante síntese de DHT é feita sobretudo a nível da pele e do fígado. (7) (8)

## **3.2. Funções da Testosterona**

As funções da testosterona nos indivíduos do sexo masculino são mediadas quer pela própria hormona quer pelos seus metabolitos ativos, acima referidos. As principais funções passam pela regulação da função sexual, ao nível da libido, função erétil e satisfação sexual; o normal desenvolvimento do fenótipo masculino durante a embriogénese; a estimulação da maturação sexual na puberdade e a sua manutenção na vida adulta; a regulação da secreção de gonadotrofinas pelo eixo hipotálamo-hipófise; o fecho das epífises dos ossos longos resultando na cessação de crescimento na puberdade e início e manutenção da espermatogénese.(9)

Ainda dentro das funções da testosterona aquelas que se enquadram melhor no contexto desta dissertação, por apresentarem possíveis vantagens competitivas são: o aumento e manutenção da eritropoiese e do hematócrito; a manutenção de uma baixa percentagem de massa gorda e o aumento da massa muscular e óssea na puberdade e a sua manutenção na idade adulta. (10)

### **3.2.1. Efeitos da testosterona no músculo-esquelético**

O efeito anabólico da testosterona no músculo é inegável, induzindo o aumento da massa muscular e o crescimento muscular. Estas alterações observam-se através da estimulação direta da síntese proteica a nível muscular. (11)

Sinha-Hikim et al., (12) concluíram, no seu estudo, que os ganhos musculares através da suplementação com testosterona estão diretamente ligados ao seu efeito no aumento significativo da área de fibras musculares de tipo I e II. Esta elevação é dose-dependente. Estes dados estão em linha com anteriores estudos em animais, onde se verificou o aumento de diâmetro das fibras musculares de ratos, quando suplementados com testosterona.(13) (14)

Como tal, estas mudanças na fisiologia do músculo traduzem-se numa maior vantagem competitiva em exercícios de explosão como saltos, mudanças de velocidade repetidas, entre outros, uma vez uma maior contratilidade muscular associada a períodos mais curtos de contração. (15)

### 3.2.2. Efeitos da testosterona na junção neuromuscular

No que diz respeito à performance atlética a testosterona, exerce os seus efeitos ao nível da junção neuromuscular, através da promoção do aumento no número de recetores de acetilcolina na fenda sináptica. Esta adaptação permite uma maior rapidez na coordenação neuromuscular.(16) Facto que demonstra outro dos mecanismos pelos quais a testosterona melhora a performance desportiva, uma vez que atletas de desportos que dependam, por exemplo, de saltos verticais e sprints terão uma vantagem competitiva, uma vez que estas alterações ao nível da fenda sináptica aumentam a coordenação muscular, o que vai levar a um melhor desempenho neste tipo de atividades. (17)

### 3.2.3. Efeitos da testosterona no comportamento e agressividade

O aumento da performance desportiva nem sempre se prende apenas com características físicas. Atributos como: iniciativa, liderança, agressividade e persistência; desempenham um papel importante na motivação e na facilidade com que os atletas lidam com o stress físico e psicológico da competição. (18)

Baucom et al., (18) observaram que jovens mulheres com valores salivares mais elevados de testosterona eram pessoas mais proactivas e confiantes, quando comparadas com as suas colegas com valores inferiores, sendo que as últimas tinham uma personalidade mais introvertida, com maior propensão para episódios de ansiedade.

De facto, está documentada a relação entre a testosterona e maiores níveis de sucesso profissional, muito à custa das características de personalidade supracitadas.

### 3.2.4. Efeitos da testosterona no metabolismo da gordura

A testosterona também exerce uma regulação ao nível do metabolismo e do balanço energético, principalmente no que diz respeito ao metabolismo lipídico e à sua distribuição corporal. (19)

Sendo que o declínio dos níveis de testosterona se correlaciona com um aumento da massa gorda, é seguro concluir que uma diminuição da massa gorda leva a uma melhor performance desportiva, pela redução do custo energético por ela acarretado, entre outros. (20)

Nos estudos efetuados, a percentagem de massa gorda é mais elevada em homens em situação de hipogonadismo quando comparados com homens com concentrações fisiológicas de testosterona. (21) A indução de um estado de deficiência de androgénios em homens saudáveis também se traduz no aumento da massa gorda. (22)

Bhasin et al.,(23) concluíram que a administração de testosterona a homens saudáveis se traduzia por uma diminuição da massa gorda, numa relação dose-dependente, acima de tudo no que diz respeito à gordura intra-abdominal e intermuscular, que via os seus valores diminuírem com concentrações mais elevadas de testosterona.

### 3.2.5. Efeitos da testosterona na recuperação do exercício

A testosterona tem como uma das suas funções o efeito supressor quer da imunidade celular, quer da imunidade humoral, o que a torna um agente anti-inflamatório. Atua pela supressão da resposta inflamatória mediada por linfócitos, macrófagos e, endotélio vascular. Pensa-se, ainda, que a testosterona suprima a secreção de diversas citocinas. (24)

Outro dos mecanismos pelos quais a testosterona modula a recuperação do exercício prende-se com a sua capacidade de intervir na síntese proteica, uma vez que, aquando da realização de exercício físico o organismo produz cortisol, levando a um estado de hipercortisolismo, que tem características catabólicas a nível muscular, uma vez que suprime a síntese proteica. Desta forma, a testosterona contrabalança as ações do cortisol e permite uma recuperação muscular mais rápida. (25)

### 3.2.6. Efeitos da testosterona no aporte sanguíneo de oxigênio e na disponibilidade energética

Através do aumento da capacidade sanguínea para transportar oxigênio, a testosterona contribui com uma maior resistência ao exercício. Observou-se que, a testosterona estimula a produção de glóbulos vermelhos através do aumento da eritropoiese, por estimulação da síntese e secreção de eritropoietina, assim como por estimulação direta da medula óssea estimulando a hematopoiese e a incorporação de ferro nos eritrócitos. (26)

No que diz respeito à disponibilidade energética, a testosterona regula as reservas de glicogênio presentes no fígado e no músculo. Ao promover uma maior lipólise, o consumo de glicogênio é diminuído o que permite a criação de maiores reservas que podem ser usadas durante o exercício. (27)

## **3.3. O efeito da atividade física nas concentrações de testosterona**

O exercício físico é das atividades que têm maior influência ao nível do metabolismo humano. A atividade física é um forte estímulo para o sistema endócrino e, a resposta hormonal ao exercício é regulada por vários fatores, incluindo intensidade, nível individual de treino, duração e tipo de exercício. (28)

Kraemer et al., (29) demonstrou que certos níveis de treino de resistência afetam a resposta endócrina, e a segregação da hormona de crescimento é sensível aos protocolos de hipertrofia (alto nível de trabalho, cargas moderadas e períodos de descanso curtos) e causam aumentos, bastante significativos, nas concentrações séricas de testosterona.

Num estudo levado a cabo por Kamran et al. (30), onde 36 jogadores de futebol profissionais, previamente analisados, foram divididos em 3 grupos equinumericos: grupo de treino complexo, grupo de treino de contraste e grupo de controlo. Os grupos de treino foram exercitados durante 6 semanas, ao final das quais todos os grupos voltaram a ser analisados. Chegou-se à conclusão de que o grupo de treino complexo obteve melhores resultados de performance em conjunto com valores mais altos de testosterona sérica (28%), quando comparados com o grupo de treino de contraste (17%). O grupo de controlo não demonstrou nenhuma variação.

O mecanismo pelo qual se produz esta elevação nos níveis de testosterona sérica ainda não é totalmente conhecido, mas foi proposto que a estimulação da secreção de testosterona pelo aumento da produção de LH, promove a vasodilatação e o aumento do

fluxo sanguíneo nos testículos com consequente acumulação de lactato, o que vai levar a um aumento na produção da testosterona. (31)

Outro dos mecanismos possíveis pode passar pelas alterações na afinidade das proteínas transportadoras, uma vez que os valores de pH e temperatura resultantes da prática de exercício físico pode potenciar tais alterações. Esta diminuição da afinidade das proteínas, por sua vez, leva a que as quantidades de hormonas livres no soro aumentem. É de salientar, que as adaptações a longo prazo, induzidas pelo exercício, ocorrem nos recetores de androgénios presentes nas células musculares, aumentando em número em resposta ao treino. (32)



## 4. Doping

O doping figura como o uso de uma substância ou método proibidos, de forma a melhorar o treino e os resultados desportivos. Apesar dos esteróides serem a droga que mais facilmente se relaciona com esta prática, o doping também inclui outras drogas proibidas como esteróides anabolizantes androgénicos (EAA) e outros agentes anabolizantes; hormonas pépticas, fatores de crescimento e outras substâncias relacionadas; beta2-agonistas; diuréticos; estimulantes; narcóticos; canabinóides; glicocorticóides; entre outros. O uso de métodos proibidos como transfusões sanguíneas ou doping genético e a eventual recusa de realizar um teste anti-doping ou a tentativa de influenciar o controlo anti-doping também são penalizados pela WADA (*World Anti-Doping Agency*). (33)

Apesar da sua afetação na atividade desportiva, o doping acaba por ver as suas consequências reduzidas uma vez que a WADA tem estritos protocolos de controlo que não só tentam garantir a verdade desportiva como também protegem a saúde dos atletas. Esta problemática torna-se mais grave quando falamos de utilizadores recreativos de EAA, uma vez que a falta de controlo permite que comprem produtos no mercado negro e pratiquem dosagens bastante altas expondo-se a possíveis efeitos adversos graves. (34)

## 4.1. Esteróides Anabolizantes Androgénicos

Os EAA são hormonas, endógenas ou sintéticas, que aumentam a percentagem de massa magra e diminuem a massa gorda e são a classe mais utilizada no doping. (35)

Formulações injetáveis	Preparações orais
Nandrolona	Metandienona
Boldenona	Oximetolona
Metenolona	Oxandrolona
Drostanolona	4-Clorodehidrometiltestosterona
Estanozolol	Estanozolol
Trembolona	Fluoximesterona
Suspensão de testosterona	Metiltestosterona
Propionato de testosterona	
Cipionato de testosterona	
Enantato de testosterona	

Tabela 1 – EAA mais utilizados no desporto (36)

### 4.1.1. Efeitos adversos do uso prolongado de EAA

Antes de mais, é pertinente esclarecer que muitos dos estudos em humanos realizados até à data apresentam limitações, uma vez que, por questões éticas é impossível reproduzir as doses utilizadas por atletas e utilizadores recreativos. Posto isto, estima-se que os efeitos adversos estudados são apenas um vislumbre do real problema do abuso de EAA, uma vez que muitos dos efeitos são dose-dependentes. (37)

Alguns estudos incidiram sobre os efeitos adversos reportados pelos próprios atletas, não só durante o uso como também após este cessar. É de realçar que estes são bastante heterogéneos variando, por exemplo, entre perda da libido e aumento do desejo sexual ou entre humor depressivo e sensação de bem-estar. Outros dos efeitos adversos reportados foram a ocorrência de acne, aumento de comportamentos agressivos, retenção de fluídos, aumento de fatores como a pressão arterial, apetite, a sudorese, o pêlo corporal, e ocorrência de ginecomastia, calvície e insónias.(38)(39)(40)

Estudos em mulheres são escassos, mas Strauss et al.,(41) entrevistou 10 mulheres sendo que 9 delas já experienciaram efeitos adversos relacionados com o uso de EAA, sendo os mais relatados: crescimento do pelo facial, aumento do clitóris e aumento da agressividade e apetite. Todas afirmaram que notaram que a sua voz ficou mais grave após o uso de EAA.

#### 4.1.1.1. Sistema Reprodutivo

Uma vez que os EAA derivam da testosterona vão exercer importantes funções ao nível das hormonas sexuais e do sistema reprodutivo.

Sendo que o eixo hipotálamo-hipófise-pituitária funciona por um mecanismo de feedback negativo, a administração exógena de derivados da testosterona vai alterar a produção endógena de testosterona e gonadotrofinas. Nos homens, a supressão deste eixo e conseqüente supressão da produção de gonadotrofinas vai induzir atrofia testicular e redução da produção de sémen, afetando também a sua qualidade. (42) (23)

Os níveis de testosterona sérica também irão diminuir, excetuando os momentos em que há a injeção de testosterona exógena.(43)

Num estudo levado a cabo por Bhasin et al., (23) observou-se que existe uma relação dose-dependente entre a administração de testosterona exógena e os níveis de testosterona sérica, uma vez que a administração  $\geq 300\text{mg}$  de testosterona semanalmente leva a um aumento da testosterona sérica e também da testosterona livre, enquanto que doses entre 25 e 50mg semanais resultam numa diminuição das mesmas.

Esta redução na produção e qualidade do sémen, leva à infertilidade dentro de meses. No entanto, mediante o historial de abuso do atleta, esta infertilidade é reversível após 4 ou 5 meses de cessação, por exemplo, após um uso de 6 meses. (44). Apesar de alguns atletas se automedicarem com Clomifeno e Gonadotrofina Coriónica humana (hCG), não existe evidência científica de que esta associação seja benéfica, ao contrário da utilização de hCG para a correção da disfunção do eixo Hipotalamo-Hiófise-Pituitária, e, da toma conjunta de Menotropina e hCG que revelou ser eficaz na reversão da azoospermia persistente. (45)

Quanto à ginecomastia, esta desenvolve-se através da conversão periférica dos EAA em estrogénios. A reversão deste quadro depende da continuidade do abuso, uma vez que um abuso continuado leva a que esta situação deixe de regredir espontaneamente, passando a ser necessária a correção cirúrgica. (46) (47) A administração conjunta de Tamoxifeno, por parte dos atletas, também é uma prática corrente mas, ainda, sem evidência científica que comprove a sua eficácia na prevenção da ginecomastia. (48)

#### 4.1.1.2. Sistema Cardiovascular

Nos últimos anos, o abuso de EAA foi associado com sérios eventos cardiovasculares em jovens atletas incluindo o desenvolvimento de cardiomiopatia, fibrilação auricular, alargamento do segmento QT, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, distúrbios da hemostase, trombose ventricular e embolismo sistémico, e insuficiência cardíaca aguda.

Além disso, nos últimos anos, este abuso tem sido relacionado com episódios de morte súbita. (49)

No entanto, estas associações têm que ser bem estudadas, uma vez que muitas das vezes não se encontra uma relação de causalidade. Posto isto, têm sido estudados os mecanismos de ação dos EAA no sistema cardiovascular e têm sido analisados os fatores de risco para doenças cardiovasculares assim como o estudo da estrutura cardiovascular através de ecocardiografia. (50)

#### 4.1.1.2.1. Pressão arterial

Dados da literatura que analisaram diferentes dosagens de EAA não identificaram nenhuma alteração na pressão arterial em atletas saudáveis (51) (52)

Por outro lado, noutros estudos, foi observada uma elevação da pressão sistólica ou diastólica após a administração de altas doses de EAA. Essa elevação pode persistir dentro de 4 semanas após a toma de esteróides. (53)(54)

A maior elevação foi documentada por Kuipers et al.,(53) encontrando um aumento de 74 para 86mmHg após 10 semanas de autoadministração de altas doses de EAA. Aumentos na pressão sistólica de cerca de 10 e 12mmHg, em atletas normotensos devido a EAA, também foi notada. De realçar que, algumas semanas após cessação da suplementação com EAA, a pressão arterial retoma valores normais.

Dados da bibliografia consultada não permitiram tirar conclusões relativamente à relação entre os aumentos da pressão arterial e a toma de EAA. Apesar de ser sugestiva uma elevação da pressão arterial, esta parece ser pequena e transitória indicando que o impacto na saúde do atleta possa ser limitado.

#### 4.1.1.2.2. Metabolismo de Lipoproteínas

##### Colesterol Total

A maioria dos estudos efetuados, investigando várias doses e em regimes de singulares ou de várias combinações de compostos por períodos entre 3 a 26 semanas, concluíram que não existem alterações ao nível do colesterol total. (53)(55) No entanto, alguns estudos demonstraram que a toma de EAA levava a um aumento do colesterol total(56)(57) ,enquanto que outros notaram uma diminuição (58). Contudo, esta discrepância ainda não pôde ser explicada.

Quanto à resposta do colesterol total sérico, a administração de Decanoato de Nandrolona mostrou ser consistente e sem afetação do mesmo, seja em doses terapêuticas ou supraterapêuticas. (53)(52) Aquando da administração de enantato de testosterona, por via intramuscular e em doses supraterapêuticas esta não exerce nenhuma alteração nas concentrações de colesterol total após 3 semanas da toma. (59) Todavia, após 6 semanas uma redução pode ocorrer. No entanto, quando se administram outras substâncias derivadas da testosterona, como por exemplo o cipionato de testosterona também, em doses supraterapêuticas, as concentrações de colesterol total não parecem ser afetadas. (60)

#### Colesterol HDL e as suas subfrações

Uma vez que o colesterol HDL e as suas subfrações foram identificados como fatores de risco independentes para a ocorrência de doença cardiovascular, o estudo dos efeitos dos EAA na sua concentração passa a ter elevada importância. Há forte evidência que a administração de EAA reduz significativamente os níveis serológicos destas lipoproteínas. (61) Este efeito supressor varia entre os vários compostos, com diminuições na ordem dos 39-70%. (62) Esta supressão mostra ser maior no que diz respeito ao colesterol HDL<sub>2</sub> em comparação com o colesterol HDL<sub>3</sub> (54)(61), com supressões que variam entre 55-89% de colesterol HDL<sub>2</sub> e 13-55% para o colesterol HDL<sub>3</sub>. (62)

Não obstante, os efeitos da suplementação com substâncias derivadas da testosterona parecem ser dose-dependentes. Foi demonstrado por Singh et al. (63) que a injeção intramuscular de testosterona em concentrações de 600mg/semana reduz os níveis de colesterol HDL, enquanto doses mais baixas não demonstraram afetar os níveis destas lipoproteínas.

Após a descontinuação da suplementação, o perfil lípido parece normalizar levando entre 4 a 12 semanas para chegar a níveis basais (53)(55) sendo que, foi demonstrado por Hartagens et al. (61) que o tempo de recuperação está diretamente relacionado com a duração da suplementação.

#### Colesterol LDL

No geral, a administração de múltiplos EAA leva a um aumento dos níveis de colesterol LDL. (54)(64) Esta elevação acompanha a diminuição do colesterol HDL e pode ser observada dias após o início da suplementação. Contudo, a variação dos níveis de colesterol LDL parece estar associada ao tipo de EAA utilizado, assim como a sua via de administração. Uma vez que, por exemplo, a administração oral de estanozolol aumenta os níveis de colesterol LDL, ao passo que, a administração de cipionato de testosterona ou enantato de testosterona não alteram os seus níveis. (59)(65)

## Triglicerídeos

O efeito ao nível do metabolismo de triglicerídeos parece ser inequívoco, uma vez que a maioria dos estudos em atletas não observou nenhuma alteração a esse nível após administração de suplementação com EAA. (53)(55)(59)

### 4.1.1.2.3. Estrutura e função cardíaca

No que respeita à estrutura e função cardíaca, o abuso de EAA segue a mesma linha relativamente ao aumento do risco cardiovascular uma vez que se verificaram anormalidades nos traçados eletrocardiográficos pós-exercício em atletas com estas práticas de suplementação. Constatou-se um alargamento do complexo QRS  $> 114$ ms, arritmias, incluindo fibrilação auricular, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, supraventricular e batimentos ventriculares ectópicos quando comparados com os grupos de controlo. (66)(67)

Equiparando com os atletas que não utilizam este tipo de suplementação, o uso crónico de doses supra-fisiológicas de EAA em culturistas leva a um aumento do atraso eletromecânico inter-auricular e intra-auricular, assim como uma dispersão de repolarização prolongada com aumento significativo do intervalo Tp-e, da relação Tp-e/QT e da relação Tp-e/QTc. (68)(69)

Os EAA podem também causar hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, cuja extensão parece ser dose-dependente (70)(71) e, pode, também, depender do polimorfismo dos recetores de androgénios, uma vez que em homens normais as repetições do codão CAG mais curtas relacionam-se com uma maior espessura da parede ventricular esquerda (72) .

Ficou provado que os EAA exercem um efeito hipertrófico no miocárdio. No entanto, não se verificaram diferenças entre atletas que atualmente utilizam EAA comparativamente ao seu uso no passado, o que leva a crer que os seus efeitos no miocárdio são mais duradouros ou até mesmo irreversíveis. (73)(74)

O coração de atleta é normalmente caracterizado por uma hipertrofia proporcional e moderada sem limitações funcionais. A hipertrofia ventricular esquerda patológica, característica da toma de EAA, é muitas vezes associada a uma redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, assim como uma restrição da função diastólica da câmara cardíaca afetada, provavelmente causada pelo aumento da fibrose miocárdica. (75)

Uma espessura de câmara cardíaca superior a 13mm é sugestiva de hipertrofia patológica ou de abuso de EAA. (71) É de realçar que uma hipertrofia ventricular esquerda pode persistir após vários anos após a cessação da toma de EAA. Através do estudo por

ressonância magnética nuclear não só se detetou o aumento da espessura da parede ventricular esquerda como também da parede direita. (75)

A fibrose miocárdica com hipertrofia severa do ventrículo esquerdo pode ocorrer em pacientes com artérias coronárias normais, após o abuso de EAA (76), potencialmente devido ao efeito apoptótico da testosterona nos cardiomiócitos, como foi demonstrado no estudo de culturas celulares. (77)

Mesmo que a hipertrofia do miocárdio regrida, a função diastólica do ventrículo esquerdo pode permanecer afetada, assim como a diminuição da capacidade inotrópica do miocárdio pode persistir. (78)

Em casos de insuficiência cardíaca severa devido ao abuso de EAA, a melhoria da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi alcançada dentro de 6 meses após descontinuação da suplementação com EAA e do início do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e beta-bloqueadores. Ainda que em casos mais severos, um dispositivo de assistência ventricular ou mesmo um transplante cardíaco possam ser necessários. (79)

O uso excessivo de EAA por jovens atletas saudáveis pode causar um aumento significativo da incidência de morte súbita cardíaca. Este dado é de particular importância no que diz respeito a culturistas e halterofilistas que tomam doses muito elevadas de EAA, muitas das vezes, em combinação com outras drogas. Um dos estudos analisados, descreveu os efeitos do abuso de EAA no organismo humano, baseado em dados de autópsias de 10 jovens culturistas (idade média de 33.7 anos) que tomavam combinações de EAA e outras drogas que, aumentam a performance desportiva e melhoram a aparência estética. Em 4 desses casos a causa de morte foi a disfunção cardíaca aguda. Em todos os casos a massa cardíaca média de 517g é significativamente superior ao valor fisiológico. Além disso, todos os atletas apresentavam alterações isquêmicas crônicas do miocárdio, encontradas através de estudo histológico. É de realçar que quase em todos os jovens foi observada aterosclerose das artérias carótidas e da aorta. (80)

#### 4.1.1.3. Fígado

Mudanças na estrutura e função hepática foram descritas, principalmente em casos de abuso crônico de EAA 17  $\alpha$ -alquilados (p.e., metiltestosterona, metandrostebolona, oxandrolona, oximetolona e estanozolol) (78)

Os EAA têm um papel importante no desenvolvimento de esteatose hepática, inibindo o processo natural de metabolismo dos esteróides que levam ao armazenamento de colesterol. (78) Um aumento das aminotransferase é maioritariamente reversível e, várias semanas após a descontinuação da suplementação com EAA, são atingidos níveis normais. (81)(82)

A hepatotoxicidade dos EAA 17  $\alpha$ -alquilados pode advir do efeito tóxico direto nos hepatócitos com conseqüente dano celular ultraestrutural, levando ao stress oxidativo e a um aumento das espécies reativas de oxigênio. Esta Hepatotoxicidade pode ser caracterizada por altos níveis de bilirrubina, que causa uma icterícia marcada. Quanto às aminotransferase hepáticas a sua elevação é apenas moderada. (83)

As alterações normalmente observadas são a colestase intra-hepática, peliose hepática e alterações proliferativas na estrutura hepática como a hiperplasia foco-nodular e a ocorrência de adenomas hepáticos. (84)

O aparecimento de adenomas pode ser verificado após 6 meses a 15 anos de abuso de EAA. No entanto, o seu desaparecimento progressivo pode ser observado através de ultrassonografia, mesmo sem a necessidade de intervenção cirúrgica, apesar de, muitas das vezes, estes apresentarem grandes dimensões iniciais. No entanto, há casos mais severos em que esses adenomas evoluem para carcinomas hepáticos. (85)

#### 4.1.1.4. Rim

A testosterona e outros EAA foram usados durante cerca de 25 anos para o tratamento de anemia em pacientes com insuficiência renal crónica, antes da eritropoietina passar a estar disponível para o uso clínico. No entanto, é de realçar que as doses instituídas eram bastante inferiores às atuais doses de abuso. (86)

A doença renal tem sido descrita, na maioria, após um uso prolongado de EAA, variando entre um ligeiro aumento da creatinina sérica e a falência renal aguda como complicação de rabdomiólise ou lesão hepática. No entanto, em adição ao estudo da creatinina sérica, deve analisar-se também a cistatina c e a respetiva clearance, uma vez que elevações da creatinina sérica em atletas pode ser apenas conseqüência de uma elevada massa muscular e, não necessariamente um sinal de diminuição da função renal. A lesão renal induzida pelos EAA pode ocorrer como conseqüência de lesão hepática com conseqüentes concentrações tóxicas de bilirrubina, conhecido como nefropatia por ácido biliar ou nefrose colémica. (87)

Histologicamente, pode ser observada glomerulosclerose segmentar focal com atrofia tubular e fibrose intersticial, após um longo período de abuso. Formas mais leves de disfunção renal, com elevação da creatinina sérica e da clearance da cistatina c, azoto ureico sérico e ácido úrico sem alterações morfológicas, podem reverter, após descontinuação da suplementação. (78)

#### 4.1.1.5. Mente e Comportamento

Relativamente à resposta mental e comportamental dos atletas, numerosos estudos evidenciaram que atletas com história de abuso de EAA podem desenvolver comportamento de mania ou hipomania, caracterizados por irritabilidade, agressividade, excesso de autoconfiança, hiperatividade, e sintomas psicóticos. Estas desordens são muitas vezes consequência da suplementação com altas dosagens de EAA, com doses que variam entre os 500 e os 1000 mg/semana de enantato de testosterona. (36)

Apesar de existirem algumas dúvidas relativamente aos efeitos adversos da prática do doping, é de conhecimento geral que qualquer composto não inócuo terá efeitos adversos associados, especialmente quando usado em doses elevadas durante longos períodos. No entanto, os atletas debatem-se entre o desejo de melhorar a sua performance e o medo dos efeitos adversos associados a estes usos. Ainda assim, é provável que pessoas que se submetam a este tipo de práticas estejam predispostas a ações irracionais, antes da exposição aos EAA. (88) É comum entre os homens que usam EAA manifestar insatisfação com a imagem corporal (p.e. transtorno dismórfico corporal) (89), da mesma forma que homens com distúrbios alimentares. Ambos os grupos apresentam sintomas psiquiátricos como ansiedade, depressão, comportamento obsessivo-compulsivo e podem até demonstrar tendências suicidas. Igualmente a outras toxicodependências, o abuso de EAA pode levar a neurotoxicidade e consequentemente causar encefalopatias, que se podem demonstrar por um estado mental alterado com perda de memória e problemas cognitivos. (90)

A abstinência de EAA pode ser acompanhada de depressão ou sintomas depressivos, diminuição da libido, distúrbios do sono e ideação suicida. Há pelo menos três etiologias possíveis que podem levar à dependência de EAA: transtorno dismórfico corporal, ocorrência de disforia ou depressão após a tentativa de descontinuação e uma possível adaptação hedónica aos efeitos dos EAA. (91)

Após a análise de investigações forenses em casos de morte entre 34 indivíduos com historial de abuso de EAA, 9 foram vítima de homicídio e 11 cometeram suicídio. Estes dados denotam uma elevada incidência de comportamentos violentos ou depressão entre estes indivíduos. (92)



## 5. Síndrome de Overtraining

Os benefícios do exercício físico nas concentrações de testosterona e cortisol são inegáveis e traduzem-se em adaptações que permitem aos atletas atingir níveis de preparação elevadíssimos, com tempos de recuperação muito mais rápidos quando comparados com não atletas. No entanto, deve existir um equilíbrio entre a carga de treino e o tempo de recuperação, incluindo o tempo de sono e a ingestão calórica. Quando há uma desregulação desta relação, seja por prejuízo de uma ou mais variáveis, o atleta pode incorrer naquele que se chama o Síndrome de Overtraining. Esta síndrome caracteriza-se por uma perturbação multissistémica, que é consequência de uma elevada carga de treino, com uma ingestão calórica insuficiente aliada a períodos de descanso demasiado curtos.(93)

A Síndrome de Overtraining enquadra-se num grupo de 3 estados conjuntamente com as síndromes de Overreaching funcional e não funcional. (94) O Overreaching funcional caracteriza-se por uma curta diminuição da performance que resolve após descanso adequado e o Overreaching não funcional tem as mesmas características apesar de levar um pouco mais de tempo a resolver. Por outro lado, a Síndrome de Overtraining caracteriza-se por uma diminuição da performance, que pode durar entre semanas a anos, e pode ser acompanhada por distúrbios psicológicos ou psiquiátricos. (93)

De forma a estudar melhor os preditores e a patofisiologia desta síndrome foi efetuado um estudo onde se compararam perfis hormonais, a resposta a testes funcionais, biomarcadores musculares, inflamatórios e imunológicos, composição e metabolismo corporal, características alimentares e psicológicas, assim como padrões de sono. Estes dados foram cruzados entre 3 grupos de participantes: atletas saudáveis, atletas identificados com síndrome de Overtraining e um grupo de controlo constituído por pessoas saudáveis não ativas. As conclusões deste estudo demonstraram que os atletas que são alvo desta síndrome apresentam valores mais aproximados aos não atletas que aos atletas saudáveis. Estes dados traduzem-se por uma perda dos mecanismos adaptativos que o exercício induz, como por exemplo, a diminuição de níveis de cortisol e o aumento dos níveis de testosterona, com todas as vantagens que esses valores acarretam a nível de performance e diminuição do tempo de recuperação. Estes atletas apresentam, ainda, maior predomínio de humor depressivo, diminuição da oxidação da gordura, diminuição da massa muscular e da hidratação, quando comparados com o grupo de atletas saudáveis. (95)

Estes dados levantam questões relativamente às concentrações de testosterona destes atletas, uma vez que como comprovado por Anthony et al.(96), alguns atletas de resistência chegam a atingir valores infrafsiológicos de testosterona durante algumas fases do seu treino, que os enquadraria num cenário de deficiência androgénica. Apesar de daí não advir prejuízo da sua performance desportiva, é muito provável que as suas funções

reprodutoras e a sua saúde óssea sejam prejudicadas. Contudo, não sabemos as implicações que este facto pode trazer a longo-prazo.

## 6. Suplementação hormonal

A associação entre altos níveis de exercício de resistência e baixos níveis de hormonas sexuais já foram documentados. Quando comparados com os controlos sedentários, homens que correm pelo menos 64km por semana parecem ter valores significativamente mais baixos de testosterona total, sérica e prolactina. É ainda de realçar que quanto mais alto o nível do atleta maior é a incidência e a severidade deste hipogonadismo secundário ao exercício físico (HSEF). (97)

Estima-se que a prevalência do HSEF é de mais de 50% entre atletas de alta competição em desportos de resistência.(98) Esta condição pode ser acompanhada dos clássicos sintomas de hipogonadismo, como disfunção sexual ou baixa densidade mineral óssea. Não estando relacionada com baixos aportes energético, mas sim com a quantidade de exercício do atleta. (99)

Quanto ao tratamento dessa condição, apenas está preconizado quando os níveis de testosterona infrafisiológicos estão associados a sintomas físicos e psicológicos. (100)

Neste caso, temos um problema relativamente aos atletas que competem em provas reguladas pela WADA, uma vez que a testosterona e os agentes estimuladores das gonadotrofinas pertencem à lista de substâncias proibidas.



## 7. Conclusão

Após a análise da literatura que serviu de base para a elaboração desta dissertação, conclui-se que o abuso destes compostos, quer com o objetivo de melhorar o desempenho desportivo quer com a finalidade de obter uma imagem corporal mais desejada, começa a ser um problema grave de saúde pública.

As limitações éticas e morais acabam por ser um entrave à realização de estudos que figurem as dosagens e práticas realmente utilizadas, quer por atletas de alta competição quer por competidores recreativos, o que nos leva a tirar conclusões muito superficiais, mas ainda assim esclarecedoras.

Quanto ao sistema reprodutivo, sabemos que baixas concentrações de testosterona levam à diminuição da fertilidade. No entanto, para altas concentrações este facto também se verifica uma vez que estes valores serológicos estão correlacionados com atrofia testicular e diminuição da quantidade e qualidade do sémen.

Relativamente ao sistema cardiovascular, existe uma panóplia de efeitos indesejados que acabam por resultar num aumento do risco cardiovascular, o que pode estar relacionado com uma maior incidência de morte súbita de origem cardíaca nestes utilizadores que, apesar de jovens, acabam por ver os seus valores de colesterol HDL diminuírem enquanto os seus valores de colesterol LDL seguem o sentido inverso. As alterações ao nível do traçado eletrocardiográfico, aliadas a alterações estruturais relacionadas com este abuso também contribuem para o aumento deste risco.

Apesar de existir uma grande variabilidade de comprometimento orgânico, tanto a nível hepático como a nível renal destes atletas, também se observaram consequências nefastas do uso prolongado destes compostos.

Os achados a nível psicológico também revelam resultados não muito animadores, uma vez que se denotou uma maior incidência do aumento do comportamento agressivo e até estados de mania e hipomania por parte destes atletas, que muitas vezes acabam por demonstrar também humor depressivo no tempo que precede a cessação desta suplementação. Ainda assim, é de realçar a elevada variabilidade interpessoal no que diz respeito a estes achados, o que leva a crer que fatores predisponentes e até fatores ambientais podem influenciar o aparecimento destes sintomas.

No que diz respeito ao Síndrome de Overtraining, a forma como é diagnosticado merece mais atenção da comunidade científica uma vez que, apesar de em muitos dos casos a performance desportiva dos atletas poder não estar afetada, é do conhecimento científico que concentrações infra-fisiológicas de testosterona se traduzem numa diminuição das funções normais, o que pode abrir uma porta para a suplementação destes atletas.

No entanto, a maior problemática relativamente à suplementação prende-se com o facto de existir, em simultâneo, um controlo apertado e da existência de um conjunto de normas, por parte da WADA, em relação à suplementação de atletas. Assim sendo, que deve haver um maior investimento por parte deste organismo na distinção entre os atletas que realmente poderiam beneficiar desta suplementação sem que daí houvesse um ganho desleal na performance desportiva e os atletas que não necessitam dessa suplementação.

Em suma, por tudo o que foi afirmado na presente dissertação torna-se notório que a questão principal para a elaboração de um plano que tenha em vista combater este problema passa pela premissa “educar para a saúde”. Dado que estes atletas seguem esquemas de administração e dosagens que encontram na internet, muitas delas sem base científica e completamente desreguladas, sem estarem elucidados para os potenciais efeitos nefastos para a sua saúde.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2020 Feb;196:105496. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105496>
2. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. Flier JS, Underhill LH, editors. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 May 18;332(20):1351–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199505183322008>
3. Krieger D. Brain peptides: what, where, and why? *Science* (80- ) [Internet]. 1983 Dec 2;222(4627):975–85. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.6139875>
4. Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* [Internet]. 1989 Mar;338(6211):161–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/338161a0>
5. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2017 Jan;165:18–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.009>
6. Koundourakis NE, Margioris AN. The complex and bidirectional interaction between sex hormones and exercise performance in team sports with emphasis on soccer. *Hormones* [Internet]. 2019 Jun 29;18(2):151–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s42000-019-00115-7>
7. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal Steroids and Body Composition, Strength, and Sexual Function in Men. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Sep 12;369(11):1011–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1206168>
8. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev* [Internet]. 2017 Jul 1;97(3):995–1043. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00018.2016>
9. Lorigo M, Mariana M, Oliveira N, Lemos MC, Cairrao E. Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications. *J Cardiovasc Transl Res* [Internet]. 2020 Feb 9;13(1):55–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12265-019-09939-5>
10. Wierman ME. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ* [Internet]. 2007 Jan;31(1):26–33. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/advan.00086.2006>
11. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* [Internet]. 1989 Jan 1;66(1):498–503. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1989.66.1.498>
12. Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, Gonzalez-Cadavid N, Singh AB, Lee MI, et al. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2002 Jul 1;283(1):E154–64. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00502.2001>
13. Holmang A, Svedberg J, Jennische E, Bjorntorp P. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1990 Oct 1;259(4):E555–60. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1990.259.4.E555>
14. Tuček S, Košťálová D, Gutmann E. Testosterone-induced changes of choline acetyl-transferase and cholinesterase activities in rat levator ani muscle. *J Neurol Sci* [Internet]. 1976 Mar;27(3):353–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X76900071>
15. Bosco C, Tihanyit J, Viru A. Relationships between field fitness test and basal serum testosterone and Cortisol levels in soccer players. *Clin Physiol* [Internet]. 1996 May;16(3):317–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1475-097X.1996.tb00577.x>
16. Bleisch W V., Harrelson AL, Luine VN. Testosterone increases acetylcholine receptor number in the levator ani muscle of the rat. *J Neurobiol* [Internet]. 1982 Mar;13(2):153–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/neu.480130207>
17. Pereira R, Machado M, Miragaya M, Pereira LN, Sampaio-jorge F, Rj ETEFV, et al. MUSCLE ACTIVATION SEQUENCE COMPROMISES VERTICAL JUMP PERFORMANCE 2 Laboratory of Movement Analysis – ISECENSA, Campos dos Goytacazes – RJ. 2008;2(3):85–90.
18. Baucom DH, Besch PK, Callahan S. Relation between testosterone concentration, sex role identity, and personality among females. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. 1985;48(5):1218–26. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-3514.48.5.1218>
19. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Androgen effects on body composition. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. 2003 Aug;13(SUPPL. A):S63–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096637403000583>
20. Ghiani G, Marongiu E, Melis F, Angioni G, Sanna I, Loi A, et al. Body composition changes affect

- energy cost of running during 12 months of specific diet and training in amateur athletes. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2015 Sep;40(9):938–44. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.1989.10720285>
21. Katznelson L, Rosenthal DI, Rosol MS, Anderson EJ, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Using quantitative CT to assess adipose distribution in adult men with acquired hypogonadism. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1998 Feb;170(2):423–7. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.170.2.9456958>
  22. Mauras N. Testosterone Deficiency in Young Men: Marked Alterations in Whole Body Protein Kinetics, Strength, and Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Jun 1;83(6):1886–92. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jcem.83.6.4892>
  23. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2001 Dec 1;281(6):E1172–81. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172>
  24. Fragala MS, Kraemer WJ, Denegar CR, Maresh CM, Mastro AM, Volek JS. Neuroendocrine-Immune Interactions and Responses to Exercise. *Sport Med* [Internet]. 2011 Aug;41(8):621–39. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11590430-000000000-00000>
  25. Mayer M, Rosen F. Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle. *Metabolism* [Internet]. 1977 Aug;26(8):937–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0026049577900130>
  26. Guezennec CY, Ferre P, Serrurier B, Merino D, Aymonod M, Pesquies PC. Metabolic effects of testosterone during prolonged physical exercise and fasting. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* [Internet]. 1984 Sep;52(3):300–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01015214>
  27. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2008 Jun;154(3):522–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/bjp.2008.118>
  28. Karkoulias K, Habeos I, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, et al. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2008 Dec;19(8):598–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.032>
  29. Kraemer WJ, Marchitelli L, Gordon SE, Harman E, Dziados JE, Mello R, et al. Hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise protocols. *J Appl Physiol* [Internet]. 1990 Oct 1;69(4):1442–50. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1990.69.4.1442>
  30. Ali K, Verma S, Ahmad I, Singla D, Saleem M, Hussain ME. Comparison of Complex Versus Contrast Training on Steroid Hormones and Sports Performance in Male Soccer Players. *J Chiropr Med* [Internet]. 2019 Jun;18(2):131–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2018.12.001>
  31. LU S-S, LAU C-P, TUNG Y-F, HUANG S-W, CHEN Y-H, SHIH H-C, et al. Lactate and the effects of exercise on testosterone secretion: evidence for the involvement of a cAMP-mediated mechanism. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 1997;29(8). Available from: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1997/08000/Lactate\\_and\\_the\\_effects\\_of\\_exercise\\_on.10.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1997/08000/Lactate_and_the_effects_of_exercise_on.10.aspx)
  32. Obmiński Z, Stupnicki R. Effect of temperature and pH on the magnitude of the free fraction of cortisol in serum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2009 Jul 15;104(04):350–2. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1211466>
  33. UNESCO. What is doping? | United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization [Internet]. [cited 2020 Feb 24]. Available from: <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/anti-doping/youth-space/what-is-doping/>
  34. Schürmeyer T, Belkien L, Knuth UA, Nieschlag E. REVERSIBLE AZOOSPERMIA INDUCED BY THE ANABOLIC STEROID 19-NORTESTOSTERONE. *Lancet* [Internet]. 1984 Feb;323(8374):417–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-018-1014-1>
  35. Fink J, Schoenfeld BJ, Hackney AC, Matsumoto M, Maekawa T, Nakazato K, et al. Anabolic-androgenic steroids: procurement and administration practices of doping athletes. *Phys Sportsmed* [Internet]. 2019 Jan 2;47(1):10–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1526626>
  36. PARKINSON AB, EVANS NA. Anabolic Androgenic Steroids. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2006 Apr;38(4):644–51. Available from: <http://journals.lww.com/00005768-200604000-00006>
  37. Hartgens F, Kuipers H. Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes. *Sport Med* [Internet]. 2004;34(8):513–54. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-200434080-00003>
  38. Strauss RH, Wright JE, Finerman GAM, Catlin DH. Side Effects of Anabolic Steroids in Weight-Trained Men. *Phys Sportsmed* [Internet]. 1983 Dec 11;11(12):86–98. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00913847.1983.11708706>
  39. Tricker R, O'Neill MR, Cook D. The Incidence of Anabolic Steroid Use among Competitive Bodybuilders. *J Drug Educ* [Internet]. 1989 Dec;19(4):313–25. Available from:

- <http://journals.sagepub.com/doi/10.2190/EGT5-4YWD-QX15-FLKK>
40. Yesalis CE, Herrick RT, Buckley WE, Friedl KE, Brannon D, Wright JE. Self-Reported Use of Anabolic-Androgenic Steroids by Elite Power Lifters. *Phys Sportsmed* [Internet]. 1988 Dec 12;16(12):91–100. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00913847.1988.11709666>
  41. Strauss RH. Anabolic Steroid Use and Perceived Effects in Ten Weight-Trained Women Athletes. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1985 May 17;253(19):2871. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1985.03350430083032>
  42. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Muscle Size and Strength in Normal Men. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Jul 4;335(1):1–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199607043350101>
  43. Bijlsma JWJ, Duursma SA, Thijssen JHH, Huber O. Influence of nandrolonedecanoate on the pituitary-gonadal axis in males. *Acta Endocrinol (Copenh)* [Internet]. 1982 Sep;101(1):108–12. Available from: [https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/101/1/acta\\_101\\_1\\_020.xml](https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/101/1/acta_101_1_020.xml)
  44. Schürmeyer T, Belkien L, Knuth UA, Nieschlag E. REVERSIBLE AZOOSPERMIA INDUCED BY THE ANABOLIC STEROID 19-NORTESTOSTERONE. *Lancet* [Internet]. 1984 Feb;323(8374):417–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673684917525>
  45. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* [Internet]. 2003 Jun;79(SUPPL. 3):1659–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028203003650>
  46. WILSON JD. Androgen Abuse by Athletes. *Endocr Rev* [Internet]. 1988 May;9(2):181–99. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/edrv-9-2-181>
  47. Reyes RJ, Zicchi S, Hamed H, Chaudary MA, Fentiman IS. Surgical correction of gynaecomastia in bodybuilders. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1995;49(4):177–179. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7547155>
  48. DICKERMAN RD, MCCONATHY WJ, SCHALLER F, ZACHARIAH NY. Cardiovascular complications and anabolic steroids. *Eur Heart J* [Internet]. 1996 Dec 2;17(12):1912–1912. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014812>
  49. Liu J-D, Wu Y-Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2019 Sep;132(18):2229–36. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000000407>
  50. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation* [Internet]. 2017 May 23;135(21):1991–2002. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945>
  51. Urhausen A, Hölper R, Kindermann W. One- and two-dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* [Internet]. 1989 Apr;58(6):633–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00418510>
  52. Hannan C, Friedl KE, Jones R. High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. 1990;
  53. Kuipers H, Wijnen J, Hartgens F, Willems S. Influence of Anabolic Steroids on Body Composition, Blood Pressure, Lipid Profile and Liver Functions in Body Builders. *Int J Sports Med* [Internet]. 1991 Aug 14;12(04):413–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1024704>
  54. Kleiner SM, Calabrese LH, Fiedler KM, Naito HK, Skibinski CI, Fielder KM. Dietary influences on cardiovascular disease risk in anabolic steroid-using and nonusing bodybuilders. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 1989 Apr;8(2):109–19. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.1989.10720285>
  55. Alén M, Rahkila P, Marniemi J. Serum Lipids in Power Athletes Self-Administering Testosterone and Anabolic Steroids. *Int J Sports Med* [Internet]. 1985 Jun 14;06(03):139–44. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1025827>
  56. Cohen JC, Faber WM, Benade AJS, Noakes TD. Altered Serum Lipoprotein Profiles in Male and Female Power Lifters Ingesting Anabolic Steroids. *Phys Sportsmed* [Internet]. 1986 Jun 11;14(6):131–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00913847.1986.11709105>
  57. Cohen JC, Noakes TD, Benade AJS. Hypercholesterolemia in Male Power Lifters Using Anabolic-Androgenic Steroids. *Phys Sportsmed* [Internet]. 1988 Aug 12;16(8):49–55. Available from:

- <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00913847.1988.11709571>
58. Baldo-Enzi G, Giada F, Zuliani G, Baroni L, Vitale E, Enzi G, et al. Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self-administration of anabolic steroids. *Metabolism* [Internet]. 1990 Feb;39(2):203–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0026049590900760>
  59. Zmuda JM, Fahrenbach MC, Younkin BT, Bausserman LL, Terry RB, Catlin DH, et al. The effect of testosterone aromatization on high-density lipoprotein cholesterol level and postheparin lipolytic activity. *Metabolism* [Internet]. 1993 Apr;42(4):446–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/002604959390101S>
  60. Kouri EM, Pope HG, Oliva PS. Changes in Lipoprotein-Lipid Levels in Normal Men Following Administration of Increasing Doses of Testosterone Cypionate. *Clin J Sport Med* [Internet]. 1996 Jul;6(3):152–7. Available from: <http://journals.lww.com/00042752-199607000-00003>
  61. Hartgens F. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* [Internet]. 2004 Jun 1;38(3):253–9. Available from: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsem.2003.000199>
  62. Glazer G. Atherogenic Effects of Anabolic Steroids on Serum Lipid Levels. *Arch Intern Med* [Internet]. 1991 Oct 1;151(10):1925. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400100013003>
  63. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, et al. The Effects of Varying Doses of T on Insulin Sensitivity, Plasma Lipids, Apolipoproteins, and C-Reactive Protein in Healthy Young Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Jan;87(1):136–43. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.1.8172>
  64. Lenders J, Demacker P, Vos J, Jansen P, Hoitsma A, van 't Laar A, et al. Deleterious Effects of Anabolic Steroids on Serum Lipoproteins, Blood Pressure, and Liver Function in Amateur Body Builders. *Int J Sports Med* [Internet]. 1988 Feb 14;9(01):19–23. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1024972>
  65. Thompson PD. Contrasting Effects of Testosterone and Stanozolol on Serum Lipoprotein Levels. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1989 Feb 24;261(8):1165. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420080085036>
  66. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010 Sep;106(6):893–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.013>
  67. Sculthorpe N, Grace F, Jones P, Davies B. Evidence of Altered Cardiac Electrophysiology Following Prolonged Androgenic Anabolic Steroid Use. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2010 Dec 31;10(4):239–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12012-010-9090-y>
  68. Akçakoyun M, Alizade E, Gündoğdu R, Bulut M, Tabakçı MM, Açar G, et al. Long-Term Anabolic Androgenic Steroid Use Is Associated with Increased Atrial Electromechanical Delay in Male Bodybuilders. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/451520/>
  69. Alizade E, Avcı A, Fidan S, Tabakçı M, Bulut M, Zehir R, et al. The Effect of Chronic Anabolic-Androgenic Steroid Use on Tp-E Interval, Tp-E/Qt Ratio, and Tp-E/Qt Ratio in Male Bodybuilders. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2015 Nov;20(6):592–600. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/anec.12256>
  70. Karila TAM, Karjalainen JE, Mäntysaari MJ, Viitasalo MT, Seppälä TA. Anabolic Androgenic Steroids Produce Dose-Dependent Increase in Left Ventricular Mass in Power Athletes, and this Effect is Potentiated by Concomitant Use of Growth Hormone. *Int J Sports Med* [Internet]. 2003 Jul;24(5):337–43. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-40702>
  71. Dickerman RD, Schaller F, McConathy WJ. Left Ventricular Wall Thickening Does Occur in Elite Power Athletes with or without Anabolic Steroid Use. *Cardiology* [Internet]. 1998;90(2):145–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/6834>
  72. Lind JM, Chiu C, Ingles J, Yeates L, Humphries SE, Heather AK, et al. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2008 Aug;45(2):217–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282808004537>
  73. De Piccoli B, Giada\* F, Benettin A, Sartori\* F, Piccolo E. Anabolic Steroid Use in Body Builders: An Echocardiographic Study of Left Ventricle Morphology and Function. *Int J Sports Med* [Internet]. 1991 Aug 14;12(04):408–12. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1024703>
  74. DI BELLO V, GIORGI D, BIANCHI M, BERTINI A, CAPUTO MT, VALENTI G, et al. Effects of

- anabolic-androgenic steroids on weight-lifters' myocardium: an ultrasonic videodensitometric study. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 1999;31(4). Available from: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1999/04000/Effects\\_of\\_anabolic\\_androgenic\\_steroids\\_on.4.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1999/04000/Effects_of_anabolic_androgenic_steroids_on.4.aspx)
75. Luijckx T, Velthuis BK, Backx FJG, Buckens CFM, Prakken NHJ, Rienks R, et al. Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Aug;167(3):664–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.072>
  76. Baumann S, Jabbour C, Huseynov A, Borggrefe M, Haghi D, Papavassiliu T. Myocardial Scar Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance in a Competitive Bodybuilder With Longstanding Abuse of Anabolic Steroids. *Asian J Sports Med* [Internet]. 2014 Nov 10;5(4):10–2. Available from: <http://asjasm.com/en/articles/21610.html>
  77. do Nascimento A, de Lima E, Boëchat G, Meyrelles S, Bissoli N, Lenz D, et al. Testosterone induces apoptosis in cardiomyocytes by increasing proapoptotic signaling involving tumor necrosis factor- $\alpha$  and renin angiotensin system. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2015 Nov 10;34(11):1139–47. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327115571766>
  78. Turillazzi E, Perilli G, Di Paolo M, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. Side Effects of AAS Abuse: An Overview. *Mini-Reviews Med Chem* [Internet]. 2011 May 1;11(5):374–89. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-5575&volume=11&issue=5&spage=374>
  79. Søndergaard EB, Thune JJ, Gustafsson F. Characteristics and outcome of patients with heart failure due to anabolic-androgenic steroids. *Scand Cardiovasc J* [Internet]. 2014 Dec 21;48(6):339–42. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14017431.2014.976837>
  80. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2015 Sep 15;16(3):199–211. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-015-9320-5>
  81. Basaria S. Androgen Abuse in Athletes: Detection and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Apr 1;95(4):1533–43. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/4/1533/2596379>
  82. Carson P, Hong CJ, Otero-Vinas M, Arsenault EF, Falanga V. Liver Enzymes and Lipid Levels in Patients With Lipodermatosclerosis and Venous Ulcers Treated With a Prototypic Anabolic Steroid (Stanozolol). *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2015 Mar 3;14(1):11–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734614562276>
  83. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortes M, García-Muñoz B, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Jan;41(1):116–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13023>
  84. Socas L. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med* [Internet]. 2005 May 1;39(5):e27–e27. Available from: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsem.2004.013599>
  85. GIANNITRAPANI L, SORESI M, LA SPADA E, CERVELLO M, D'ALESSANDRO N, MONTALTO G. Sex Hormones and Risk of Liver Tumor. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 Nov 1;1089(1):228–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1386.044>
  86. Johnson CA. Use of Androgens in Patients with Renal Failure. *Semin Dial* [Internet]. 2000 Jan 25;13(1):36–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1525-139x.2000.00011.x>
  87. Luciano RL, Castano E, Moeckel G, Perazella MA. Bile Acid Nephropathy in a Bodybuilder Abusing an Anabolic Androgenic Steroid. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 Sep;64(3):473–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.010>
  88. Piacentino D, Kotzalidis G, Casale A, Aromatario M, Pomara C, Girardi P, et al. Anabolic-androgenic Steroid use and Psychopathology in Athletes. A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2015 Apr 13;13(1):101–21. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-159X&volume=13&issue=1&spage=101>
  89. Pope CG, Pope HG, Menard W, Fay C, Olivardia R, Phillips KA. Clinical features of muscle dysmorphia among males with body dysmorphic disorder. *Body Image* [Internet]. 2005 Dec;2(4):395–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1740144505000744>
  90. Pomara C, Neri M, Bello S, Fiore C, Riezzo I, Turillazzi E. Neurotoxicity by Synthetic Androgen Steroids: Oxidative Stress, Apoptosis, and Neuropathology: A Review. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2015 Apr 13;13(1):132–45. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570->

91. Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope Jr. HG. Treatment of anabolic–androgenic steroid dependence: Emerging evidence and its implications. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2010 Jun 1;109(1–3):6–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.01.011>
92. Thiblin I, Lindquist O, Rajs J. Cause and Manner of Death Among Users of Anabolic Androgenic Steroids. *J Forensic Sci* [Internet]. 2000 Jan 1;45(1):14635J. Available from: [https://www.astm.org/DIGITAL\\_LIBRARY/JOURNALS/FORENSIC/PAGES/JFS14635J.htm](https://www.astm.org/DIGITAL_LIBRARY/JOURNALS/FORENSIC/PAGES/JFS14635J.htm)
93. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of the Overtraining Syndrome. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2013 Jan;45(1):186–205. Available from: <http://journals.lww.com/00005768-201301000-00027>
94. Hug M, Mullis PE, Vogt M, Ventura N, Hoppeler H. Training modalities: over-reaching and over-training in athletes, including a study of the role of hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jun;17(2):191–209. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X02001045>
95. Cadegiani FA, Kater CE. Basal Hormones and Biochemical Markers as Predictors of Overtraining Syndrome in Male Athletes: The EROS-BASAL Study. *J Athl Train* [Internet]. 2019 Aug;54(8):906–14. Available from: <http://natajournals.org/doi/10.4085/1062-6050-148-18>
96. Hackney AC, Hooper DR. Reductions in testosterone are not indicative of exercise performance decrement in male endurance athletes. *Aging Male* [Internet]. 2020 Jan 2;23(1):33–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1574736>
97. Wheeler GD. Reduced Serum Testosterone and Prolactin Levels in Male Distance Runners. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1984 Jul 27;252(4):514. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1984.03350040044020>
98. Hooper DR, Kraemer WJ, Stearns RL, Kupchak BR, Volk BM, DuPont WH, et al. Evidence of the Exercise-Hypogonadal Male Condition at the 2011 Kona Ironman World Championships. *Int J Sports Physiol Perform* [Internet]. 2019 Feb;14(2):170–5. Available from: <https://journals.humankinetics.com/doi/10.1123/ijssp.2017-0476>
99. Hooper DR, Tenforde AS, Hackney AC. Treating exercise-associated low testosterone and its related symptoms. *Phys Sportsmed* [Internet]. 2018 Oct 2;46(4):427–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1507234>
100. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jun;95(6):2536–59. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-2354>