



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

MÁRIO CÉSAR CARVALHO TENÓRIO

**ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS:
reflexões baseadas em evidências sobre repercussões metabólicas em praticantes de
treinamento resistido**

TESE DE DOUTORADO

Salvador

2021

MÁRIO CÉSAR CARVALHO TENÓRIO

**ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS:
reflexões baseadas em evidências sobre repercussões metabólicas em praticantes de
treinamento resistido**

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação
em Medicina e Saúde Humana da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública para
obtenção do título de Doutor em Medicina e
Saúde Humana

Orientador: Dr. Luis Cláudio Lemos Correia
Co-orientador: Dr. Cloud Kennedy Couto de
Sá

Salvador

2021

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

T312 Tenório, Mário César Carvalho

Esteroides anabólicos androgênicos: reflexões baseadas em evidências sobre repercussões metabólicas em praticantes de treinamento resistido. /Mário César Carvalho Tenório. – 2021.

125f.: 30cm.

Orientador: Prof.º Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Co-orientador: Prof.º Dr. Cloud Kennedy Couto de Sá

Doutor em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Esteroides anabólicos androgênicos. 2. Congêneres de testosterona. 3. Treinamento resistido. 4. Lipoproteína. I. Correia, Luís Cláudio Lemos. II. Esteroides anabólicos androgênicos: reflexões baseadas em evidências sobre repercussões metabólicas em praticantes de treinamento resistido.

CDU: 615.099

MÁRIO CÉSAR CARVALHO TENÓRIO

“ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS: reflexões baseadas em evidências sobre repercussões metabólicas em praticantes de treinamento resistido”

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 19 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Quintanilha de Mesquita
Doutor em Medicina (Radiologia)
Universidade Salvador, UNIFACS

Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho
Doutor em Cardiologia
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Gustavo Allegretti João
Doutor em Educação Física
Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas

Prof. Dr. Ciro Oliveira Queiroz
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FONTES DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES) – Bolsa de estudos

EQUIPE

Luís Cláudio Lemos Correia, orientador.

Mário César Carvalho Tenório, doutorando.

Cloud Kennedy Couto de Sá, doutor em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Co-orientador.

Flávia Valladares, médica cardiologista, mestranda.

Cláudio Luiz da Silva Lima Paz, professor de Educação Física formado pela Faculdade Social, participou das análises metanalíticas.

Marcelo Santos Guimarães Junior, professor de Educação Física formado pela Faculdade Social, participou da coleta de dados.

Amanda Silva Fraga - Médica residente do Hospital Ernesto Simões Filho, participou da coleta de dados.

Dedico este trabalho a minha família, em especial a minha mãe Maria Eliane, meu irmão Mário Sérgio e meu pai Aldezi (em memória) por me apoiarem em tudo e em todos os momentos, me dando as condições necessárias e possíveis para a realização de todos os meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe e meu irmão, pela base moral, sentimental e financeira.

Á Luís Cláudio, orientador, pela tão competente orientação e por confiar, estimular e me apoiar durante todo o trajeto deste trabalho.

Á Cloud Kennedy, eterno professor e amigo, pelo incentivo e pelo convívio sempre estimulante.

Aos professores, pelo apoio, pelas cobranças e por toda contribuição ao longo da nossa convivência.

A todos os colegas de turma, pelas reflexões críticas e pelo apoio nas horas de dificuldade.

Aos meus alunos e colegas de trabalho por todo o apoio durante este período e sempre.

A Luiz Agnaldo, Cristina e toda equipe do setor de cardiologia do Adab.

A toda equipe da secretaria de pós graduação da Bahiana.

Aos amigos de “sangue”.

E por fim, ao motor primário, a quem nos deu o dom da vida, a Deus.

Muito Obrigado!!!

RESUMO

Introdução: considera-se que o uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) promovem alterações indesejadas no perfil lipídico e hepático de indivíduos saudáveis praticantes de treinamento resistido. **Objetivo:** contribuir para uma reflexão baseada em evidências em relação a decisão individual a respeito do uso de esteróides anabolizantes por praticantes de treinamento resistido para fins estéticos. **Métodos:** a presente tese foi composta por dois estudos, um estudo transversal, analítico, com grupo de comparação (usuários e não usuários de esteróides do sexo masculino) que ocorreu na cidade de Salvador /BA e uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, nas bases de dados PubMed/Medline, Scielo e Science direct. Para o estudo transversal, duas visitas foram realizadas (centro de cardiologia e laboratório de análises clínicas) para conclusão da coleta de informações. Os sujeitos de ambos grupos submeteram-se ao preenchimento de formulário de anamnese sobre sua história de saúde, treinamento físico e uso de EAA (nome das drogas, dosagem e informações sobre os ciclos), exame físico, coleta de dados antropométricos, coleta de amostras de sangue e urina. O cálculo amostral foi realizado a priori para os desfechos HDL-C, TGO, TGP e Bilirrubina sendo necessárias 19,19,16 e 26 pessoas por grupo respectivamente. Para a revisão sistemática foram realizadas buscas por dois investigadores independentes e encerradas em junho de 2018. Foram utilizados termos do vocabulário Mesh, assim como os nomes dos principais esteroides anabólicos androgênicos como descritores de busca, tais como: anabolic androgenic steroids; Testosterone Congeners; Testosterone; Resistance training; Strength training; Resistance exercise; Strength exercise; HDL-C; LDL-C; Lipoprotein; Triglycerides. **Resultados:** um total de 55 indivíduos foram incluídos, sendo 26 usuários de EAA (GU) e 29 controles (GC). A média de idade (anos) foi $27,6\pm 6$ e $30,3\pm 9$, sem diferença entre grupos, bem como altura ($1,77\pm 0,07$ vs $1,74\pm 0,06$) e percentual de gordura ($10,1\pm 4,2$ vs $11,8\pm 5,3$), respectivamente GU e GC. A dose semanal de EAA utilizada foi 812,5mg (IIQ647,5-1258,7). Na avaliação dos desfechos principais, os usuários apresentaram valores de HDL-C significativamente mais baixos (36 ± 13 mg/dL) em comparação aos controles (52 ± 11 mg/dL), $p<0,001$. Não houve diferença no LDL-C e Triglicérideo entre os grupos. As transaminases se apresentaram mais elevadas entre os usuários em relação aos controles, sendo TGO 35,0U/L (IIQ25,0-61,0U/L) vs 23,0U/L (IIQ17,5-30,0U/L, $p=0,002$), e TGP 34,0U/L (IIQ26,0-49,5U/L) vs 24,0U/L (IIQ20,0-29,0U/L, $p=0,001$), respectivamente. Não foi demonstrado diferenças na Gama GT e na bilirrubina entre os grupos, ambos estando dentro dos valores de normalidade. Foram incluídos na revisão sistemática seis ensaios clínicos envolvendo 170 indivíduos praticantes de treinamento resistido. Não há estudos de qualidade suficiente para ser considerado preciso e com baixo risco de viés. Houve heterogeneidade considerável nas avaliações do HDL-c, LDL-c e hipertrofia ($I^2= 97, 95$ e 91% , respectivamente). **Conclusão:** as evidências apresentadas por esta Tese não confirmam ser irracional uma decisão individualizada quanto ao uso de anabolizantes para fins estéticos, desde que se utilize um pensamento “clínico-econômico”, confrontando benefício individual e satisfação versus a probabilidade e magnitude de consequências não intencionais.

Palavras-chave: Esteroides anabólicos androgênicos; Congêneres de testosterona; Testosterona; Treinamento resistido; Lipoproteína.

ABSTRACT

Background: the use of anabolic androgenic steroids (AAS) is considered to promote unwanted changes in the lipid and liver profile of healthy individuals practicing resistance training. **Objective:** to contribute to an evidence-based reflection in relation to the individual decision regarding the use of anabolic steroids by resistance training practitioners for aesthetic purposes. **Methods:** the present thesis was composed of two studies, a cross-sectional, analytical study with a comparison group (male steroid users and non-users) that took place in the city of Salvador / BA and a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials, in PubMed / Medline, Scielo and Science direct databases. For the cross-sectional study, two visits were made (cardiology center and clinical analysis laboratory) to complete the collection of information. The subjects of both groups underwent filling out an anamnesis form about their health history, physical training and use of AAS (name of drugs, dosage and information on cycles), physical examination, anthropometric data collection, sample collection of blood and urine. The sample calculation was performed a priori for the HDL-C, TGO, TGP and Bilirubin outcomes, requiring 19,19,16 and 26 people per group, respectively. For the systematic review, searches were performed by two independent researchers and ended in June 2018. Mesh vocabulary terms were used, as well as the names of the main androgenic anabolic steroids as search descriptors, such as: anabolic androgenic steroids; Testosterone Congeners; Testosterone; Resistance training; Strength training; Resistance exercise; Strength exercise; HDL-C; LDL-C; Lipoprotein; Triglycerides. **Results:** a total of 55 individuals were included, being 26 users of AAS (GU) and 29 controls (CG). The mean age (years) was 27.6 ± 6 and 30.3 ± 9 , with no difference between groups, as well as height (1.77 ± 0.07 vs 1.74 ± 0.06) and fat percentage (10.1 ± 4.2 vs 11.8 ± 5.3), respectively GU and GC. The weekly dose of EAA used was 812.5mg (IIQ647.5-1258.7). In assessing the main outcomes, users had significantly lower HDL-C values (36 ± 13 mg / dL) compared to controls (52 ± 11 mg / dL), $p < 0.001$. There was no difference in LDL-C and triglyceride between groups. Transaminases were higher among users compared to controls, with TGO 35.0 U / L (IIQ25.0-61.0U / L) vs 23.0 U / L (IIQ17.5-30.0U / L, $p = 0.002$), and TGP 34.0 U / L (IIQ26.0-49.5U / L) vs 24.0 U / L (IIQ20.0-29.0U / L, $p = 0.001$), respectively. There were no differences in GT range and bilirubin between the groups, both being within normal values. Six clinical trials involving 170 individuals practicing resistance training were included in the systematic review. There are not enough quality studies to be considered accurate and with a low risk of bias. There was considerable heterogeneity in the HDL-c, LDL-c and hypertrophy assessments ($I^2 = 97, 95$ and 91% , respectively). **Conclusions:** the evidence presented by this Thesis does not confirm that an individualized decision regarding the use of anabolic steroids for aesthetic purposes is irrational, as long as “clinical-economic” thinking is used, confronting individual benefit and satisfaction versus the probability and magnitude of unintended consequences.

Keywords: Anabolic Androgenic Steroids; Testosterone Congeners; Testosterone; Resistance Training; Lipoprotein.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Síntese de Testosterona e controle por feedback negativo.....	25
Figura 2 - Testosterona e estrutura geral do esteroide	27
Quadro 1 - Principais sintéticos derivados da testosterona	27
Quadro 2 - Substâncias comumente utilizadas por usuários de EAA	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos transversais que avaliaram o efeito dos esteróides anabólicos em praticantes de treinamento resistido	34
Tabela 2 - Características dos ensaios clínicos que avaliaram desfechos lipídicos	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ACSM	Colégio Americano de Medicina Esportiva – do inglês, <i>American college of sports medicine</i>
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida – do inglês, <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
AINES	Anti-inflamatórias não esteroidais
CC	Circunferência de cintura
CT	Colesterol total
CKD-Epi	Colaboração em epidemiologia da doença renal crônica – do inglês, <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DEXA	Densitometria de duplo feixe de raio-x – do inglês, <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
DCV	Doenças cardiovasculares
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHT	Di-hidrotestosterona/ 5 α -di-hidrotestosterona
DNP	2,4-dinitrofenol
EAA	Esteróides anabólicos androgênicos
FCmáx	Frequência cardíaca máxima
FSH	Hormônio folículo estimulante – do inglês, <i>Follicle-stimulating hormone</i>
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina – do inglês, <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade – do inglês, <i>High density lipoprotein</i>
hCG	Gonadotrofina coriônica humana – do inglês, <i>Human chorionic gonadotropin</i>
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IAM	Infarto agudo do miocárdio
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade – do inglês, <i>Low density lipoprotein</i>
LH	Hormônio luteinizante – do inglês, <i>luteinizing hormone</i>
MG	Massa gorda
MO	Massa óssea

MM	Massa muscular
MR	Massa residual
MCT	Massa corporal total
MET	Equivalente metabólico
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
GGT	Gama glutamil tranferase
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacético
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TFG	Taxa de filtração glomerular
RA	Receptores de andrógenos
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais – do inglês, <i>Sex hormone-binding globulin</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SERM	moduladores seletivos do receptor do estrogênio – do inglês, <i>Selective estrogen receptor modulator</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Geral	16
2.2	Específicos	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1	Historia dos esteróides anabólicos	17
3.2	Prevalência do uso de esteróides	19
3.3	Síntese e ação dos EAA	21
3.4	Ciclos ou empilhamento de EAA	25
3.5	Uso e possíveis complicações dos EAA	27
3.5.1	EAA e alterações no perfil lipídico	28
3.5.2	Uso de EAA e alterações hepáticas	35
3.5.3	Alterações hormonais	36
3.5.4	Alterações renais.....	37
4	MÉTODOS E RESULTADOS	40
4.1	Artigo 1 – Estudo observacional	41
4.2	Artigo 2 – Revisão sistemática	62
6	DISCUSSÃO	86
7	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	92
8	CONCLUSÕES	93
8.1	Gerais	93
8.2	Específicas	93
8.2.1	Artigo observacional.....	93
8.2.2	Revisão Sistemática e Metanálise	93
	REFERÊNCIAS	94
	ANEXOS	107

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a sociedade se deparou com duas grandes dicotomias estéticas e de saúde, por um lado a aceitação da obesidade como doença, e na outra via o culto ao corpo atlético^(1, 2). Ambas extremidades sofreram com o avanço tecnológico, principalmente com o avanço das mídias sociais.

Entretanto, a aceitação da obesidade como doença e o culto ao corpo atlético levou as pessoas a buscarem métodos rápidos de emagrecimento, procedimentos estéticos, substâncias, até mesmo procedimentos cirúrgicos para atingir a “beleza” no menor espaço de tempo⁽³⁾.

Porém, todo e qualquer tipo de recurso que visa otimizar a função e/ou estrutura corporal, necessariamente abre espaço para os questionamentos sobre a sua eficácia ou segurança⁽⁴⁾. Assim o é com meios e métodos de treinamento físico (sejam eles tradicionais ou contemporâneos), com os ergogênicos alimentares (largamente popularizados nos dias atuais), ou mesmo com o arsenal medicamentoso (em franca expansão)⁽⁵⁾.

Nesse sentido, algumas abordagens sofrem extensa crítica pela sociedade médica e pelo senso comum e outras são largamente aceitas, mesmo sem um nível de evidência científica que justifique, demonstrando certo grau de arbitrariedade na conduta profissional, deixando a decisão individual do paciente fora de cogitação.

Cabe citar que os procedimentos cirúrgicos estéticos, como a lipoaspiração, o implante mamário, as cirurgias bariátricas e outros tipos de cirurgias plásticas vem sendo largamente realizadas, porém, ambas envolvem algum grau de risco cirúrgico ou de complicações pós operatórias^(1, 6). Entretanto, esses procedimentos oferecem resultados rápidos e isso chama a atenção da população, principalmente dos que conhecem a dificuldade de modificar o corpo e atingir os padrões de beleza atuais⁽⁷⁾.

Diante dos resultados evidentes à olho nu, não se vê o senso comum colocar em prova a competência estética e funcional dos esteróides anabolizantes androgênicos (EAA), antes restritos ao contexto do esporte de alto rendimento e que agora vêm ganhando cada vez mais espaço entre os praticantes de exercício convencional⁽⁸⁾. Estima-se que os EAA se constituem como o recurso ergogênico mais comum entre atletas e praticantes recreacionais de diversas modalidades de exercício. Uma recente revisão sistemática apontou que no Brasil a prevalência de usuários entre os praticantes de musculação atinge 31,6% ⁽⁹⁾.

Embora ainda seja largamente criticado por parte dos profissionais da saúde, o uso de EAA tem disputado espaço com os procedimentos citados, principalmente quando é ponderado os benefícios do uso. Nesse aspecto, os profissionais de saúde não ponderam o

custo e benefício do uso de esteróides anabólicos androgênicos como é feito nos procedimentos estéticos citados anteriormente⁽¹⁰⁾. Na maioria dos casos, até mesmo a opção do paciente em fazer uso é desencorajada.

Essas substâncias promovem o aumento da força e hipertrofia muscular, porém, estão associadas a alguns efeitos colaterais já conhecidos, tais como: acne, atrofia testicular, alterações do humor, retenção hídrica e ginecomastia. Do mesmo modo, as mudanças bioquímicas induzidas pelos EAA podem promover alterações no perfil lipídico, caracterizadas pela diminuição do HDL-c e aumento do LDL-c. Entretanto, apesar de não existir um mecanismo bem descrito, a interrupção do uso pode promover a normalização dos valores lipídicos⁽¹¹⁾.

Alterações no funcionamento do fígado são observadas através das alterações dos marcadores de lesão (transaminase glutâmico-oxalacética-TGO, transaminase glutâmico-pirúvica –TGP; gama glutamil tranferase- GGT) e função (tempo de protrombina; tempo de tromboplastina parcialmente ativada; albumina; bilirrubina) devido a dano em hepatócitos⁽¹²⁾. Além disso, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é alterado devido ao feedback negativo promovido pelas altas doses de EAA⁽¹³⁾. As principais alterações envolvem a diminuição dos níveis de hormônio Luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). Por conta disso a produção de testosterona endógena é alterada, chegando a níveis plasmáticos extremamente baixos após a interrupção do uso exógeno⁽¹⁴⁾.

Entretanto, muitos estudos de casos clínicos ou transversais são usados para associar o uso de EAA ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, porém, os mesmos não são capazes de determinar a relação causa-efeito devido ao desenho metodológico, à falta de controle da dosagem e tipo de substância, bem como a falta de grupo controle. Além disso, outros fatores devem ser levados em consideração, como a predisposição genética, dieta dos usuários, etc⁽¹⁵⁾.

Contudo, percebe-se que o uso dos EAA é associado a um comportamento fora do comum^(16, 17), muitas vezes discriminado por falta de conhecimento, porém, ao comparar risco e benefício de outros procedimentos estéticos, cirúrgicos ou não, o custo benefício do uso de EAA pode ser melhor em comparação com outros procedimentos largamente adotados.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Contribuir para uma reflexão baseada em evidências em relação a decisão individual a respeito do uso de esteróides anabolizantes por praticantes de treinamento resistido para fins estéticos.

2.2 Específicos

- Avaliar se, indivíduos que utilizam esteroides anabolizantes possuem alterações metabólicas significativas, que justificam a posição médica fortemente contrária à esta prática.
- Descrever por metodologia sistemática o nível de evidência que suporta o conceito científico de que o uso controlado de esteróides anabolizantes promove efeitos metabólicos que tornam esta prática inaceitável do ponto de vista “clínico-econômico”.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os EAA fazem parte de um grupo de substâncias que sofreram alterações em sua estrutura química, porém, ambas derivadas da testosterona humana⁽¹⁸⁾. Apesar das substâncias serem derivadas de um hormônio natural e possuem propriedades androgênicas (masculinizantes) e anabólicas (construção tecidual) as alterações realizadas em suas estruturas químicas tem a finalidade de alterar a proporção androgênica/anabólica⁽¹⁹⁾. Por conta dessas alterações químicas, o uso dos EAA pode alterar diversos sistemas fisiológicos.

3.1 História dos esteróides anabólicos

A história dos EAA surge há mais de 6000 anos, com a antiga endocrinologia, quando agricultores, perceberam alterações no comportamento de animais que eram castrados. No mesmo sentido, egípcios e romanos acreditavam que testículos e pênis de animais podiam promover a cura para doenças. Nesse sentido, atletas gregos antigos faziam uso de substâncias na tentativa de melhorar seu desempenho, tais substâncias provinham de extratos vegetais e extratos testiculares⁽²⁰⁾.

Na tentativa de confirmar as práticas realizadas pelos atletas da Grécia antiga, o cirurgião John Hunter no século 18 fez o primeiro transplante testicular, implantando um testículo de galo em uma galinha. Entretanto, foi em 1849 que Arnold Adolf Berthold, encontrou na corrente sanguínea substâncias que afetavam o comportamento e a aparência de galos. Seus experimentos de castração foram capazes de descrever que a crista dos galos castrados diminuía bem como o interesse pelas galinhas. Porém, tais descobertas não eram amplamente aceitas pelos pesquisadores da sua época⁽²¹⁾.

Apesar de outros pesquisadores tentarem descobrir a relação das substâncias providas dos testículos de animais com a melhora da vitalidade, provavelmente o pesquisador mais famoso é Charles Edouard Brown-Sequard. Brown-Séquard, em 1889, utilizou em si substâncias retiradas de testículos de cães e porcos da Índia imaginando sentir mais vitalidade^(18, 22). Em sua publicação, Brown-Séquard relatou aumento de força, apetite e habilidades mentais, e alívio da constipação. Seu estudo estimulou outros pesquisadores a estudar as substâncias testiculares como possíveis tratamentos para algumas doenças, como diabetes, histeria, enxaqueca, entre outras^(21, 22).

O uso de substâncias para melhora do desempenho atlético é uma prática antiga, porém, a palavra doping surgiu pela primeira vez em 1889, em um dicionário da língua

inglesa e descrevia uma substância mista contendo ópio para dopar cavalos⁽²³⁾. Apesar do termo existir em 1889, foi em 1896 que um fisiologista, o austríaco Oskar Zoth propôs que atletas injetassem uma substância hormonal. Essa proposta partiu após a publicação do estudo feito com seu parceiro Fritz Pregl, onde os mesmos se auto injetaram extratos de testículo de touros e descreveram uma melhora na força de seus dedos médios. Posteriormente os autores ganharam em 1923 o prêmio Nobel em química⁽²⁰⁾.

Na década de 1930 químicos alemães e holandeses isolaram e descreveram pela primeira vez a molécula de testosterona⁽²⁴⁾. Em seguida, os alemães Butenandt e Hanisch e os suíços Ružička e Wettstein descreveram métodos para síntese de testosterona, sendo posteriormente premiados com o Nobel de química em 1939^(24, 25). Nas décadas posteriores diversas substâncias derivadas da testosterona foram sintetizadas e denominadas esteróides anabólicos androgênicos (EAA)⁽²⁶⁾.

Essas substâncias tiveram seus efeitos comportamentais reconhecidos rapidamente, principalmente com o surgimento de relatos em 1940 citando que soldados da tropa de Hitler eram submetidos ao uso dessas substâncias, com objetivo de torna-los mais agressivos em batalha⁽²⁷⁾.

Nesse mesmo período, a testosterona e seus derivados passaram a ser prescritos para tratar depressão em pacientes com problemas psiquiátricos e foram vistos como grande aposta para o tratamento do “climatério masculino”⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Com o passar dos anos, o uso dessas substâncias se tornou cada vez mais comum para o tratamento do hipogonadismo e de outras condições médicas especializadas, bem como para fins atléticos⁽¹⁸⁾. Nesse momento, diversas substâncias já tinham sido criadas, chegando a mais de 200 moléculas diferentes⁽³¹⁾.

Deste modo, nas últimas décadas, o uso terapêutico dos EAA se amplificou na medicina, porém, os benefícios no ganho de massa muscular foram descobertos pelos atletas de elite e com isso o aumento do uso para fins competitivos⁽¹⁸⁾. Nesse sentido, relatos surgiram no início da década de 50 citando que a comunidade de fisiculturistas dos EUA já faziam uso de EAA e em 1954 atletas russos de levantamento de peso também faziam uso dessas substâncias⁽²⁷⁾.

Apesar da descrença de muitos pesquisadores nos benefícios dos EAA, em 1960 o uso dessas substâncias foi proibido pelo comitê olímpico. Essa descrença se deu provavelmente por conta de alguns estudos que não conseguiram comprovar os benefícios do uso de EAA e isso ocorreu até as décadas de 1970 e 1980^(18, 32). Por conta dessa controvérsia, o Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM) publicou em 1970 um posicionamento afirmando

que o uso de EAA era ineficaz, porém, o mesmo se retratou em 1987 confirmando a eficácia dos EAA para ganhos de massa muscular⁽³³⁾. Os pesquisadores da época já revelavam que esse conflito ocorria provavelmente devido as dosagens menores utilizadas em estudos clínicos comparadas as dosagens utilizadas por atletas competitivos⁽³⁴⁾.

A partir do início da década de 1980, os EAA deixaram de ser substâncias utilizadas apenas por atletas de elite e fisiculturistas profissionais e começaram a ser utilizados por praticantes de esportes recreacionais, principalmente após o lançamento de livros escritos por fisiculturistas ensinando como usar as substâncias⁽³³⁾. No mesmo sentido, a cultura ocidental de culto ao corpo musculoso elevou substancialmente o uso dessas substâncias por jovens a partir dessa década⁽³⁵⁾. Esse culto ao corpo passou a ser observado nos anúncios de revistas, brinquedos de ação, anúncios de TV e filmes, ambos relacionando o corpo musculoso a masculinidade/virilidade⁽³⁶⁾.

A partir desse momento os estudos epidemiológicos começaram a descrever taxas crescentes do uso de EAA em diversos países⁽²⁴⁾.

3.2 Prevalência do uso de esteróides

Com o passar dos anos o uso de EAA foi se disseminando entre a população. Após a década de 1980, esse aumento se deu de forma mais vertiginosa, principalmente devido ao avanço nos meios de comunicação e acesso à informação. Em 1974, estudo realizado em cinco universidades norte americanas demonstrou que o uso de EAA chegava a 2% em uma das universidades⁽³⁷⁾. O uso dos EAA não ficou restrito aos adultos em idade universitária. Em 1988, 6,6% dos estudantes do ensino médio dos EUA usavam ou já tinham feito uso de esteróides⁽³⁸⁾. Esses dados demonstram que o uso, em menos de 15 anos foi crescente nos EUA, atingindo um público heterogêneo, não ficando restrito a atletas de elite ou ao uso terapêutico.

Nas décadas seguintes, estudos descrevendo a prevalência do uso de EAA em outros países começaram a ser publicados. Na década de 1990, a prevalência do uso entre estudantes do ensino médio australianos era de 3,2% entre os homens e 1,2% entre as mulheres⁽³⁹⁾, no Canadá os valores eram de 3,4% entre os estudantes com 15 anos de idade, chegando a 4,7% entre os estudantes maiores de 18 anos⁽⁴⁰⁾. Esses dados são corroborados por estudo realizado no condado da Suécia, que demonstrou uma prevalência de 3,6% entre estudantes de 16 anos e 2,2% entre os estudantes de 17 anos, no ano de 2001⁽⁴¹⁾.

Em 2014, os números continuavam crescendo no mundo, variando na população geral entre 0,1% (Nova Zelândia) a 1,7% (Suécia), e entre atletas 1,2% (Nigéria) a 60,5% (Turquia). Cabe ressaltar que em frequentadores de academias a prevalência chegou a 70% no Reino Unido⁽⁴²⁾.

No mesmo sentido, o Brasil já apresentava prevalências crescentes no ano de 2001. Dentre os praticantes de musculação, cerca de 8% usavam, e 11% haviam feito uso⁽⁴³⁾. Aproximadamente uma década depois, a prevalência entre estudantes e profissionais de Educação Física chegava a 31,6%. Esses dados foram confirmados em revisão sistemática publicada em 2014, onde foi descrito que a prevalência no Brasil variava entre 2,1 a 31,6%. Essa variação ocorreu por conta dos diferentes estados da federação analisados e devido as diferentes populações dos estudos originais. A menor prevalência foi encontrada no estado do Amazonas e a maior no estado do Pará⁽⁹⁾. Essa alta prevalência entre profissionais da Educação Física pode ocorrer provavelmente devido a necessidade cultural desses profissionais de manter um corpo musculoso, e com isso obter maior credibilidade dos seus alunos/clientes.

Além disso, existe a possibilidade de uso indireto dos EAA via suplementos alimentares. Relatos na literatura descrevem que aproximadamente 15 a 25% dos suplementos que deveriam ser livres de EAA estão contaminados, impactando ainda mais a prevalência de uso^(44, 45). Esses dados já são descritos desde 2002 quando foram detectadas altas quantidades de EAA em suplementos (1mg/g). Os EAA clássicos comumente utilizados nos suplementos são a metandienona, o estanozolol, boldenona e a oxandrolona⁽⁴⁶⁾. Os laboratórios de suplementos que utilizam os EAA em suas substâncias não costumam declarar em seus rótulos devido a restrições legais.

O estudo original desenvolvido em um bairro popular de Salvador por Iriart e Andrade⁽⁴⁷⁾ apresentou significados marcantes para os EAA. Os diversos depoimentos dos usuários revelaram que esta é uma forma positiva de se destacar na comunidade e de compensar a baixa autoestima, e há até mesmo relatos associando o uso a uma necessidade profissional, uma vez que corpos musculosos aumentam as chances de emprego como seguranças e vigilantes e atraem clientes para os profissionais do sexo.

Do mesmo modo, Sagoe et al.⁽¹⁶⁾, Pope Jr, Kanayama e Hudson⁽⁴⁸⁾ destacam que fatores psicossociais são os principais motivos para o uso dos EAA. Nesse sentido, foram descritos que os usuários buscam os esteroides para melhora do desempenho esportivo, aparência, melhora da autoestima, melhora da atração sexual, ganho de bolsa de estudos através do esporte, e os principais meios de influência foram as mídias, atletas famosos e influência dos pares.

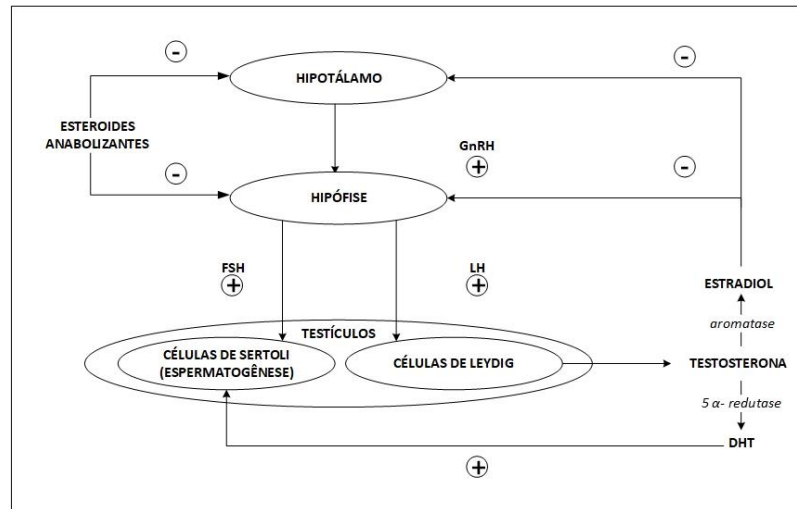
Cabe ressaltar que os dados apresentados, em sua maioria, decorrem de estudos observacionais, cujo método pode apresentar viés sistemático. Contudo, tais dados devem ser analisados com cautela.

3.3 Síntese e ação dos EAA

Os EAA exercem efeitos em dois aspectos distintos, o anabolismo (crescimento tecidual) e a androgenia (aumento das características masculinas). Os andrógenos podem exercer efeitos em diversas partes corporais, incluindo tecidos reprodutivos, ossos, músculos, fígado, rins, sistema imunológico e neural^(49, 50). Os principais efeitos dos andrógenos envolvem a masculinização e o anabolismo⁽⁵⁰⁾.

No período fetal, o desenvolvimento dos órgãos genitais externos masculinos (pênis, uretra e escroto) e ductos wolffianos (epidídimo, ducto deferente, vesículas seminais e ducto ejaculatório) é estimulado pelos andrógenos⁽⁵¹⁾. No mesmo sentido, na puberdade, o aumento da esteroidogênese testicular intensifica os efeitos androgênicos, tais como: crescimento dos testículos, genitália externa e glândulas reprodutoras acessórias masculinas (próstata, vesículas seminais e bulbouretral), e começa a atividade secretora⁽⁵⁰⁾. Deste modo, outras modificações secundárias nas características sexuais ocorrem decorrentes do processo androgênico e anabólico. Podem ser observados aumento da laringe, crescimento dos pelos terminais (nas regiões pubiana, axilar e facial), aumento na atividade da glândula sebácea (pode levar à acne), efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) (libido e aumento da agressividade) decorrentes do efeito androgênico; crescimento do músculo esquelético e ósseo como efeito anabólico^(50, 52).

A Testosterona, hormônio esteroide originado do colesterol, principal andrógeno masculino é sintetizada principalmente pelos testículos, especificamente nas células de Leydig através do estímulo proporcionado pelo hormônio luteinizante^(50, 51, 53, 54). A síntese da testosterona é controlada através da liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), liberado pelo hipotálamo estimulando a hipófise a secretar os hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Esses hormônios irão controlar a síntese da Testosterona. No mesmo sentido, valores elevados de testosterona circulantes inibem via feedback negativo a secreção dos hormônios FSH e LH⁽⁵⁵⁾. Entretanto, outros andrógenos são produzidos e secretados pelos testículos, ovários e pelas glândulas supra renais, como a dehidroepiandrosterona (DHEA) a androstenediona e outro intermediário o androstenediol⁽⁵⁰⁾. Ver figura 1.

Figura 1. Síntese de Testosterona e controle por feedback negativo.

Fonte: Próprio autor

Os andrógenos, principalmente a testosterona, sofrem ação de enzimas nos tecidos alvos reprodutivos, sendo convertidos em outro andrógeno mais potente, a Di-hidrotestosterona/ 5 α -di-hidrotestosterona (DHT). Especificamente, essa conversão é mediada pela enzima 5 α -redutase⁽⁵⁶⁾. Porém, outra enzima, a aromatase, pode em outros tecidos, como o tecido adiposo e partes do cérebro, converter a testosterona a estradiol^(50, 57).

A atuação das enzimas supracitadas é de extrema importância no metabolismo da testosterona, uma vez que sua conversão em estradiol irá gerar uma resposta estrogênica no DNA das células alvo, promovendo por exemplo, alteração no metabolismo ósseo⁽⁵⁸⁾. Por outro lado, a conversão da testosterona em DHT é necessária para o desenvolvimento e funcionamento completo da próstata⁽⁵⁹⁾.

Uma vez secretada, a testosterona será encontrada na corrente sanguínea em duas formas, livre (2 a 5%) ou ligada a uma proteína transportadora (95 a 98%)^(54, 60). A testosterona é transportada e maior parte pela proteína Albumina e pela Globulina ligadora de hormônios sexuais SHBG, porém, a globulina de ligação a corticosteróides (Transcortina) e orosomucoide também atuam em menor proporção^(60, 61). Tais proteínas são responsáveis também pela fração livre de testosterona, controlando a capacidade da testosterona em deixar os vasos sanguíneos e acessar as células-alvo⁽⁶²⁾. Apenas em sua forma livre a testosterona ou seus derivados sintéticos são capazes de atuar diretamente na célula alvo, passando livremente pela membrana plasmática e atingindo seus receptores^(62, 63).

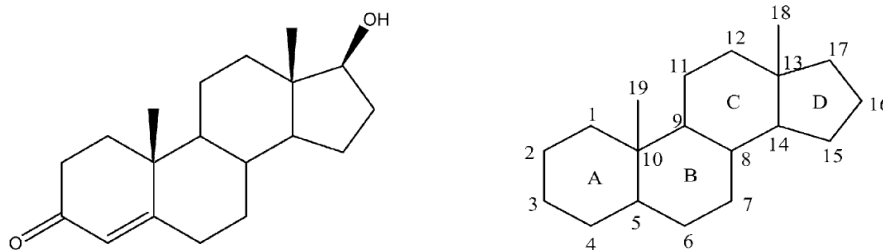
Os receptores de andrógenos (RA) são responsáveis por mediar a ação dos andrógenos dentro da célula alvo. A atuação da testosterona na célula alvo ocorre mediante a ligação da

mesma ao RA diretamente ou após a conversão em DHT. Após a ativação dos RA, os esteroides androgênicos atingem o DNA no núcleo celular, promovendo então a transcrição e tradução de proteínas envolvidas nas respostas anabólicas e androgênicas⁽⁶⁴⁾.

Devido ao importante papel da testosterona no metabolismo, após a mesma ser isolada e descrita, diversos EAA foram sintetizados. Entretanto, diversas alterações foram feitas na molécula original (figura 1) de testosterona com a finalidade de maximizar os efeitos anabólicos e minimizar os efeitos androgênicos, porém, nenhum fármaco produzido é capaz de promover apenas atividade anabólica^(34, 52). Além disso, essas alterações podem mudar o padrão metabólico do EAA, alterar o tempo de inativação e diminuir a aromatização para estradiol⁽⁵²⁾.

As principais alterações realizadas na molécula original incluem a adição de um grupo alquila (alquilação) no carbono 17 ou alterações na estrutura dos anéis carbônicos. Essas alterações tem por finalidade aumentar a proporção anabólica e o tempo de atuação do EAA^(50, 65). Nesse sentido, na tentativa de formular uma substância ideal, mais de 100 fármacos foram sintetizados⁽⁶⁶⁾.

Figura 2. Testosterona e estrutura geral do esteroide



Fonte: adaptado de Fragkaki et al⁽⁶⁵⁾

Os EAA podem ser utilizados de diferentes formas, em gel, injetáveis ou substâncias orais. As alterações nos anéis A e B podem aumentar a atividade anabólica, enquanto alterações no C17 promovem a utilização por via oral ou intra muscular (IM)⁽⁵⁷⁾. A substituição do C17 α -H por um grupamento metil ou etil transformam o EAA em um composto 17 α -alquilado, promovendo assim sua atividade por via oral. Essa alteração impede que o EAA administrado por via oral seja desativado pelo metabolismo de primeira passagem, evitando estericamente a oxidação do grupo 17 β -hidroxil^(50, 67).

Entretanto, as substâncias administradas por via IM não necessitam de um grupo 17 α -alquil, porém, normalmente é feita uma esterificação no grupo 17 β -hidroxil com uma fração

ácida para que a absorção do veículo oleoso ocorra de forma mais lenta. Normalmente se utiliza óleo de amendoim com uma pequena quantidade de álcool benzílico⁽⁶⁸⁾. Quando a substância se encontra na circulação ocorre rapidamente a hidrólise, promovida pelas enzimas esterases no sangue, produzindo assim o composto ativo⁽⁶⁹⁾.

A ação dos ésteres varia de acordo com a taxa de absorção do local onde foi administrado a substância. Sendo assim, o comprimento da cadeia da fração ácida e a formulação se relacionam ao coeficiente de participação dos derivados o veículo (oléo) usado na formulação e o plasma^(69, 70). Portanto, o maior comprimento da cadeia reflete em uma liberação mais lenta na circulação, prolongando a duração do EAA⁽⁵⁰⁾. Entre os ésteres mais utilizados estão: ciclo-hexilpropionato, laurato, decanoato, e fenilpropionato de nandrolona; cipionato, acetato, decanoato, enantato, isocaproato, fenilpropionato, propionato e undecanoato de testosterona, undecilenato de boldenona e acetato de trembolona⁽⁵⁰⁾.

O mecanismo de ação difere entre a variedade dos EAA, além disso, é dependente da molécula sintética e de sua afinidade pelo receptor de esteroide⁽⁷¹⁾. A ação fisiológica fundamental depende da interação hormônio-receptor intracelular, que finalmente promove estímulo nuclear à síntese proteica^(71, 72).

Cabe salientar que dezenas, ou centenas de moléculas foram sintetizadas ao longo das últimas décadas. Entretanto, diversas caíram em desuso devido as suas respostas e reações adversas. No quadro 1 estão descritos os principais sintéticos utilizados atualmente.

Quadro 1. Principais sintéticos derivados da testosterona.

Substância	Nome comercial	Molécula	Administração
Testosterona			
Gel	AndroGel, Axiron, Testim, Fortigel	C19H28O2	Transdérmico
Adesivo	Testoderm, Androderm	C19H28O2	Transdérmico
Pastilha subcutânea	Testopel	C19H28O2	Subcutâneo
Sistema bucal (gengiva)	Striant	C19H28O2	Bucal
Suspensão	Testosus, Aquaviron, Univet Uni-test	C19H28O2	Injetável
Propionato de Testosterona	Testrex, androgeston, testogen	C22H32O3	Injetável
Enantato de Testosterona	Delatestryl, Primotestone, Testinon	C26H40O3	Injetável
Cipionato de testosterona	Depo-Testosterone, Durandro	C27H40O3	Injetável
Undecanoato de Testosterona	Andriol, Undestor, Nebido	C30H48O3	Injetável
Decanoato de Nadrolona	Deca-Durabolin, Anabolin	C28H44O3	Injetável
Undecilenato de boldenona	Equipoise, Ganadol, Equigon	C30H44O3	Injetável
Enantato de metenolona	Primobolan depot, Delapromor	C27H42O3	Injetável

Quadro 1. Principais sintéticos derivados da testosterona (continuação).

Substância	Nome comercial	Molécula	Administração
Oxandrolona	Anavar, Oxandrin, Vasorome	C19H30O3	Oral
Metandrostenolona	Dianabol, Anabol, Refovit	C20H28O2	Oral
Fluoximesterona	Halotestin, Fluotestin, Ora-Testryl	C20H29FO3	Oral
Oximetolona	Anadrol, Roboral, Anasteron	C21H32O3	Oral
Metiltestosterona	Android, Testred, Methitest	C20H30O2	Oral, bucal, ublingual
Acetato de trembolona	Finaplix H, Finaplix S, Parabolan	C20H24O3	Oral, injetável, pastilha
Stanozolol	Winstrol, Stromba, Winstrol V	C21H32N2O	Oral, injetável

Fonte: Adaptado de Kersey et al⁽⁵⁾

3.4 Ciclos ou empilhamento de EAA

Na preparação para competição, inúmeros atletas recorrem a administração dos EAA na tentativa de otimizar resultados, principalmente no fisiculturismo objetivando o aumento muscular. Análogo a isso, entusiastas do treinamento de força tem recorrido a essas estratégias para atingir tais fins^(73, 74).

De forma geral, as estratégias do uso de EAA ainda são empíricas. Contudo, a administração dos esteroides ocorre em formatos de ciclos de períodos específicos, geralmente entre 6 a 12 semanas de uso e de mesmo período de suspensão da substância⁽⁶⁷⁾.

No período livre/fora do ciclo, os usuários objetivam impedir a tolerância aos esteroides, além de recuperar o funcionamento hormonal natural. Durante o ciclo os usuários podem utilizar uma única substância ou combinar diferentes substâncias, injetáveis e/ou orais, conhecido como empilhamento^(67, 75). Acredita-se que tal estratégia possa minimizar os efeitos adversos e potencializar a eficácia das substâncias para o desfecho de interesse⁽⁶⁷⁾.

Apesar do empilhamento e a ciclagem de esteroides serem termos bem conhecidos no campo do fisiculturismo, outras estratégias já foram descritas em pesquisas anteriores e são frequentemente utilizadas. Tais estratégias tem por finalidade manter o uso de forma ininterrupta, porém, com alternância entre dosagens e tipos de esteroides⁽⁶⁷⁾. O modelo mais comum é o de explosão e cruzeiro (blast and cruise), que se trata de um período com dose alta seguido de um período de doses baixas para manutenção⁽⁷⁵⁾. Além disso, outras estratégias foram elaboradas pelos fisiculturistas, sempre com manipulação de substâncias, doses e períodos de uso, como descrito a seguir:

- *blast and cruise* ou *bridging* - ciclos podem ocorrer de forma contínua, alternando as dosagens entre altas e baixas;

- *blitz-cycles* - ciclos onde alternam-se rapidamente os esteroides com objetivo de evitar quaisquer regulações negativas devido ao uso;
- *Tapering* – diminuição do uso de EAA gradualmente;
- *Plateauing* – é o uso de outra substância, quando outra droga já não é mais eficaz;
- *Pyramiding* – é o uso de uma dosagem máxima por um período estabelecido, seguindo de uma dosagem mínima pelo mesmo tempo.

Indivíduos que buscam essas estratégias se envolvem com a utilização de diversas substâncias, lícitas e ilícitas, além dos esteroides anabólicos, tanto nos períodos de ciclo, quanto nos períodos livres⁽⁷⁵⁾. A totalidade dessas substâncias estão descritas no quadro 2.

Quadro 2. Substâncias comumente utilizadas por usuários de EAA

Classe	Substância	Objetivos
Analgésicos, anti-inflamatórios esteróides e não esteróides, e opioides	ácido acetilsalicílico, codeína e oxicodona	Inibir a inflamação e a dor causada pelo treinamento
Depressores do sistema nervoso central	Buprenorfina, hidrocodona e oxicodona	Provocar relaxamento, melhorar o sono e o humor
Estimulantes do sistema nervoso central	Epinefrina, anfetamina/metanfetamina e ioimbina	Melhorar a performance no treinamento, aumentar a queima de gordura e melhorar o bem estar psicológico
Anti-estrogênicos	Aminoglutimida, clomifeno e tamoxifeno	Diminuir os efeitos colaterais do processo de aromatização e aumento do estrogênio
Medicamentos cardiovasculares	Captopril, carvedilol e digoxina	Melhorar o funcionamento cardiovascular e baixar a pressão arterial
Medicamentos cosméticos	Siclano, melanotan II e tiomucase	Diminuir a acne, bronzeamento de pele e melhora da aparência física
Suplementos nutricionais	Cálcio, glutamina, potássio, proteínas, carboidratos, etc.	Aumentar o ganho hipertrófico e suprir nutrientes essenciais
Diuréticos	Furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona	Combater efeitos colaterais como a retenção hídrica e mascarar o uso em exames de dopagem
Medicamentos para queima de gordura	2,4-dinitrofenol (DNP), ácido linoléico conjugado e hormônio tireoideano (T3 e T4)	Diminuir o apetite, aumentar o metabolismo das gorduras e diminuir a absorção de gordura
Medicamentos para aumento de força/músculos	Hormônio do crescimento, insulina, Clenbuterol	Ganho hipertrófico e força
Drogas recreativas	Canabis, cocaína, dietilamida do ácido lisérgico (LSD)	Melhorar o humor, o bem estar psicológico e promover relaxamento
Medicamentos para performance sexual	inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE5i), melanotan II e sildenafil	Diminuir a atrofia testicular e melhorar o desejo sexual e a função erétil

Notadamente, uma mesma substância pode ser utilizada em momentos diferentes, com objetivos distintos, durante os ciclos de EAA. Além disso, algumas substâncias não tem comprovação científica para determinadas finalidades aqui descritas. Contudo, a qualidade dos produtos adquiridos, a segurança e a eficácia também são pontos questionáveis, tendo em vista que diversas substâncias são produzidas por laboratórios sem autorização e vendidas no mercado ilegal^(76, 77).

3.5 Uso e possíveis complicações dos EAA

Os EAA vem sendo amplamente utilizados com finalidades terapêuticas. Haja vista que a reposição hormonal ganhou destaque, principalmente quando se descobriu que o envelhecimento pode comprometer os níveis circulantes de testosterona⁽⁷⁸⁾. O envelhecimento por si compromete a força e a massa muscular, acarretando um declínio nas capacidades físicas diárias⁽⁷⁹⁾. Além disso, nas últimas décadas os níveis baixos de testosterona foram associados a distúrbios sexuais e cognitivos^(80, 81), e diminuição de força e massa muscular⁽⁸²⁾. Do mesmo modo, o uso dos EAA passou a ser estudado em condições clínicas relacionadas a doenças ou traumas, como câncer, AIDS e queimaduras.

A literatura científica apresenta controvérsias, ao passo que resultados negativos para função cognitiva são apresentados⁽⁸³⁾, resultados positivos podem ser observados na função e força muscular de idosos diabéticos⁽⁸⁴⁾ e saudáveis⁽⁸⁵⁾, aumento no desejo sexual⁽⁸⁶⁾, melhora da função erétil⁽⁸⁷⁾, melhora da cicatrização e função física de crianças queimadas⁽⁸⁸⁾. Por conta disso, a utilização de EAA passou a ser estudada na tentativa de elucidar se o uso dos EAA são eficazes para minimizar os efeitos do envelhecimento e/ou para melhorar a condição clínica proveniente de outras doenças.

Observa-se que a gama de utilização dos EAA cresce a cada ano. Antes restrito ao ambiente médico e esportivo, agora cresce no ambiente comum, com fins estéticos. Entretanto, na face oposta do uso terapêutico, o uso recreacional ou estético vem sendo largamente criticado. A diferença no discurso apresentado nas publicações foi descrita por Moraes, Castiel e Ribeiro⁽⁸⁹⁾. Os resultados apresentados sugerem que o discurso nas publicações com fins terapêuticos toma uma conotação positiva, porém, quando o artigo tem fins estéticos ou “não terapêuticos”, a conotação textual empregada é negativa.

Essa diferença ocorre provavelmente devido ao crescimento da utilização sem acompanhamento médico e aos possíveis efeitos deletérios associados as altas dosagens utilizadas para fins desportivos e estéticos.

Se por um lado a eficácia do uso dos EAA é praticamente inquestionável pelo pensamento cotidiano, os efeitos adversos dos EAA e riscos do seu abuso se apresentam repleto de contradições. De fato, até mesmo as evidências parecem conflitantes a este respeito. Mesmo considerando os relatos de morbidade e mortalidade cardíaca, Achar e colaboradores⁽¹¹⁾ concluíram em sua revisão que os efeitos cardíacos e metabólicos de abuso de EAA não estão claros, sobretudo, ao se considerar a extensão temporal do uso e qual droga é utilizada.

Embora sem muito consenso, os efeitos adversos principais atribuídos aos EAA incluem aqueles deletérios sobre o perfil lipídico, a função hepática, cardiovascular, imune, sistema reprodutivo, comportamental/psicológico e há até mesmo relato do desenvolvimento de neoplasias malignas, acidentes cerebrovasculares, infarto e morte⁽⁵⁾.

3.5.1 EAA e alterações no perfil lipídico

No mundo, aproximadamente 30% das mortes são causadas pela doença cardiovascular (DCV)⁽⁹⁰⁾. Evidências descrevem uma correlação inversamente proporcional em relação aos níveis plasmáticos de HDL-C e a DCV^(91, 92). Nesse sentido, aumentos de 1mg/dL de HDL-C podem diminuir em até 3% o risco cardiovascular^(93, 94).

Alterações no metabolismo dos lipídios e das lipoproteínas são fatores de risco para a doença aterosclerótica, além disso são preditores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e cerebrovasculares⁽⁹⁴⁾. Especificamente, o HDL-C tem sido imensamente estudado devido ao seu papel no transporte reverso do colesterol das células periféricas, bem como das células espumosas dos macrófagos das placas ateroscleróticas para o fígado⁽⁹⁵⁾. Além disso, o fígado é o responsável por aproximadamente 70% da síntese dessa lipoproteína.

Nesse sentido, as possíveis alterações no metabolismo lipídico observadas em usuários de EAA podem elevar o risco de infarto agudo do miocárdio e morte subta⁽⁹⁶⁾. Entre os usuários de EAA o risco cardiovascular pode se elevar devido aos altos níveis de LDL-c e baixos níveis de HDL-c apresentados, porém, os distúrbios lipídicos podem ter sido desencadeados pelo uso abusivo, em doses muito elevadas, sem controle de outros fatores agravantes⁽⁹⁷⁾.

Cabe salientar que algumas enzimas são vitais para o metabolismo reverso do colesterol, tais como a lipase endotelial e a lipase hepática. Ambas fazem parte da família das lipases de triacilglicerol, porém, suas atividades hidrolíticas são distintas⁽⁹⁸⁾. O uso de EAA pode promover as alterações lipídicas através da modificação das apolipoproteínas A1, síntese

da apolipoproteína B e ativação da lipase hepática, alterando assim os níveis lipoproteicos no soro⁽¹¹⁾. Foi demonstrado que o uso de EAA pode promover o aumento na expressão da lipase hepática e esse aumento precede a diminuição das concentrações plasmáticas de HDL-C^(99, 100).

Os hepatócitos sintetizam e secretam a glicoproteína Lipase Hepática, além disso, macrófagos podem sintetizar a mesma em menor quantidade. As lipoproteínas sofrem com a atuação da lipase hepática, gerando partículas mais densas e menores⁽¹⁰¹⁾. Por conta disso, a hiper expressão da mesma repercute negativamente nos valores plasmáticos de HDL-C e LDL-C, e aumenta a concentração de colesterol hepático sem alteração na secreção biliar de colesterol^(95, 98, 102). Nesse sentido, a lipase hepática apresenta papel essencial na regulação negativa dos níveis de HDL-C.

Entretanto, muitos estudos utilizados para fazer essa relação são estudos de caso e estudos transversais, ou seja, as evidências podem se apresentar ainda contraditórias⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. Mudanças no perfil lipídico com o uso de EAA orais foram demonstradas em ensaios clínicos randomizados, tais como, diminuição do HDL-c⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ e aumento do LDL-c⁽¹⁰⁷⁾. Todavia, outros ensaios clínicos randomizados, que utilizaram predominantemente substâncias injetáveis apresentaram resultados negativos^(97, 109, 110).

Existem evidências demonstrando que as possíveis alterações metabólicas podem estar relacionadas a dosagem e ao tipo de substância utilizada. Foi demonstrado que a dose utilizada sem orientação médica é maior do que as doses terapêuticas utilizadas na maioria dos ensaios clínicos e que altas doses podem promover alterações metabólicas, diferente das doses terapêuticas usuais^(97, 111). Os resultados de estudos transversais que avaliaram o efeito do uso de EAA em praticantes de treinamento resistido estão apresentados na tabela 1 e os ensaios clínicos na tabela 2.

Tabela 1. Estudos transversais que avaliaram o efeito dos esteroides anabólicos em praticantes de treinamento resistido.

Autor	Objetivo	Método	Resultados
Baldo Enzi ⁽¹¹⁷⁾	Determinar os efeitos dos esteróides anabolizantes nos níveis séricos de lipídios e apoproteínas	Homens, atletas; GU: 14 (26 + 5.3 anos), GCT: 17 (25 + 3.8 anos), GCN: 18 (27 + 3.8 anos) Desfecho primário: Lipoproteínas e apolipoproteínas; sem cálculo amostral	Dose média: 50 - 300mg/sem para cada substância, somando mais de duas substâncias (sem relato de dose média) Tipo: Oral e injetável Tempo em uso: NR Ciclos ano: NR Duração ciclo: 11 ± 2 semanas GU: ↓HDL; ↑ peso, IMC, massa muscular, TE; ↔ LDL, CT, TG, consumo de colesterol na dieta
Severo ⁽¹¹⁸⁾	Comparar marcadores aterotrombóticos e função endotelial de usuários e não usuários de AAS.	Homens, 18-35 anos, atletas; GU: 10 GC: 12; Desfecho primário: disfunção endotelial (dilatação mediada por fluxo); com cálculo amostral para desfecho primário	Dose média: NR Tipo: Oral e injetável Tempo em uso: NR Duração ciclo: 6- 12 semanas GU: ↓HDL; ↔ LDL, TG, CT, TE; ↑ Peso
Souza ⁽¹¹⁹⁾	Avaliar a funcionalidade do HDL	Homens, 18- 45 anos, praticantes recreacionais; GU:20 (29 ± 5 anos), GCT:20 (29 ± 5 anos), GCN: 10 (29 ± 3) Desfecho primário: DAC; com cálculo amostral (DAC);	Dose média: NR Tipo: NR Tempo em uso: NR Ciclos ano: NR Duração ciclo: NR GU: ↓HDL, %gordura; ↑LDL, TGP, TGO, massa muscular; ↔ TG
Cohen ⁽¹²⁰⁾	Determinar se o AAS afeta os níveis séricos de Lp (a) em fisiculturistas masculinos ativos	Homens, atletas; GU: 10 (27 ± 5,7 anos) GC: 8 (23 ± 3,1 anos) Desfecho primário: perfil lipídico; sem calculo amostral	Dose média: NR Tipo: Oral e injetável Tempo em uso: 5 ± 3,3 anos Ciclos ano: 2,1 ± 1,05 Duração ciclo: 4,9 ± 4,2 meses GU: ↓HDL; ↑LDL, consumo de colesterol na dieta, área corporal; ↔ %gordura

Tabela 1. Estudos transversais que avaliaram o efeito dos esteroides anabólicos em praticantes de treinamento resistido. (continuação)

Autor	Objetivo	Método	Resultados
Fröhlich (121)	Comparar o efeito do uso de EAA no perfil lipídico	Homens, atletas; GU: 13 (26 + 4.3 anos), GCT: 11 (27 + 7.3 anos), GCN: 11 (24 + 3.8 anos) Desfecho primário: perfil lipídico; sem cálculo amostral	Dose média: NR Tipo: Oral e injetável Tempo em uso: NR Ciclos ano: NR Duração ciclo: 11.6 ± 4.0 semanas GU: ↓ HDL (32%); ↔ TG, LDL, % gordura, TE; ↑ Peso (10%), massa muscular (11%)
Lenders et al. (122)	Examinar os efeitos da autoadministração de EAA nas lipoproteínas, função hepática e pressão arterial de fisiculturistas amadores	Homens, atletas; GU1: 20 (26 ± 8.2anos), GU2: 42 (28 ± 7.4 anos) GU3: 16 (28 ± 6.0 anos) GC: 13 (28 ± 4.5 anos), Desfecho primário: perfil lipídico; sem calculo amostral	Dose média: NR Tipo: Oral e injetável Tempo em uso: 1,7 anos (intervalo 0,2—13,0) Ciclos ano: 3 (intervalo 1 – 9) Duração ciclo: 8 semanas GU1: ↓ HDL; ↑ IMC, LDL, Razão LDL / HDL, LH, TGO, TGP; ↔ LL
Kantor (100)	Examinar o efeito do uso de EAA nas subfrações de HDL, HDL2, HDL3, além da atividade da lipoproteína lipase (LPLA) e a Lipase de triglicerídeos hepáticos (HTGLA) e concentração de HDL	Homens, entre 19 e 30 anos, praticantes recreacionais; GU: 5 GCT: 5 sem calculo amostral	Dose média: 200-800mg de cipionato de testosterona e 25-150mg dianabol, Tipo: Injetável (cipionato) e oral (dianabol) Tempo em uso: NR Duração ciclo: NR GU: ↓ HDL; ↓ HDL2; ↓ razão HDL2:HDL3; ↓ razão CT/HDL; ↔ TRIG; CT; LDL e HDL3
McKillop e Ballantyne (123)	Comparar os perfis de lipoproteínas plasmáticas, incluindo subfrações de lipoproteínas de alta densidade, em fisiculturistas que usam esteróides anabolizantes e não usuários, com um grupo de indivíduos de controle pareados por sexo e idade	Homens, fisiculturistas e o grupo controle de sedentários; GU: 8 (21 a 31 anos) GCT: 8 (21 a 29 anos) GC: 8 (19 a 29 anos) sem calculo amostral	Dose média: 280mg estanozolol e 200mg decanoato de nandrolona Tipo: Oral (estanozolol) e injetável (nandrolona) Tempo em uso: NR Duração ciclo: NR GU: ↓ HDL; ↓ HDL2; ↓HDL3; ↓razão HDL2/HDL3; ↑CT; ↑TRIG; ↑LDL

Tabela 1. Estudos transversais que avaliaram o efeito dos esteroides anabólicos em praticantes de treinamento resistido. (continuação)

Autor	Objetivo	Método	Resultados
Petersen e Fahey ⁽¹²⁴⁾	Investigar os efeitos de esteróides anabolizantes e androgênicos nos níveis de HDL-C em atletas competitivos de elite.	Homens, fisiculturistas; GU: 5 (29,4 anos) GC: 29 (28 anos) sem calculo amostral	Dose média: 100mg (nandrolona) ou 200mg (enantato), 10 a 25mg (dianabol) ou 10 a 20mg (oxadrolona) Tipo: Injetável e oral Tempo em uso: 4 indivíduos pelo menos 3 anos e um avaliado a 13 anos; Duração ciclo: média de 6 semanas; GU: ↓ HDL
Cohen et al ⁽¹²⁵⁾	Avaliar o perfil das lipoproteínas em atletas do sexo masculino e feminino	Homens e mulheres, praticantes recreacionais; GU: 3 mulheres (31 ± 13anos) e 9 homens (29 ± 7.9 anos); GCT: apenas homens: 40 (27 ± 6.5 anos) GCN: apenas mulheres: 9 (27 ± 3.5) Sem calculo amostral	Dose média: 25 a 120mg/dia homens e 25 a 40mg/dia mulheres Tipo: Oral e injetável Tempo: NR Duração ciclo: NR GU: ↓ HDL, HDL ₂ e HDL ₃ além de ↑CT para homens.
Costill et al ⁽¹²⁶⁾	Avaliar a influência dos EAA injetáveis e orais nos níveis séricos de HDL-C em homens treinados em força	Homens, praticantes recreacionais; GU: 9 GCT 13 GCN: 12 Sem calculo amostral	Dose média: 5 a 50mg (oximetolona e dianabol), 200 a 400mg injetável (não descrito a substância) Tipo: Oral e injetável (três participantes) Experiência de uso: NR Duração ciclo: NR GU: ↓ HDL; ↑ razão CT/HDL e ↑ Hct(%)
Hurley et al ⁽¹²⁷⁾	Determinar a relação entre o perfil lipídico e o tipo de treinamento com pesos e avaliar os efeitos dos esteróides anabolizantes e androgênicos nos lipídios	Homens, atletas de corrida, fisiculturistas e levantadores de peso GUC: 8 (31 ± 1 anos) GUF: 8 (29 ± 1 anos) GUB: 8 (31 ± 1 anos) Sem calculo amostral	Dose média: NR Tipo: Oral e injetável Experiência de uso: NR Duração ciclo: 4,5 ± 0,2 semanas

NR: não relatado; GU: grupo usuário; GCT: grupo controle treinado; GCN: grupo controle sedentário; GUC: grupo usuário corredor; GUF: grupo usuário fisiculturista; GUB: grupo usuário levantador de peso; TE: tempo de exercício/semana; CT: colesterol total; LL: lipase lipoprotéica; LH: Lipase hepática; ↓: Diminuição significativa; ↑: Aumento significativo; ↔: Sem alteração

Tabela 2: Características dos ensaios clínicos que avaliaram desfechos lipídicos

Autor	Objetivo/ Amostra (n, sexo e idade)	Duração e intervenção	Droga/dosagem	Hipertrofia	Resultado
Bhasin et al. ⁽¹⁰⁹⁾	Determinar se doses supra-fisiológicas de testosterona, administradas isoladamente ou em conjunto com um programa padronizado de treinamento de força, aumentam a força, massa livre de gordura e massa muscular em homens normais	ECR: 10 Sem; 35 homens praticantes (19-40 anos)/4 grupos (9GCSE, 8GESE, 8GCCE, 10GECE); 4 semanas controle, 10 semanas tratamento e 16 semanas recuperação	GE: Enantato de testosterona 600mg/semana GP: Óleo de gergelim	GECE: ↑ MLG [#]	GCCE: ↓ HDL; ↔ TG, LDL e HB GECE: ↔ HDL-c
King et al. ⁽¹⁰⁶⁾	Determinar o efeito agudo e crônico da Androstenediona oral nos níveis de testosterona, tamanho da fibra muscular esquelética, força e examinar o seu efeito sobre lipídios no sangue e os marcadores da função hepática.	ECR. 19 homens sedentários (19-29 anos); 2 grupos GP:10, GE:9, 8 Sem TR, 3x/sem; Intensidade:	Androstenediona GE: 300mg/dia GC: 250mg (farinha de arroz)	↔ MLG [#] entre grupos,	GE: ↓ HDL-c (12%)
Hartgens et al. ⁽⁹⁷⁾	Investigar os efeitos de dois regimes diferentes de administração de EAA nos lipídios e lipoproteínas séricos e recuperação dessas variáveis após a suspensão da droga.	Estudo 1 (aberto). 35 homens, 2 grupos (GC+GE), GE:n=10 Uso/14Sem, n=9 Uso/14sem; GC: n=16. AG realizaram TR. EAA auto administrados. Estudo 2 (ECR). 16 homens praticantes (20-45 anos). GU: n=9, GP: n=7. 8 sem TR. 7-9h/sem Intensidade: Dosagens durante e 6sem após a interrupção do uso.	Estudo 1. Doses não controladas. Stanozolol, Drostanolona, Testosterona, Clenbuterol, Cipionato de testosterona, Decanoato de nandrolona, etc. Estudo 2. GE: Decanoato de nandrolona (200mg), GC Óleo de amendoim.	NA	Estudo 1. GE: ↓ HDL-c, ↓ HDL2-c, ↓ HDL3-c, ↔TG, ↔ CT GC: ↔ Estudo 2. ↔ HDL-c, HDL2-c HDL3-c ↔TG, ↔ CT

Tabela 2: Características dos ensaios clínicos que avaliaram desfechos lipídicos. (continuação)

Autor	Objetivo/ Amostra (n, sexo e idade)	Duração e intervenção	Droga/dosagem	Hipertrofia	Resultado
Broeder et al. (108)	Elucidar os efeitos fisiológicos e hormonais da androstenediol e androtenedione oral em homens	ECR. 50 homens [§] (35-65 anos) GP: 18 Gdiol: 17 GDione:15 12sem TR, 3x/sem Intensidade:	GRP: Amido de milho GRDione: 200mg/dia GRDiol: 200mg/dia	↔ MLG [§] entre grupos	↔ HDL-c , ↔TG
Granados et al. (107)	Avaliar os efeitos do uso de prohormônio nos aspectos metabólicos em homens	ECR. 17 homens praticantes (18-35 anos) GP: 8 GU: 9 4sem TR, 4x/sem Intensidade:	GP: Maltodextrina GU: 110 mg Androstenedione, 50mg de bergamotina	GU: ↑ MLG [#]	GU: ↓ HDL-c, ↑ LDL-c
Kuipers et al (110)	Examinar os efeitos dos esteróides anabolizantes na composição corporal, nas dimensões das fibras musculares, na função hepática e nos fatores de risco para doenças cardiovasculares em fisiculturistas experientes e saudáveis.	ECR. 14 homens praticantes (18-45 anos) GU: 6 GP: 8 8 sem TR, 3-4x/sem Intensidade:	GP: Placebo NR GU: 200mg/sem Decanoato de Nadrolona	↑ MLG	↔ HDL-c, ↔ LDL-c, ↔ TG

ECR: ensaio clínico randomizado; GE: grupo esteroides; GC: grupo controle; GCSE: grupo controle sem exercício; GESE: grupo esteroide sem exercício; GCCE: grupo controle com exercício; GECE: grupo esteroide com exercício; AG: ambos os grupos; TG: Triglicérides; CT: Colesterol total; NA: Não avaliou LDL-c; RM: ressonância magnética; NFMII: número de fibras musculares tipo 2; MLG: massa livre de gordura; #: pesagem hidrostática; \$: DEXA; GU: grupo usuário; sem: semanas; ↑: aumento; ↔ : sem diferença; ↓: NR: não relatado; §: Não relatou nível de treinamento dos praticantes; ^a: biopsia muscular

3.5.2 Uso de EAA e alterações hepáticas

O fígado é um órgão fundamental para o metabolismo corporal, atuando de diversas formas, seja no metabolismo energético ou no metabolismo de excreção e absorção de substâncias⁽¹¹²⁾. Sintetiza grande parte dos inibidores e dos fatores de coagulação e elimina metabólitos do sistema de fibrinólise e de coagulação. É também, o único responsável pela produção de albumina, proteína carreadora de substâncias e mantenedora da pressão coloidosmótica do plasma⁽¹¹³⁾.

O uso de EAA pode afetar o metabolismo desse órgão, principalmente os alfa alquilados orais por passarem pelo metabolismo de primeira passagem^(12, 114). A oxidação do grupo 17-beta-hidroxi é uma via metabólica importante dos EAA, formando metabólitos inativos 17-ceto. Os 17-alfa-alkilados inibem a desativação metabólica no fígado por oxidação do grupo 17-beta-hidroxi. Por conta disso, os EAA 17-alfa-alkilados podem ser administrados por via oral, sendo resistentes a degradação inicial, porém, podem ser mais hepatotóxicos⁽¹¹⁵⁾. A esterificação do grupo 17-beta-hidroxi permite que alguns EAA injetáveis sejam mais solúveis em lipídeos, sendo liberados lentamente na circulação, porém, podem apresentar efeito hepatotóxico⁽¹¹⁶⁾.

Alguns indivíduos podem ser mais suscetíveis a hepatotoxicidade devido a fatores genéticos e a ativação do sistema imune por conta da exposição repetida, especificamente a infiltração de leucócitos, neutrófilos e eosinófilos no fígado⁽¹²⁸⁾. Outras hipóteses foram levantadas, como o aumento das espécies reativas de oxigênio promovido pela ativação dos receptores de androgênios nas células hepáticas, acarretando uma degradação das mitocôndrias dos hepatócitos e posterior hepatotoxicidade promovida pelos EAA, principalmente os 17 Alpha alquilados^(128, 129).

Contudo, usuários de EAA costumam treinar em alta intensidade e alto volume e isso pode induzir um estado de rabdomiólise, causando um possível aumento das transaminases hepáticas, superestimando o estado de hepatotoxicidade induzido pelo uso dessas substâncias⁽¹³⁰⁾. O uso da testosterona esterificada injetável pode aumentar também o risco de colestase, porém, o uso prolongado pode aumentar o risco de outras complicações hepáticas, mesmo em menor proporção que os 17-alfa-alkilados^(66, 115).

Todos os EAA podem estar associados a algum distúrbio supracitado. Porém, a Oximetolona (anadrol, Hemogenin) e metiltestosterona, ambos orais, são especificamente associados a carcinoma hepatocelular⁽¹³¹⁾. Essa associação ocorre devido ao mecanismo de ação dos EAA, que se ligam a receptores intracelulares estimulando posteriormente o DNA

no núcleo, aumentando o crescimento e desenvolvimento celular. Esse estímulo de crescimento nos hepatócitos promovido pelo uso exagerado de EAA pode ser a principal causa do aparecimento de tumores em fisiculturistas⁽¹¹⁵⁾.

Outra substância comumente utilizada, o Stanozolol, oral ou injetável, pode promover lesões inflamatórias ou degenerativas nos hepatócitos centrolobulares, bem como alterações degenerativas mitocondriais e lisossomais, além de alterações estruturais nos canalículos⁽¹³²⁾.

Apesar das dificuldades éticas que pesquisadores enfrentam para executar grandes ensaios clínicos testando o uso de EAA em voluntários normais, em longo prazo, diversos estudos observacionais relataram distúrbios hepáticos apresentados por usuários. Porém, os estudos não controlados apresentam limitações metodológicas inerentes, incluindo viés de seleção, viés de informação e diversas variáveis de confusão^(114, 128). Contudo, ao longo das últimas décadas diversas alterações hepáticas foram descritas, tais como: elevação de enzimas/marcadores hepáticos (transaminase glutâmico-oxalacético-TGO, transaminase glutâmico-pirúvico –TGP, lactato desidrogenase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase-GGT e bilirrubina); peliose hepática; adenomas e carcinomas hepáticos; cistos; cirrose; hepatite; aumento da lipase hepática^(12, 128).

3.5.3 Alterações hormonais

Alterações hormonais são comuns em usuários de EAA e podem induzir o hipogonadismo, a infertilidade e outros distúrbios sexuais⁽¹³³⁾. Nesse sentido, após uso prolongado de EAA a infertilidade se apresenta como oligozoospermia (redução da quantidade de espermatozóide) ou azoospermia (ausência de espermatozóide), associada a anormalidades na motilidade e morfologia espermática⁽¹³⁴⁾. Entretanto, tais alterações tendem a se reverter entre 6 e 12 meses após a descontinuação do uso⁽¹⁴⁾.

Essas alterações são induzidas por um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico, que se apresenta através das concentrações séricas de testosterona reduzidas, atrofia testicular e produção de espermatozóide prejudicada⁽¹³³⁾. Esses efeitos provêm da supressão do eixo hipotálamo-hipófise via feedback negativo e, possivelmente, da supressão local testicular

promovida pelos andrógenos exógenos. Sendo assim, os hormônios folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) apresentam concentrações tipicamente mais baixas⁽¹³⁵⁾.

Por conta disso, usuários de esteroides tendem a usar substâncias diversas na tentativa de reestabelecer os níveis normais de LH e FSH durante o ciclo de EAA e, principalmente, após a descontinuação do uso, onde as principais alterações são percebidas⁽¹⁴⁾. Substâncias agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, tais como a triptorrelina, moduladores seletivos de receptor de estrogênio (SERM – selective estrogen receptor modulator) como o tamoxifeno e o clomifeno⁽¹³⁶⁾, substâncias que simulam os hormônios LH e FSH, tais como a gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou gonadotrofina menopáusica humana (HCM) são utilizadas comumente pelos usuários de EAA⁽¹³⁵⁾.

Cabe salientar que usuários de EAA utilizam diversas substâncias concomitantes aos EAA, tais como suplementos alimentares, estimulantes e fármacos antiestrogênicos. Nesse sentido, o uso de substâncias antiestrogênicas utilizadas durante o ciclo de EAA ou no período pós ciclo na tentativa de reduzir os efeitos adversos podem promover alterações metabólicas no perfil lipídico⁽¹³⁷⁾, hepático⁽¹³⁸⁾ e hormonal⁽¹³⁹⁾. Além disso, suplementos alimentares podem conter traços de EAA e com isso aumentar de forma descontrolada a dose de EAA ingerida pelos usuários⁽⁴⁴⁾.

3.5.4 Alterações renais

Alterações no sistema renal podem ocorrer com o uso de EAA⁽⁵⁾. Alguns estudos descrevem o aparecimento de cálculos renais, colestase, hiperbilirrubinemia, proteinúria, necrose tubular e câncer de células renais^(140, 141). Os mecanismos fisiopatológicos que expliquem esses distúrbios renais em usuários de EAA não são claros, além disso, indivíduos em uso de EAA para fins estéticos ou desportivos costumam usar substâncias anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) devido ao mecanismo lesivo do treinamento resistido, podendo ocasionar uma sobrecarga renal associada comumente aos EAA⁽⁵⁾. Outras substâncias utilizadas em excesso, como suplementos alimentares, proteínas e o próprio processo de desidratação que atletas de fisiculturismo se submetem podem afetar o funcionamento renal⁽⁵⁾. Além disso, o uso de suplementos vitamínicos veterinários (vitamina A, D e E) usados comumente por adeptos dos EAA podem causar lesão renal aguda⁽¹⁴²⁾.

Os atletas que fazem uso contínuo são mais suscetíveis ao acometimento dessas alterações, principalmente por que muitos metabólitos provenientes do uso de esteróides são

secretados pela urina, como o glicuronídeo⁽¹⁴³⁾. Essa via é importante para desativação e desintoxicação do EAA, explicando assim os prováveis efeitos deletérios aos rins⁽¹⁴⁴⁾.

Os danos hepáticos e altas concentrações de bilirrubina, denominados de nefrose colêmica ou nefropatia por sais biliares podem induzir os danos renais em usuários de EAA⁽¹⁴⁵⁾. Além disso, dados de biópsias realizadas em estudos de caso indicam uma hiperfiltração nos glomérulos, induzindo alguns indivíduos a glomerulosclerose segmentar focal. Apesar de serem dados de relatos de caso, tais achados podem sugerir que o uso de EAA associado a níveis elevados de consumo proteico e de grandes níveis de massa muscular elevam a tensão metabólica nos glomérulos e induz efeito tóxico nos podócitos⁽¹⁴⁶⁾

As alterações na função renal variam desde um aumento na creatinina sérica a insuficiência renal aguda proveniente de uma complicação em casos de rabdomiólise ou lesão hepática⁽¹⁴⁵⁾. A creatinina é comumente usada para avaliar a função renal em atletas, porém, valores elevados de creatinina podem estar relacionados a maior massa muscular sem relação com o comprometimento da função renal⁽¹⁴⁷⁾. A interferência da composição corporal no valores de creatinina dificulta a interpretação e a associação dos dados encontrados em usuários de EAA com a taxa de filtração glomerular (TFG)⁽¹⁴⁸⁾. Além disso, dietas ricas em proteínas, o que é comum em praticantes de treinamento resistido (musculação), pode afetar os valores de creatinina sérica e a TFG⁽¹⁴⁸⁾.

O metabolismo muscular da creatina e da fosfocreatina, bem como a ingestão de carne geram a creatinina como um produto residual. Diariamente 1,6 a 1,7% da creatina mantida no músculo (98%) é convertida em creatinina e posteriormente excretada pelos rins. Por conta da constância na liberação da creatinina pelos músculos, os valores são normalmente proporcionais a quantidade de massa muscular do indivíduo⁽¹⁴⁹⁾.

Entretanto, o nível de evidências a esse respeito parece baixo. Recente revisão sistemática avaliando desfechos renais publicada em 2019 por Davari et al⁽¹⁵⁰⁾ não incluiu nenhum ensaio clínico randomizado com indivíduos saudáveis praticantes de exercícios. Foram encontrados apenas estudos experimentais com animais, relatos de caso e estudos piloto. Por questões éticas, a realização de ensaios clínicos randomizados com utilização de EAA nessa população é de extrema complexidade. Por conta disso, as evidências não suportam que o uso de EAA pode afetar o funcionamento renal de usuários saudáveis.

Contudo, ao passo que o uso de EAA é associado a desfechos negativos por alguns estudos, outros avaliam a eficácia do uso dessas substâncias em pacientes renais crônicos em hemodiálise para melhora da força e hipertrofia⁽¹⁵¹⁾, hipogonadismo tardio⁽¹⁵²⁾ e anemia⁽¹⁵³⁾.

Parece assim, que não só os mecanismos de ação, como também os efeitos dos EAA sobre as estruturas vasculares, cardíacas e metabólicas não foram completamente elucidados e ainda permanecem controversos. As lacunas ainda existentes possibilitam posicionamentos em que autores propõem que há exagero médico quando se refere aos riscos dos EAA, como disposto por Hoffman e Ratamess⁽¹⁵⁾, como há aqueles que advogam que os EAA são “tenores ruins para a orquestra cardiovascular”⁽¹⁵⁴⁾.

4 MÉTODOS E RESULTADOS

Foram realizados dois trabalhos originais na presente Tese. Um estudo observacional e uma revisão sistemática com metanálise.

Os métodos e os resultados estão apresentados nos artigos anexados a seguir.

4.1 Artigo 1 – Estudo observacional

EFEITOS DO USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS NO METABOLISMO DE PRATICANTES DE TREINAMENTO RESISTIDO

EFFECTS OF THE USE OF ANDROGENIC ANABOLIC STEROIDS ON THE METABOLISM OF RESISTANT TRAINING PRACTITIONERS

Mário César Carvalho Tenório¹; Flávia Valladares⁴; Cláudio Luiz da Silva Lima Paz³;
Marcelo do Santos Guimarães Junior³; Amanda Silva Fraga⁶; Cloud Kennedy Couto de Sá¹;
Luís Cláudio Lemos Correia²

1. Professor de Educação Física e discente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
2. Professor do programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana.
3. Professor de Educação Física.
4. Médica e discente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
6. Médica residente – Hospital Ernesto Simões Filho

Palavras Chaves: esteroides anabólicos androgênicos; treinamento resistido; exercício; lipoproteínas; testosterona; fígado;

Keywords: anabolic androgenic steroids; testosterone congeners; testosterone; resistance training; lipoprotein; liver;

RESUMO

Introdução: mudanças bioquímicas induzidas pelos esteroides anabólicos androgênicos (EAA) podem promover alterações no perfil lipídico, no funcionamento do fígado e no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Entretanto, a literatura se mostra controversa em relação as possíveis alterações devido ao número reduzido de ensaios clínicos randomizados, com controle da dosagem e tipo de substância utilizada. **Objetivo:** avaliar se, indivíduos que utilizam esteroides anabolizantes possuem alterações metabólicas significativas, que justificam a posição médica fortemente contrária à esta prática. **Métodos:** trata-se de um estudo de corte transversal, analítico, com dois grupos de comparação (usuários e não usuários de esteróides) que ocorreu na cidade de Salvador /BA. Duas visitas foram realizadas para conclusão da coleta de informações. Os sujeitos de ambos grupos submeteram-se ao preenchimento de formulário de anamnese sobre sua história de saúde, treinamento físico e uso de EAA (nome das drogas, dosagem e informações sobre os ciclos), exame físico, coleta de dados antropométricos, coleta de amostras de sangue e urina e ergometria. O cálculo amostral foi realizado a priori para os desfechos HDL-C, TGO, TGP e Bilirrubina sendo necessárias 19,19,16 e 26 pessoas por grupo respectivamente. **Resultados:** um total de 55 indivíduos foram incluídos, sendo 26 usuários de EAA (GU) e 29 controles (GC). A média de idade (anos) foi $27,6 \pm 6$ e $30,3 \pm 9$, respectivamente GU e GC. A dose semanal de EAA utilizada foi 812,5mg (IIQ647,5-1258,7). Na avaliação dos desfechos principais, os usuários apresentaram valores de HDL-C significativamente mais baixos (36 ± 13 mg/dL) em comparação aos controles (52 ± 11 mg/dL), $p < 0,001$. As transaminases se apresentaram mais elevadas entre os usuários em relação aos controles, sendo TGO 35,0U/L (IIQ25,0-61,0U/L) vs 23,0U/L (IIQ17,5-30,0U/L, $p = 0,002$), e TGP 34,0U/L (IIQ26,0-49,5U/L) vs 24,0U/L (IIQ20,0-29,0U/L, $p = 0,001$), respectivamente. Na avaliação hormonal, houve diferença significativa nos hormônios FSH (GU:0,31IIQ0,20-1,70mUI/ml;GC:4,14IIQ2,91-5,96mUI/ml, $p < 0,0010$, e LH (GU:0,66 IIQ0,20-2,31 mUI/ml; GC: 4,28 IIQ 3,79-6,03mUI/ml, $p < 0,001$). **Conclusão:** o presente estudo confirma que indivíduos que fazem uso, no mundo real, possuem níveis de HDL – colesterol mais baixos. Entretanto, outros parâmetros metabólicos como perfil lipídico, glicemia e enzimas hepáticas encontram-se dentro da normalidade.

ABSTRACT

Background: biochemical changes induced by anabolic androgenic steroids (EAA) can promote changes in the lipid profile, in the functioning of the liver and in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. However, the literature is controversial in relation to possible changes due to the small number of randomized clinical trials, with control of dosage and type of substance used. **Objective:** the aim of this study was to evaluate the metabolic repercussions of the use of anabolic androgenic steroids by resistance training practitioners, comparing users and non-users, adjusting for sample characteristics. **Methods:** it is a cross-sectional, analytical study, with two comparison groups (users and non-users of steroids) that took place in the city of Salvador / BA. Two visits were made to complete the information collection. The subjects of both groups underwent filling out an anamnesis form about their health history, physical training and use of AAS (name of drugs, dosage and information on cycles), physical examination, anthropometric data collection, sample collection of blood and urine and ergometry. The sample calculation was performed a priori for the HDL-C, TGO, TGP and Bilirubin outcomes, requiring 19,19,16 and 26 people per group, respectively. **Results:** a total of 55 individuals were included, with 26 users of AAS (UG) and 29 controls (CG). The mean age (years) was 27.6 ± 6 and 30.3 ± 9 , respectively UG and CG. The weekly dose of EAA used was 812.5mg (IIQ647.5-1258.7). In assessing the main outcomes, users had significantly lower HDL-C values ($36 \pm 13\text{mg} / \text{dL}$) compared to controls ($52 \pm 11\text{mg} / \text{dL}$), $p < 0.001$. Transaminases were higher among users compared to controls, with TGO $35.0\text{U} / \text{L}$ (IIQ25.0-61.0U / L) vs $23.0\text{U} / \text{L}$ (IIQ17.5-30.0U / L, $p = 0.002$), and TGP $34.0\text{U} / \text{L}$ (IIQ26.0-49.5U / L) vs $24.0\text{U} / \text{L}$ (IIQ20.0-29.0U / L, $p = 0.001$), respectively. In the hormonal evaluation, there was a significant difference in the FSH hormones (GU: $0.31\text{IIQ}0.20\text{-}1.70\text{mUI} / \text{ml}$; GC: $4.14\text{IIQ}2.91\text{-}5.96\text{mUI} / \text{ml}$, $p < 0.0010$, and LH (GU: $0.66\text{IIQ}0.20\text{-}2.31\text{mUI} / \text{ml}$; GC: $4.28\text{IIQ}3.79\text{-}6.03\text{mUI} / \text{ml}$, $p < 0.001$). **Conclusions:** the present study confirms that individuals who use it in the real world have lower levels of HDL - cholesterol. However, other metabolic parameters such as lipid profile, blood glucose and liver enzymes are within normal limits.

INTRODUÇÃO

Qualquer tipo de recurso que visa otimizar a função ou estrutura corporal abre espaço para os questionamentos sobre a sua segurança¹. Assim acontece com métodos de treinamento físico, com os ergogênicos alimentares (largamente popularizados nos dias atuais), e com o arsenal medicamentoso (em franca expansão)².

Diante dos resultados evidentes à “olho nu”, o senso comum não coloca em prova a competência estética e funcional dos esteroides anabólicos androgênicos (EAA), antes restritos ao contexto do esporte de alto rendimento e que agora vêm ganhando cada vez mais espaço entre os praticantes amadores. Estima-se que os EAA se constituem como o recurso ergogênico mais comum entre atletas e praticantes recreacionais de diversas modalidades de exercício. Uma recente revisão sistemática apontou que no Brasil a prevalência de usuários entre os praticantes de musculação atinge 32%³.

O uso dessas substâncias promove o aumento da força e hipertrofia muscular, porém está associado a alguns efeitos colaterais já conhecidos, tais como: acne, atrofia testicular, alterações do humor, retenção hídrica e ginecomastia⁴. Do mesmo modo, há sugestões de que mudanças bioquímicas induzidas pelos EAA podem promover alterações no perfil lipídico, caracterizadas pela diminuição do HDL-c e aumento do LDL-c através da modificação das apolipoproteínas A1, síntese da apolipoproteína B e ativação da lipase hepática, alterando assim os níveis lipoproteicos no soro⁵. Alterações de perfil e função hepática também são relatadas⁶. Além disso, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal é alterado devido ao feedback negativo promovido pelas altas doses de EAA⁷. As principais alterações envolvem a diminuição dos níveis de hormônio Luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). Por conta disso a produção de testosterona endógena é alterada, chegando a níveis plasmáticos extremamente baixos após a interrupção do uso exógeno⁸.

Entretanto, as evidências que suportam estas observações decorrem de relatos de casos, sem grupo controle, ou estudos transversais com variadas doses e combinações, deixando dúvida quanto à validade externa para doses em amadores⁹.

O objetivo do presente estudo foi avaliar se, indivíduos que utilizam esteroides anabolizantes, praticantes de treinamento resistido, possuem alterações metabólicas significativas, que justificam a posição médica fortemente contrária à esta prática. O interesse primário do trabalho foi pré-definido como efeito no perfil lipídico.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, analítico, com grupo de comparação (não usuários de esteroides) que ocorreu na cidade de Salvador /BA. Foram observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A coleta de dados ocorreu após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos, parecer nº 1.945.993.

Todos os sujeitos receberam detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

SELEÇÃO DA AMOSTRA

Não houve aleatoriedade na seleção da amostra, sendo os sujeitos recrutados por contatos direto dos pesquisadores ou indicação de professores de educação física . A partir da obtenção do contato dos possíveis voluntários, foi realizado uma ligação para formalizar o convite e esclarecer os aspectos principais da pesquisa.

Os critérios de inclusão foram: adultos do sexo masculino, praticantes de musculação de nível avançado (indivíduos com mínimo de 1 ano de treinamento contra resistência, segundo American College of Sports Medicine¹⁰).

Usuários de EAA foram definidos por pelo menos um ciclo de EAA (mínimo 4 semanas) nos 03 meses antecedentes ao estudo. Foram excluídos aqueles que apresentaram condição médica sabidamente crônica e prévia ao uso dos EAA, ou usuários de drogas ou fármacos que sabidamente podiam alterar os resultados dos desfechos estudados

O grupo controle foi composto a partir do relato de não uso de EAA e pela confirmação através dos valores normais dos hormônios LH e FSH¹¹.

PROTOCOLO DO ESTUDO

Duas visitas foram realizadas para conclusão da coleta de informações, uma ao centro de cardiologia e a segunda ao laboratório de análises clínicas. Os sujeitos de ambos grupos se submeteram ao preenchimento de formulário de anamnese sobre sua história de saúde, treinamento físico e uso de EAA (nome das drogas, dosagem e informações sobre os ciclos), exame físico, coleta de dados antropométricos, coleta de amostras de sangue e urina e ergometria.

Na avaliação antropométrica foram medidos a estatura, massa corporal total, dobras cutâneas (peitoral, abdominal, coxa). A avaliação foi realizada seguindo as recomendações da International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK), sendo realizadas

duas medidas como descrito por Norton e Olds¹² (1996). Para avaliação das dobras cutâneas foi utilizado adipômetro clínico da marca Cescorf®. Todas as avaliações foram feitas por um avaliador experiente.

A avaliação da gordura corporal (%G) se deu através da utilização das dobras cutâneas e posterior calculo com a equação de 3 dobras proposta por Jackson e Pollock¹³.

O fracionamento dos componentes corporais foram determinados a partir da proposta de Matiegka¹⁴, onde a MCT= MG+MO+MM+MR. A massa gorda (MG) foi obtida por meio da multiplicação da massa corporal total pela fração do percentual de %G, a massa óssea (MO) foi estimada a partir da equação de Von Döbeln modificada por Rocha¹⁵, a massa muscular (MM) foi obtida através do cálculo proposto por De Rose e Guimarães¹⁶, a massa residual foi calculada através da fórmula proposta por Wurch¹⁷.

Os sujeitos foram submetidos a prova de esforço através do teste ergométrico de esteira rolante no aparelho eletrocardiógrafo (Ergo PC Micromed). O protocolo utilizado foi de Ellestad, o qual envolve aumento da velocidade e inclinação da esteira de forma progressiva. Foi utilizado um eletrocardiógrafo de 12 derivações para monitorar continuamente a FC e o ritmo. A pressão arterial e percepção subjetiva de esforço foram obtidas nos últimos 30 segundos de cada estágio. A prova de esforço era encerrada quando o participante atingia a exaustão ou atendia aos critérios absolutos de encerramento do teste conforme as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁸.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A coleta de sangue venoso foi realizada após 12 horas de jejum e sem uso de medicamentos ou álcool. As avaliações laboratoriais incluíram o colesterol total avaliado pelo método enzimático, HDL-colesterol e glicemia pelo método enzimático colorimétrico (Beckman Coulter), triglicérides pelo método enzimático colorimétrico Trinder (Beckman Coulter), LDL-colesterol calculado pelo algoritmo de Martin ($LDL-c = CT - HDL-c - TG/x$, onde x varia de 3,1 a 11,9), colesterol não HDL pelo cálculo $CT-HDL-c$ e VLDL pelo cálculo $triglicérides/5$.

As transaminases hepáticas foram determinadas pelo método cinético UV, bilirrubinas pelo método Diazo, gama glutamil transferase- GGT pela cinética enzimática, fosfatase alcalina pelo método P-Nitrofenilfosfato, atividade protrombínica avaliada pelo método coagulométrico (TriniCLOT PT EXCEL).

Os níveis séricos de testosterona, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) foram determinados pelo

método de quimioluminescência (Beckman Coulter). As proteínas totais e frações (albumina e globulina) foram avaliadas pelo método Biureto e verde Bromocresol (Beckman Coulter). Todos os participantes forneceram amostra de urina para avaliação da microalbuminúria, que foi determinada através por imunoturbidimetria. A creatinina foi avaliada pelo método Jaffe modificado e taxa de filtração glomerular foi calculada pelo cálculo CKD-Epi. Valores de referência na Tabela 2.

CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi realizado a priori, baseado no desfecho primário do estudo que foi o HDL-colesterol. Para obter um poder de 80% (alfa = 5%) na detecção de uma diferença de 10 mg/dL no HDL-colesterol entre os dois grupos, considerando um desvio padrão de 11mg/dL¹⁹, seriam necessários 19 voluntários por grupo.

Para os desfechos TGO e foram necessários 19 por grupo e 16 por grupo para TGP, levando-se em consideração um desvio padrão de 11U/l e 10 U/l, respectivamente, e para detectar uma diferença de 10 U/l. Para o desfecho Bilirrubina, foram necessários 26 indivíduos por grupo, levando em consideração um desvio padrão de 3.5mg/dL e para detectar uma diferença de 3mg/dL. Os dados utilizados para cálculo amostral foram extraídos do estudo de Urhausen et al¹⁹. Sendo assim, para atender aos principais desfechos deste estudo, foram necessários 52 voluntários. Ao longo do estudo, foram obtidos 55 participantes.

Os demais desfechos secundários foram contemplados dentro da amostra selecionada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os sujeitos foram emparelhados em 2 grandes grupos: usuários e controles de. Somente foram incluídos no grupo controle os sujeitos que não tiverem história de uso de EAA.

A distribuição das variáveis foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov e da análise visual da curva normal. Para as variáveis paramétricas foi utilizado o teste T de student não pareado para comparar as médias entre o grupo de usuários de EAA e o grupo controle. Para as variáveis que apresentaram distribuição não normal foi realizado a transformação logarítmica para utilização dos testes paramétricos. Para as variáveis que não foram normalizadas foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Foi utilizado o teste do Qui quadrado para comparar a proporção de variáveis dicotômicas entre os grupos.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 21,0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). A significância estatística foi definida por valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Caraterísticas da Amostra

Um total de 55 indivíduos foram incluídos, sendo 26 usuários de esteróides e 29 controles. A média de idade do grupo de usuários foi 28 ± 6 anos, semelhante a 30 ± 9 anos no grupo controle ($P = 0,27$). Os usuários apresentaram 90 ± 11 Kg de peso total, significativamente superior a 77 ± 9 Kg no grupo controle ($P < 0,001$), aparentemente à custa de maior massa magra ($47 \pm 7,7$ versus $38 \pm 4,4$ Kg; respectivamente; $P < 0,001$), sem diferença significativa em massa gorda ($9,0 \pm 3,6$ versus $9,5 \pm 5,3$; respectivamente; $P = 0,72$). As estimativas de massa óssea e massa residual foram superiores do grupo de usuários, comparado ao grupo controle – Tabela 1. Usuários apresentaram maior circunferência de cintura ($86 \pm 6,3$ cm) e quadril ($102 \pm 4,0$ cm), quando comparado ao demais indivíduos ($81 \pm 6,8$ cm e $97 \pm 5,9$ cm; respectivamente; $P < 0,01$) - Tabela 1.

Tabela 1. Características antropométricas da amostra de estudo.

Variáveis	Usuários (n=26)	Controles (n=29)	Valor de P
Idade (anos)	28 ± 6	30 ± 9	0,27
Peso (kg)	90 ± 11	77 ± 9	<0,001
Altura (m)	177 ± 7	174 ± 6	0,072
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	$28 \pm 2,4$	$25 \pm 3,0$	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	$86 \pm 6,3$	$81 \pm 6,8$	0,007
Circunferência do quadril (cm)	$102 \pm 4,0$	$97 \pm 5,9$	0,001
Massa magra (Kg)	$47 \pm 7,7$	$38 \pm 4,4$	<0,001
Massa óssea (Kg)	$12 \pm 1,4$	$11 \pm 0,7$	<0,001
Massa residual (Kg)	$22 \pm 2,6$	$18 \pm 2,4$	<0,001
Massa gorda (Kg)	$9,0 \pm 3,6$	$9,5 \pm 5,3$	0,72
Dobra Peitoral (mm)	6,0 (5,0-7,7)	8,0 (6,0-11,5)	0,08
Dobra coxa (mm)	$11 \pm 5,5$	$13 \pm 6,0$	0,10
Dobra abdominal (mm)	$15 \pm 6,8$	$17 \pm 9,2$	0,76
Percentual de Gordura (%)	$10 \pm 4,2$	$12 \pm 5,3$	0,30

CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência do quadril; DC: dobra cutânea;

O grupo controle apresentou VO₂ máximo mais elevado (64 ± 10 ml/kg/min), em relação aos usuários (55 ± 11 ml/Kg/min; $P = 0,003$), porém, não houve diferença na quantidade de treinos realizados por semana, independente se aeróbio ou resistido. No mesmo sentido, não houve diferença nas demais variáveis cardiovasculares analisadas: FC repouso, FC máx e pressão arterial, sistólica ou diastólica (Tabela 2).

Tabela 2. Características cardiovasculares e de treinamento (n=55).

Variáveis	Usuários (n=26)	Controles (n=29)	Valor de P
Frequência cardíaca repouso (bpm)	77 ± 12	71 ± 12	0,058
Frequência cardíaca máx (bpm)	172 ± 8	175 ± 15	0,470
VO ₂ max (ml.kg.min)	55 ± 11	64 ± 10	0,003 [#]
Pressão sistólica (mm/Hg)	134 ± 12	130 ± 13	0,229 [#]
Pressão diastólica (mm/Hg)	84 ± 10	83 ± 6	0,560 [#]
Treino aeróbio (dias/sem)	3,7 (1-6)	3,0 (1-5)	0,486
Treino resistido (dias/sem)	5,5 (5-6)	5,0 (4,5-6)	0,593

#: Teste T da transformação logarítmica;

Padrão de Uso dos Esteroides

O tempo de experiência dos usuários com utilização de EAA foi de 3 anos (IIQ 2 – 6). A última aplicação de EAA realizada pelos usuários ocorreu em uma mediana de 5 dias antes da coleta dos dados (IIQ 1,2 – 26).

A dose semanal de esteroides utilizada foi 813 mg (IIQ 648 - 1259). Doze EAA foram relatados pelos usuários e o mais utilizado foi o Enantato de testosterona (54%), com dose mediana de 500 mg por semana (IIQ 493 - 750) - Tabela 3.

A maioria dos usuários (81%) adquiriu as substâncias no mercado informal, 65% fizeram autoaplicação, 73% justificaram o uso para fins estéticos, 46% fizeram o uso sem indicação de terceiros. O uso da terapia além do ciclo tradicional foi relatado por 77% e as substâncias mais utilizadas foram gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o Tamoxifeno, ambas relatadas por 40% dos usuários de terapia pós ciclo. Dezoito usuários (69%) relataram fazer mais de dois ciclos ao ano, 77% relataram fazer ciclos com duração maior que 8 semanas, e 96,2% dos usuários fizeram uso concomitante de mais de 2 esteroides (Tabela 4).

Tabela 3. Esteróides anabólicos e doses utilizadas (n = 26).

Substância Primária	n (%)	Dose (mg)/semana
Deposteron	1 (4%)	300
Durateston	6 (23)	500 (IIQ 218 - 562)
Enantato	14 (54%)	500 (IIQ 493 - 750)
Dianabol	7 (27%)	228 ± 97
Stanozolol	6 (23%)	300 (IIQ 97 - 548)
Metenolona	2 (8%)	125 (100 - 150)*
Drostanolona	4 (15%)	300 ± 81
Trembolona	9 (35%)	300 (IIQ 175 - 400)
Nadrolona	9 (35%)	475 (IIQ 250 - 825)
Propionato de testosterona	4 (15%)	300 (IIQ 200 - 400)
Oxandrolona	3 (11%)	163 ± 40
Boldenona	2 (8%)	550 (200 - 900)*
Dose total/semana (mg/sem)		812 (IIQ 647 - 1258)
Tempo da última aplicação (dias)		5 (IIQ 1,2 – 26)
Tempo de experiência com EAA (anos)		3 (IIQ 2 – 6)

*: mínimo e máximo; IIQ: intervalo interquartil

Tabela 4. Características descritivas do uso de esteroides (N=26)

Variável	N (%)
Procedência	
Mercado informal	21 (81%)
Farmácia	2 (8%)
Ambos	3 (11%)
Aplicação	
Auto aplicação	17 (65%)
Profissional Médico	7 (27%)
Terceiro não profissional	2 (8%)
Motivo	
Estético	19 (73%)
Competitivo	4 (15%)
Estético e competitivo	2 (8%)
Tratamento de fraqueza	1 (4%)
Indicação	
Sem indicação	12 (46%)
Ciclo social	7 (27%)
Profissional de Educação Física/Estagiário	5 (19%)
Médico	1 (4%)
Irmão	1 (4%)

Terapia pós ciclo	20 (77%)
hCG	8 (40%)
Tamoxifeno	8 (40%)
Clomifeno	6 (30%)
Ligandrol	1 (4%)
Letrozol	1 (4%)
Tadalafil	1 (4%)
Maka peruana	5 (25%)
Anastrazol	2 (10%)
Tribullus terreste	11 (55%)
Uso contínuo	9 (34%)
Tempo de uso contínuo	
Menos de 1 ano	1 (4%)
Entre 1 e 2 anos	3 (11%)
Mais de 2 anos	5 (19%)
Ciclo	
1/ano	8 (31%)
2/ano	11 (42%)
3/ano	1 (4%)
4 ou mais/ano	6 (23%)
Duração do ciclo	
Entre 4 e 8 semanas	6 (23%)
Entre 8 e 12 semanas	14 (54%)
Acima de 12 semanas	6 (23%)
Quantidade de Androgênios	
Único	1 (4%)
Dois	13 (50%)
Três ou mais	12 (46%)
Maior dosagem utilizada	
300 a 500mg/sem	9 (35%)
500 a 600mg/sem	6 (23%)
700 a 1000mg/sem	6 (23%)
1000 a 1500mg/sem	2 (8%)
Acima de 1500mg/sem	3 (11%)
Quantas vezes fez a dose máxima	
Uma	8 (31%)
Duas	10 (38%)
Três	6 (23%)
Quatro ou mais	2 (8%)
Duração da dosagem máxima	
Até 4 semanas	12 (46%)
Entre 4 e 8 semanas	6 (23%)
Entre 8 e 12 semanas	6 (23%)
Acima de 12 semanas	2 (8%)

HCG: gonadotrofina coriônica humana

Avaliação Metabólica

Na avaliação dos desfechos principais, os usuários apresentaram valores de HDL-colesterol significativamente mais baixos (36 ± 13 mg/dL) em comparação aos controles (52 ± 11 mg/dL) - $P < 0,001$. Por outro lado, não houve diferença entre os grupos quanto ao LDL-colesterol ou triglicérides. A glicemia foi significativamente mais baixa entre os usuários, comparados ao grupo controle ($84 \pm 8,3$ versus $95 \pm 8,2$ mg/dL; respectivamente, $P = 0,001$) – Tabela 5.

A enzima hepática TGP se apresentou mais elevada entre os usuários (35 IIQ 25 - 61U/L) em relação aos controles (23 IIQ 17 - 30U/L, $P = 0,002$), bem como a enzima TGO entre os usuários (34 IIQ 26 - 49U/L) comparada aos controles (24 IIQ 20 - 29U/L, $P = 0,001$). No entanto, em ambos os grupos os valores estavam dentro do intervalo de referência.

Na avaliação hormonal, usuários apresentaram valores reduzidos do hormônio FSH (0,3 IIQ 0,2 - 1,7mUI/ml) e LH (0,7 IIQ 0,2 - 2,3 mUI/ml) em comparação ao grupo controle (FSH 4,1 IIQ 2,9 - 5,9mUI/ml, $P < 0,0010$; LH 4,3 IIQ 3,8 - 6,0mUI/ml; $P < 0,001$). Entretanto, os valores de testosterona foram semelhantes entre os grupos.

Nas variáveis relacionadas a avaliação renal, os valores da creatinina foram discretamente mais elevados nos usuários ($1,2 \pm 0,1$) em relação aos controles ($1,1 \pm 0,1$ mg/dL, $P = 0,005$), bem como a microalbuminúria, $5,2 \pm 6,1$ e $2,5 \pm 1,8$ mg/g creatinina, $P = 0,028$, usuários e controles respectivamente. Foi encontrado uma redução discreta na taxa de filtração glomerular, sem diferença entre os grupos.

Tabela 5. Comparação das Características metabólicas (entre usuários de esteroides e não usuários).

Variáveis	Usuários (n=26)	Controles (n=29)	Valor de P	Referência
Efeitos Metabólicos				
HDL-c (mg/dL)	36 ± 13	52 ± 11	<0,001	> 40
LDL-c (mg/dL)	110 ± 40	106 ± 37	0,613	<130§
VLDL (mg/dL)	16 (IIQ 14 -21)	14 (IIQ 14 -19)	0,591	
Triglicerídeos (mg/dL)	80 ± 36	78 ± 37	0,828	< 150
Colesterol não HDL (mg/dL)	127 ± 43	123 ± 41	0,646	<160§
Colesterol total (mg/dL)	163 ± 40	176 ± 44	0,297	<190
Glicemia (mg/dL)	$84 \pm 8,3$	$95 \pm 8,2$	<0,001	70-99
Avaliação Hepática				
TGP (U/L)	35 (IIQ 25 - 61)	23 (IIQ 17 - 30)	0,002	<50
TGO (U/L)	34 (IIQ 26 - 49)	24 (IIQ 20 - 29)	<0,001	<50
GGT (U/L)	21 (IIQ 15 - 27)	18 (IIQ 13 - 28)	0,448	9-64
Bilirrubina total (mg/dL)	$0,7 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,0$	0,682	0,3-1,2
Bilirrubina direta (mg/dL)	$0,1 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,0$	0,916	<0,2
Bilirrubina indireta (mg/dL)	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	0,631	<0,7
Fosfatase alcalina (U/L)	57 (IIQ 43 - 70)	56 (IIQ 48 - 63)	0,679	30-120

Proteínas totais (g/dL)	7,0 ± 0,4	7,2 ± 0,4	0,354	6,6-8,3
Albumina (g/dL)	4,3 ± 0,2	4,5 ± 0,2	0,028	3,5-5,2
Globulina (g/dL)	2,7 ± 0,4	2,7 ± 0,3	0,641	2,2-3,5
Ativ. Protrombínica (%)	96 (IIQ 83 - 100)	94 (IIQ 80 - 100)	0,615	70-100

Avaliação Renal

Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m ²)	86 ± 6,8	88 ± 3,7	0,074	>90
Creatinina (mg/dL)	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,005	0,7-1,3
Microalbuminúria (mg/g creatinina)	5,2 ± 6,1	2,5 ± 1,8	0,028	<26

Avaliação hormonal

FSH (mUI/ml)	0,3 (IIQ 0,2 - 1,7)	4,1 (IIQ 2,9 - 5,9)	<0,001	1,3-19,3
LH (mUI/ml)	0,7 (IIQ 0,2 - 2,3)	4,3 (IIQ 3,8 - 6,0)	<0,001	1,24-8,62
Testosterona total (ng/dL)	448 (IIQ 277-1106)	542 (IIQ 468 - 640)	0,238	175-781

IIQ: intervalo interquartil; §: classificação para indivíduos com baixo risco cardiovascular;

DISCUSSÃO

O presente estudo reforça que o uso de esteróides anabolizantes promove redução moderada do HDL-colesterol. Por outro lado, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros hepáticos ou renais, com pequena diferença de alguns destes parâmetros entre os grupos de usuários e não usuário, porém com valores dentro da referência para população geral. Em paralelo, dosagens hormonais e de composição corporal comprovam que a utilização das substâncias foi em dose suficiente para modular o perfil hormonal e gerar resultados desejados.

É necessário considerar o potencial fator de confusão que pode ser gerado por estudos observacionais. Apesar disso, consideramos avaliar no mundo real, com as drogas e doses escolhidas pelos usuários, a possibilidade do conceito que os esteróides anabólicos androgênicos alteram condições metabólicas. A maioria dos usuários incluídos neste estudo fizeram uso para fins estéticos, com dose total por semana considerada suprafisiológica²⁰. Nesse sentido, alguns estudos observacionais que avaliaram atletas, com doses semelhantes demonstraram alterações também significantes²¹⁻²³. Entretanto, os resultados não se mostraram consistentes em ensaios clínicos randomizados que avaliaram praticantes recreacionais²⁴⁻²⁶. Esses dados sugerem que além das doses, que podem ser maiores entre fisiculturistas, outras substâncias podem estar associadas a alterações, tais como as substâncias anti estrogênicas, os AINES, como descrito por Sagoe et al²⁷.

Reconhecemos que nossos achados não estão alinhados com a opinião médica a respeito do assunto, que condena fortemente o uso dessas drogas²⁸. Aparentemente, essa

condenação não é proporcional às evidências e pode ser mediada por preconceito⁹. Se considerarmos outras estratégias estéticas, como grandes cirurgias de lipoaspiração²⁹, cirurgias bariátricas³⁰, implantes mamários³¹, fora do cenário de obesidade mórbida, estes são exemplos de procedimentos que podem ser deletérios, porém são realizados com base em decisão compartilhada que leva em consideração valores e preferências de pacientes³².

O uso de EAA pode promover as alterações lipídicas através da modificação das apolipoproteínas A1, síntese da apolipoproteína B e ativação da lipase hepática, alterando assim os níveis lipoproteicos no soro⁵. Foi demonstrado que o uso de EAA pode promover o aumento na expressão da lipase hepática e esse aumento precede a diminuição das concentrações plasmáticas de HDL-C^{33, 34}.

Os hepatócitos sintetizam e secretam a glicoproteína Lipase Hepática, além disso, macrófagos podem sintetizar a mesma em menor quantidade. As lipoproteínas sofrem com a atuação da lipase hepática, gerando partículas mais densas e menores³⁵. Por conta disso, a hiperexpressão da mesma repercute negativamente nos valores plasmáticos de HDL-C e LDL-C, e aumenta a concentração de colesterol hepático sem alteração na secreção biliar de colesterol³⁶⁻³⁸. Nesse sentido, a lipase hepática apresenta papel essencial na regulação negativa dos níveis de HDL-C.

Existem evidências demonstrando que as possíveis alterações metabólicas podem estar relacionadas a dosagem e ao tipo de substância utilizada. Foi demonstrado que a dose utilizada sem orientação médica é maior do que as doses terapêuticas utilizadas na maioria dos ensaios clínicos e que altas doses podem promover alterações metabólicas, diferente das doses terapêuticas usuais^{25, 39}.

Altos níveis de LDL-c e baixos níveis de HDL-c apresentados por usuários de EAA podem elevar o risco cardiovascular, porém, os distúrbios lipídicos podem ter sido desencadeados pelo uso abusivo, em doses muito elevadas, sem controle de outros fatores agravantes⁵. Além disso, o risco cardiovascular causado pela redução do HDL-colesterol já é questionado⁴⁰ e drogas usadas para elevar o mesmo não reduzem o risco cardiovascular^{41, 42}. Nesse sentido, a diminuição dos valores de HDL-colesterol em usuários de EAA pode não acarretar risco elevado como sugerido pela literatura.

A literatura se apresenta conflitante também nos aspectos relacionados ao metabolismo hepático. Estudos transversais descrevem alterações⁴³, porém, ensaios clínicos com doses mais baixas não demonstraram tais efeitos^{44, 45}.

O possível efeito deletério do uso dos EAA envolve injúrias hepáticas severas. Estas podem alterar os marcadores de lesão (transaminase glutâmico-oxalacético-TGO, transaminase

glutâmico-pirúvica –TGP; gama glutamil tranferase- GGT) e de função hepática (tempo de protrombina; Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; albumina; bilirrubina) devido a dano em hepatócitos⁶.

Nossos resultados apresentam diferenças entre os grupos nos valores das enzimas hepáticas TGO e TGP, bem como da creatinina e microalbuminúria, porém, ambos os grupos apresentaram valores dentro da normalidade. Essas alterações, principalmente nas enzimas hepáticas podem indicar lesão hepatocelular⁴⁶. Contudo, as enzimas TGO e TGP também são encontradas no músculo esquelético e utilizadas na avaliação da lesão muscular esquelética⁴⁷, e por isso os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que junto com a albumina, foram os únicos dados hepáticos alterados.

Dickerman et al⁴⁵ haviam demonstrado que a elevação das transaminases hepáticas e creatina quinase (CK) ocorriam sem diferenças entre usuários e não usuários de EAA. Foi demonstrado também, que apesar desses aumentos relatados, as medidas de outros marcadores de lesão e função, GGT e bilirrubina se mantiveram em valores normais. Deste modo, os autores levantaram a questão: “hepatotoxicidade induzida por esteróides anabolizantes: é exagerada?”.

Alterações nos valores de creatinina e microalbuminúria também foram encontradas entre os usuários de EAA avaliados em nosso estudo. Além disso, outros estudos descrevem o aparecimento de cálculos renais, colestase, hiperbilirrubinemia, proteinúria, necrose tubular e câncer de células renais^{48, 49}. Os mecanismos fisiopatológicos que expliquem esses distúrbios renais em usuários de EAA não são claros, além disso, indivíduos em uso de EAA para fins estéticos ou desportivos costumam usar substâncias anti-inflamatórias não esteroidais (AINES) devido ao mecanismo lesivo do treinamento resistido, podendo ocasionar uma sobrecarga renal associada comumente aos EAA².

Os usuários apresentaram diminuição significativa dos hormônios LH e FSH, porém, sem diferença para a testosterona. Apesar dos valores de testosterona se apresentarem semelhantes entre os grupos, esse resultado pode ter ocorrido devido a grande variação nos valores encontrados e ao tempo da última utilização dos EAA. Nesse sentido, indivíduos que estão em uso ou finalizaram o uso em um curto período de tempo apresentam valores altos ou dentro da normalidade, respectivamente. Esses valores diminuem a medida que o EAA é metabolizado no organismo e isso varia de acordo com a substância utilizada⁵⁰.

Por conta disso, usuários de esteróides tendem a usar substâncias diversas na tentativa de reestabelecer os níveis normais de LH e FSH durante o ciclo de EAA e, principalmente, após a descontinuação do uso, onde as principais alterações são percebidas⁸. Substâncias

agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, tais como a triptorrelina, moduladores seletivos de receptor de estrogênio (SERM – selective estrogen receptor modulator) como o tamoxifeno e o clomifeno⁵¹, substâncias que simulam os hormônios LH e FSH, tais como a gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou gonadotrofina menopáusic humana (HCM) são utilizadas comumente pelos usuários de EAA⁵².

Cabe salientar que usuários de EAA usam diversas substâncias concomitantes aos EAA, tais como suplementos alimentares, estimulantes e fármacos antiestrogênicos. Nesse sentido, o uso de substâncias antiestrogênicas utilizadas durante o ciclo de EAA ou no período pós ciclo na tentativa de reduzir os efeitos adversos podem promover alterações metabólicas no perfil lipídico⁵³, hepático⁵⁴ e hormonal⁵⁵. Além disso, suplementos alimentares podem conter traços de EAA e com isso aumentar de forma descontrolada a dose de EAA ingerida pelos usuários⁵⁶. Foi demonstrado em nosso estudo que a maioria dos usuários de EAA fazem uso de algum suplemento alimentar. Apesar de nossos resultados não demonstrarem associação entre o uso de suplementos com as alterações encontradas, o uso concomitante de outras substâncias pode confundir os resultados apresentados.

Por se tratar de um estudo transversal, nosso trabalho apresenta limitação quanto as alterações durante o uso do EAA. Além disso, existe o efeito de confusão relacionado a estudos transversais, porém, o mesmo foi amenizado por termos avaliado voluntários com características semelhantes, como sexo, idade e nível de condicionamento. Entretanto, nosso objetivo não foi testar conceito, mas sim avaliar a magnitude do efeito no mundo real.

CONCLUSÃO

O uso de altas doses na prática usual de praticantes de treinamento resistido promove redução de HDL-colesterol, sem impacto do LDL-colesterol ou triglicérides. Houve também aumento nas enzimas hepáticas TGO e TGP, porém de pequena magnitude, sem ultrapassar os valores de normalidade.

Entretanto, o uso de outras substâncias relatadas pode confundir os resultados apresentados, sendo necessário mais estudos randomização para testar essa hipótese.

CONFLITO DE INTERESSE

Declaramos não haver conflito de interesse nesse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. RJ M, LM B, J D, et al. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-Performance Athlete. *British journal of sports medicine*. Apr 2018 2018;52(7)doi:10.1136/bjsports-2018-099027
2. Kersey RD, Elliot DL, Goldberg L, et al. National Athletic Trainers' Association position statement: anabolic-androgenic steroids. *J Athl Train*. Sep-Oct 2012;47(5):567-88. doi:10.4085/1062-6050-47.5.08
3. Abrahin OSC, Sousa ECd, Santos AM. Prevalence of the Use of Anabolic Androgenic Steroids in Brazil: A Systematic Review. *Substance Use & Misuse*. 2014;49:1156–1162. doi:10.3109/10826084.2014.903750
4. Andrews MA, Magee CD, Combest TM, Allard RJ, Douglas KM. Physical Effects of Anabolic-androgenic Steroids in Healthy Exercising Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Sports Med Rep*. Jul 2018;17(7):232-241. doi:10.1249/jsr.0000000000000500
5. 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*. Sep 15 2010;106(6):893-901. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.013
6. Neri M, Bello S, Bonsignore A, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev Med Chem*. May 2011;11(5):430-7.
7. VENANCIO DP, NOBREGA ACLd, TUFIK S, MELLO MTd. Avaliação descritiva sobre o uso de esteroides anabolizantes e seu efeito sobre as variáveis bioquímicas e neuroendócrinas em indivíduos que praticam exercício resistido. *Rev Bras Med Esporte*. 2010;16(3):191-195. doi:10.1590/S1517-86922010000300007
8. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. Mar 04 2017;doi:10.1007/s40279-017-0709-z
9. Hoffman JR, Ratamess NA. Medical Issues Associated with Anabolic Steroid Use: Are They Exaggerated? *J Sports Sci Med*. 2006;5(2):182-93.
10. ACSM. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc*. Mar 2009;41(3):687-708. doi:10.1249/MSS.0b013e3181915670
11. Anawalt BD. Detection of anabolic androgenic steroid use by elite athletes and by members of the general public. *Mol Cell Endocrinol*. Mar 15 2018;464:21-27. doi:10.1016/j.mce.2017.09.027
12. Norton K, Olds T. *Anthropometrica*. 1996.

13. AS J, ML P. Generalized Equations for Predicting Body Density of Men. *The British journal of nutrition*. Nov 1978 1978;40(3)doi:10.1079/bjn19780152
14. Matiegka J. The testing of physical efficiency. *American Journal of Physical Anthropology*. 1921;4doi:10.1002/ajpa.1330040302
15. Rocha M. Peso ósseo do brasileiro de ambos os sexos de 17 a 25 años. *Arquivos de Anatomía e Antropología*. 1975;1:445-451.
16. De Rose E, Guimaraes A. A model for optimization of somatotype in young athletes. In: Ostry M, Beunen G, Simons J, eds. *Kinanthropometry II*. University Park Press; 1980:77-80.
17. Würch A. La femme et le sport. *Médecine Sportive Francaise*. 1974;4(1)
18. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, SM S. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5)(1):1-30. doi:http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000800001
19. Urhausen A, Torsten A, Wilfried K. Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Feb 2003;84(2-3):369-75.
20. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. Nov 2019;36(11):981-989. doi:10.1007/s40266-019-00716-2
21. McKillop G, Ballantyne D. Lipoprotein analysis in bodybuilders. *International Journal of Cardiology*. 1987/12/01/ 1987;17(3):281-286. doi:https://doi.org/10.1016/0167-5273(87)90077-5
22. LI C, CG H, GG R. Lipoprotein (a) and cholesterol in body builders using anabolic androgenic steroids. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996 Feb 1996;28(2)doi:10.1097/00005768-199602000-00004
23. Frohlich J, Kullmer T, Urhausen A, Bergmann R, Kindermann W. Lipid profile of body builders with and without self-administration of anabolic steroids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989;59(1-2):98-103.
24. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*. Jul 4 1996;335(1):1-7. doi:10.1056/nejm199607043350101
25. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*. Jun 2004;38(3):253-9.

26. Granados J, Gillum TL, Christmas KM, Kuennen MR. Prohormone supplement 3beta-hydroxy-5alpha-androst-1-en-17-one enhances resistance training gains but impairs user health. *J Appl Physiol* (1985). Mar 1 2014;116(5):560-9. doi:10.1152/jappphysiol.00616.2013
27. D S, J M, A B, MS E, CS A, S P. Polypharmacy Among Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Descriptive Metasynthesis. Substance abuse treatment, prevention, and policy. 03/15/2015 2015;10doi:10.1186/s13011-015-0006-5
28. Frati P, Busardò FP, Cipolloni L, Dominicis ED, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):146-59. doi:10.2174/1570159x13666141210225414
29. Chow I, Alghoul MS, Khavanin N, et al. Is There a Safe Lipoaspirate Volume? A Risk Assessment Model of Liposuction Volume as a Function of Body Mass Index. *Plast Reconstr Surg*. Sep 2015;136(3):474-83. doi:10.1097/prs.0000000000001498
30. Wang FG, Yu ZP, Yan WM, Yan M, Song MM. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic mini-gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. Dec 2017;96(50):e8924. doi:10.1097/md.00000000000008924
31. Cordeiro PG, McGuire P, Murphy DK. Natrelle 410 Extra-Full Projection Silicone Breast Implants: 2-Year Results from Two Prospective Studies. *Plast Reconstr Surg*. Oct 2015;136(4):638-46. doi:10.1097/prs.0000000000001636
32. Tilburt JC. Evidence-based medicine beyond the bedside: keeping an eye on context. *J Eval Clin Pract*. Oct 2008;14(5):721-5. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.00948.x
33. D A-B, SM H, WR H. The Dyslipoproteinemia of Anabolic Steroid Therapy: Increase in Hepatic Triglyceride Lipase Precedes the Decrease in High Density lipoprotein2 Cholesterol. *Metabolism: clinical and experimental*. Oct 1987 1987;36(10)doi:10.1016/0026-0495(87)90130-2
34. MA K, A B, D B, SP S, PD T. Androgens Reduce HDL2-cholesterol and Increase Hepatic Triglyceride Lipase Activity. *Medicine and science in sports and exercise*. Aug 1985 1985;17(4)doi:10.1249/00005768-198508000-00010
35. W A, UJ T. Role of Hepatic Lipase and Endothelial Lipase in High-Density Lipoprotein-Mediated Reverse Cholesterol Transport. *Current atherosclerosis reports*. Jun 2011 2011;13(3)doi:10.1007/s11883-011-0175-2

36. J K, K M, K N, H M. Hepatic Lipase: A Comprehensive View of Its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2015 2015;22(10)doi:10.5551/jat.31617
37. GF L, DJ R. New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport. *Circulation research*. 06/24/2005 2005;96(12)doi:10.1161/01.RES.0000170946.56981.5c
38. T Y, T I, DJ R. Update on the Role of Endothelial Lipase in High-Density Lipoprotein Metabolism, Reverse Cholesterol Transport, and Atherosclerosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. Nov 2010 2010;74(11)doi:10.1253/circj.cj-10-0934
39. Garevik N, Rane A, Bjorkhem-Bergman L, Ekstrom L. Effects of different doses of testosterone on gonadotropins, 25-hydroxyvitamin D3, and blood lipids in healthy men. *Subst Abuse Rehabil*. 2014;5:121-7. doi:10.2147/sar.s71285
40. Feig JE, Hewing B, Smith JD, Hazen SL, Fisher EA. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res*. Jan 3 2014;114(1):205-13. doi:10.1161/circresaha.114.300760
41. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. Nov 22 2007;357(21):2109-22. doi:10.1056/NEJMoa0706628
42. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. May 18 2017;376(20):1933-1942. doi:10.1056/NEJMoa1609581
43. Schwingel PA, Cotrim HP, Santos CR, Jr., et al. Recreational Anabolic-Androgenic Steroid Use Associated With Liver Injuries Among Brazilian Young Men. *Subst Use Misuse*. 2015;50(11):1490-8. doi:10.3109/10826084.2015.1018550
44. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med*. Aug 1991;12(4):413-8. doi:10.1055/s-2007-1024704
45. Dickerman RD, Pertusi RM, Zachariah NY, Dufour DR, McConathy WJ. Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: is it overstated? *Clin J Sport Med*. Jan 1999;9(1):34-9.
46. Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. Sep 2014;236(1):7-17. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.006
47. Vroon DH, Israili Z. *Aminotransferases*. Butterworths; 1990.

48. EF D, GB SJ, AL Q, et al. Acute Kidney Injury Due to Anabolic Steroid and Vitamin Supplement Abuse: Report of Two Cases and a Literature Review. *International urology and nephrology*. 2009 2009;41(3)doi:10.1007/s11255-009-9571-8
49. LC H, GS M, AB F, et al. Development of Focal Segmental Glomerulosclerosis After Anabolic Steroid Abuse. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jan 2010 2010;21(1)doi:10.1681/ASN.2009040450
50. Van Eenoo P, Delbeke FT. Metabolism and excretion of anabolic steroids in doping control—New steroids and new insights. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2006/11/01/ 2006;101(4):161-178. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.06.024
51. RS T, D V. Use of Clomiphene Citrate to Reverse Premature Andropause Secondary to Steroid Abuse. *Fertility and sterility*. Jan 2003 2003;79(1)doi:10.1016/s0015-0282(02)04550-8
52. Kanayama G, Hudson JI, DeLuca J, et al. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an under-recognized problem. *Addiction*. May 2015;110(5):823-31. doi:10.1111/add.12850
53. A W, Y O, T S, Y O, T F. Size and Oxidative Susceptibility of Low-Density Lipoprotein Particles in Breast Cancer Patients With Tamoxifen-Induced Fatty Liver. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Aug 2002 2002;87(8)doi:10.1210/jcem.87.8.8709
54. L L, B W, N W, et al. Tamoxifen and Megestrol Acetate for Postmenopausal Breast Cancer: Diverging Effects on Liver Proteins, Androgens, and Glucocorticoids. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2004 2004;21(4)doi:10.1385/MO:21:4:309
55. DJ H. Indirect Androgen Doping by Oestrogen Blockade in Sports. *British journal of pharmacology*. Jun 2008 2008;154(3)doi:10.1038/bjp.2008.150
56. Rahnema CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology*. Mar 2015;3(2):150-5. doi:10.1111/andr.307

4.2 Artigo 2 – Revisão sistemática

Efeitos de doses baixas a moderadas de esteróides anabolizantes no perfil lipídico e hipertrofia de praticantes de treinamento de resistência: uma revisão sistemática e meta-análise.

Effects of low to moderate doses of anabolic steroids on the lipid profile and hypertrophy of resistance training practitioners: a systematic review with meta-analysis

Esteróides anabólicos e perfil lipídico – Uma metanálise

Mário César Carvalho Tenório¹; Cláudio Luiz da Silva Lima Paz³; Flávia Valladares⁴; Marcelo dos Santos Guimarães Junior³; Cloud Kennedy Couto de Sá¹; Luis Cláudio Lemos Correia^{2,5}

1. Professor de Educação Física e discente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
2. Professor do programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana
3. Professor de Educação Física
4. Médica e discente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
5. Hospital Aliança, Salvador/BA – Núcleo de Ensino, Pesquisa e Evidência

Bolsa: Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES)

Autor Correspondente: Mário César Carvalho Tenório

Email: mariocesartenorio@hotmail.com

RESUMO

Introdução: É prevalente o uso do esteroides anabólicos androgênicos (EAA) por jovens praticantes de musculação motivados pelo desejo de otimizar resultados estéticos. Apesar de a comunidade médica condenar esta prática pelo seu potencial efeito deletério, devemos reconhecer a necessidade de maior aprofundamento científico quanto à probabilidade e magnitude de eventos adversos. **Objetivo:** avaliar se evidências científicas de qualidade respaldam a crença de que EAA modificam negativamente o perfil lipídico e trazem importante incremento de hipertrofia muscular em praticantes de treinamento resistido. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, nas bases de dados PubMed/Medline, Scielo e Science direct. As buscas foram realizadas por dois investigadores independentes e encerradas em junho de 2018. **Resultados:** seis ensaios clínicos envolvendo 170 indivíduos praticantes de treinamento resistido foram incluídos. Não há estudos de qualidade suficiente para ser considerado preciso e com baixo risco de viés. Houve heterogeneidade considerável nas avaliações do HDL-c, LDL-c e hipertrofia ($I^2= 97, 95$ e 91% , respectivamente). De acordo com o efeito sumário dos estudos, não ficou comprovado que uso de EAA promove alteração significativa do HDL-c ($-5,62\text{mg/dL}$, IC95% $-12,10, 0,86$, $p= 0,09$), LDL-c ($\pm 7,76$ mg/dL, IC95% $-9,70, 25,23$, $p= 0,57$), nem mesmo de hipertrofia ($\pm 2,44\text{kg}$ IC95% $0,02, 4,86$, $p=0,05$). **Conclusão:** Evidências atuais não suportam as crenças de graves consequências negativas do uso de doses baixas a moderadas de EAA no perfil lipídico, nem de grandes benefícios de hipertrofia muscular.

Palavras Chaves: esteroides anabólicos androgênicos; treinamento resistido; exercício; lipoproteínas; testosterona.

ABSTRACT

Introduction: The use of androgenic anabolic steroids (AAS) is prevalent by young bodybuilders motivated by the desire to optimize aesthetic results. Although the medical community condemns this practice for its potential deleterious effect, we must recognize the need for further scientific deepening of the likelihood and magnitude of adverse events. **Objective:** to evaluate whether scientific evidence of quality supports the belief that androgenic anabolic steroids negatively modify the lipid profile and bring important increase of muscle hypertrophy in practiced resistance exercise. **Methods:** A systematic review of the literature of randomized clinical trials was conducted in the PubMed / Medline, Scielo and Science direct databases. The investigations were conducted by two independent researchers and closed in June 2018. **Results:** six clinical trials involving 170 subjects of resistance training were included. Significant heterogeneity has been demonstrated in the assessments of HDL-c, LDL-c and hypertrophy ($I^2 = 97, 95$ and 91% , respectively). The use of AAS did not significantly alter HDL-c ($-5,62\text{mg/dL}$, IC95% $-12,10, 0,86$, $p= 0,09$), LDL-c ($7,76$ mg/dL, IC95% $-9,70, 25,23$, $p= 0,57$) and hypertrophy ($2,44\text{kg}$ IC95% $0,02, 4,86$, $p=0,05$). **Conclusion:** Current evidence does not support the beliefs of serious negative consequences of the use of AAS in the lipid profile, nor of the great benefits of muscle hypertrophy.

Keywords: anabolic androgenic steroids; Testosterone Congeners; Testosterone; Resistance training; Lipoprotein;

INTRODUÇÃO

A partir da descoberta dos efeitos da Testosterona no desempenho da força e hipertrofia, uma fórmula sintética desse hormônio foi desenvolvida no final da década de 1930 e passou a ser chamado de Esteroides anabólicos androgênicos (EAA)¹. Essas drogas são utilizadas licitamente em indivíduos com extrema necessidade, tais como, idosos, pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, hipogonadismo, anemia que acompanha doentes renais, insuficiência da medula óssea, endometriose, câncer e osteoporose².

O uso dos EAA por jovens praticantes de esportes tem aumentado vertiginosamente devido a necessidade de obtenção de resultados a curto prazo, tais como, quebra de recordes em competições, ou atingir um corpo hipertrofiado, seja para se enquadrar nos padrões estéticos ou vencer competições de fisiculturismo^{3,4}. Entretanto, essas substâncias estão associadas a alguns efeitos colaterais já conhecidos, tais como: acne, atrofia testicular, alterações do humor, retenção hídrica e ginecomastia. Dados epidemiológicos demonstram a prevalência do uso é diferente em diversas regiões. A prevalência na Ásia é de 0,2%, na América do Sul 4,8% chegando a 21,7% no Oriente Médio⁵.

Além dos efeitos colaterais já conhecidos, mudanças bioquímicas induzidas pelos EAA podem promover alterações no perfil lipídico, caracterizadas pela diminuição do HDL-c e aumento do LDL-c através da modificação das apolipoproteínas AI, síntese da apolipoproteína B e ativação da lipase hepática, alterando assim os níveis lipoproteicos no soro. Alterações no metabolismo dos lipídios e das lipoproteínas são fatores de risco para a doença aterosclerótica, além disso são preditores de risco para doença arterial coronariana (DAC) e cerebrovasculares⁶. Nesse sentido, as possíveis alterações no metabolismo lipídico observadas em usuários de EAA podem elevar o risco de infarto agudo do miocárdio e morte súbita⁷.

Apesar de alguns problemas cardiovasculares⁸ e metabólicos¹ serem associados ao uso de esteroides anabólicos, alguns autores já questionam essa associação por conta do número reduzido de ensaios clínicos randomizados⁹, principalmente por questões éticas que envolvem os estudos com indivíduos jovens praticantes de exercícios¹⁰. No mesmo sentido, observamos que existe conflito na literatura em relação às alterações do perfil lipídico, não evidenciando quais drogas e doses proporcionam maiores alterações e quais delas seriam mais seguras do ponto de vista risco benefício para uso de esteroides¹¹⁻¹³. Esse conflito se apresenta por que os estudos não controlados apresentam limitações metodológicas inerentes, incluindo viés de seleção, viés de informação e diversas variáveis de confusão^{14,15}.

Sendo assim, o objetivo desta revisão foi avaliar se evidências científicas de qualidade respaldam a crença de que EAA modificam negativamente o perfil lipídico e trazem importante incremento de hipertrofia muscular em praticantes de exercício resistido.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de acordo com a declaração de relatórios preferenciais para protocolos de revisões sistemáticas e metanálises PRISMA-P¹⁶. O protocolo de revisão foi registrado na plataforma PROSPERO, sob registro CRD 42018086525.

Sistema de Busca dos artigos

As bases de dados utilizadas foram: PubMed/Medline, Scielo, Science direct. Foram utilizados termos de indexação padronizados Mesh, assim como os nomes dos principais esteroides anabólicos androgênicos como descritores de busca, tais como: anabolic androgenic steroids; Testosterone Congeners; Testosterone; Resistance training; Strength training; Resistance exercise; Strength exercise; HDL-C; LDL-C; Lipoprotein; Triglycerides.

Todos os descritores foram cruzados utilizando os operadores booleanos “and” e “or”. Todos os termos foram traduzidos para o português e utilizados para buscas nas bases de dados de língua portuguesa. As buscas foram encerradas em junho de 2018.

CrITÉRIOS de Inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão dos artigos foram: ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos dos esteróides anabólicos androgênicos em adultos saudáveis praticantes de treinamento resistido e que tivessem avaliados os seguintes desfechos: HDL-c, LDL-c, TG e hipertrofia. Foram excluídos os artigos que não utilizaram grupos de comparação, que não apresentaram a descrição detalhada dos métodos de TR utilizados e que utilizou algum tipo de medicação que possa alterar ou mascarar os resultados no perfil lipídico.

Foi calculado o índice de concordância Kappa para identificar o nível de concordância das buscas entre os pesquisadores.

Obtenção dos dados

Dois pesquisadores independentes M.C.C.T e C.L.S.L.P realizaram a seleção dos artigos pelos títulos, excluindo os que não abordavam o tema proposto. Em seguida, os resumos foram analisados para identificar os artigos que atendiam os critérios de inclusão.

Posteriormente, os estudos que se adequaram aos critérios de inclusão foram selecionados para a revisão sistemática e posterior meta-análise. Em caso de divergência um terceiro avaliador (C.K.C.S) era solicitado. Os dados relevantes dos estudos inclusos foram extraídos por dois revisores independentes (C.L.S.L.P e M.C.C.T), através da média \pm desvio padrão (DP) do período pré-intervenção e pós-intervenção para cada grupo, além da mudança da linha de base (pós-teste – pré-teste) e DP agrupado, e os dados apresentados em mmol/l foram convertidos para mg/dL.

Os estudos que não apresentaram DP agrupado ou DP de uma das intervenções tiveram seus valores estimados através do valor de P ou Intervalo de Confiança, ou através do coeficiente de correlação, onde uma correlação de $R=0,80$ foi adotada para os cálculos¹⁷.

Risco de viés

O risco de viés foi avaliado pelo Risk of Bias Tool 1.0 da Cochrane Collaboration. A ferramenta foi utilizada em seu formato completo, sem inserções ou alterações nos seus domínios¹⁸. A avaliação dos sete domínios foi realizada de forma independente por dois revisores (M.C.C.T e C.L.S.L.P), tendo como base as informações apresentadas nos artigos incluídos.

Foram considerados para avaliação de viés os seguintes domínios: (a) viés de seleção devido à geração de sequência aleatória, (b) viés de seleção devido à ocultação de alocação, (c) viés de performance, (d) viés de detecção, (e) viés de atrito, (f) viés de relato e (g) outro viés. O material de apoio da ferramenta RoB 1.0 (nenhuma suposição interna foi feita) foi utilizado como suporte para a avaliação dos domínios. Os revisores entraram em consenso nos casos de discrepância. Os dados estão apresentados na figura 6.

Meta-análise

As meta-análises, foram conduzidas utilizando o software Review Manager (RevMan 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Os modelos de efeito aleatório com o método do inverso da variância para os dados contínuos foram adotados, os dados foram apresentados pela diferença das médias e intervalos de

confiança (IC de 95%). A heterogeneidade entre os estudos foi calculada utilizando análise Q de Cochrane com um nível de significância estatística de 0,10 para heterogeneidade e o I^2 para inconsistências no tamanho do efeito nos tratamentos, sendo aceito $I^2 > 50\%$ para heterogeneidade substancial¹⁹. Para a exploração da heterogeneidade entre estudos, iniciamos as meta-análises removendo cada estudo um de cada vez para verificar se um estudo específico estava causando a heterogeneidade. Foi realizada estatística Kappa através do software SPSS versão 21 para identificar a concordância da seleção dos estudos, bem como para a qualidade metodológica avaliada pela escala Pedro. Para o cálculo da precisão das buscas, foi realizado a divisão do número total de artigos incluídos pelo número total de artigos selecionados após a remoção das duplicatas. Posteriormente foi calculado o NNR (Number needed to read) = $1/\text{precisão}$, de acordo com Lee et al²⁰.

RESULTADOS

Após as buscas, foram identificados 9767 artigos nas bases de dados. Em seguida, foram excluídos 6257 artigos duplicados. Foram excluídos após a leitura dos títulos 3244 artigos e 228 excluídos após a leitura dos resumos. Desta forma, foram selecionados para leitura completa 38 artigos. Em seguida, 32 artigos foram excluídos, sendo que 11 por não serem randomizados, 9 por não ter avaliado o perfil lipídico, 7 por não ter descrito o uso do TR, 3 pela população incluída no estudo (idosos em terapia de reposição hormonal), 1 por não ter grupo controle e 1 por associar substância que não eram EAA no grupo experimental. Sendo assim, foram incluídos 6 estudos nas análises qualitativas e quantitativas, ver Figura 1. Foi encontrado um índice Kappa de 0,67 para a seleção dos estudos entre 2 avaliadores. A precisão das buscas foi 0,0014 e o NNR (Number needed to read) foi de 714.

Inserir Figura 1

Risco de Viés

Com base na ferramenta de colaboração Cochrane para avaliação de ensaios clínicos controlados, nenhum estudo se destacou por ter baixo risco de viés (Figura 6).

Quanto ao viés de seleção (randomização e ocultação de alocação), todos os trabalhos foram classificados como “risco de viés incerto”. Para o viés de performance (cegamento de participantes e profissionais), aproximadamente 33,3% dos estudos 11,21 foram classificados como “baixo risco”.

Na avaliação do viés de detecção (cegamento de avaliadores), apenas um estudo foi classificado como baixo risco¹¹.

Aproximadamente 50% dos estudos foram classificados como “alto risco” para “viés de atrito” (desfechos incompletos)^{11,21,22}. Quatro estudos (66,7%) foram classificados como baixo risco para o viés de relato (relato de desfecho seletivo)^{12,21,23,24} e dois classificados como risco de viés incerto^{11,22}. Apenas dois estudos foram classificados como baixo risco para outros vieses^{21,23}, os demais foram classificados como risco de viés incerto.

Cabe salientar que os estudos incluídos apresentam pequeno tamanho amostral e não descrevem a avaliação do poder estatístico, possibilitando a existência de erro aleatório devido ao baixo poder.

No cálculo do índice Kappa de dois avaliadores para a concordância dos domínios, a média da concordância foi de 0,70.

Inserir Figura 2

Característica dos estudos e participantes

As descrições gerais dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 1. No total, 170 indivíduos completaram os estudos com protocolo de TR, N amostral médio de $22,3 \pm 12,5$, entre faixas etárias de 18 a 65 anos. A maior média de idade relatada foi 47 anos²². Entre os níveis de treinamento dos participantes, quatro estudos avaliaram indivíduos treinados^{11,21,23,24}; apenas um estudo incluiu indivíduos sedentários¹², e um estudo não descreveu o nível de treinamento dos avaliados, se eram praticantes experientes ou iniciantes²². Na análise meta-analítica o número de sujeitos avaliados foi 134, 54, 67 e 133 para os desfechos HDL, LDL, Triglicerídeos e Hipertrofia, respectivamente. Dos estudos incluídos, um estudo avaliou o perfil lipídico como objetivo primário²³, apenas um estudo não descreveu controle/orientação dietética²⁴; dois estudos relataram efeitos adversos relacionados a acnes, sensibilidade nos mamilos¹¹, dores de cabeça, câibras musculares, desidratação e mudanças de humor²¹; um estudo apresentou o cálculo de poder amostral a posteriori para o seu desfecho principal²², porém, nenhuma estudo apresentou cálculo amostral para os desfechos analisados; todos os estudos apresentaram múltiplas comparações. O estudo de Bhasin et al¹¹ apresenta amostras diferentes para as análises do perfil lipídico e desfechos antropométricos.

Inserir Tabela 1

Característica das intervenções

As intervenções tiveram duração entre 4 a 12 semanas, com uma frequência semanal de 3 a 4 sessões por semana. Em relação a dose-resposta do treinamento de força, o volume variou de 3-5 séries por exercício de 3-15 repetições à uma intensidade de 65 a 95% de uma repetição máxima. Apenas o estudo de Broeder et al²² utilizou a periodização não linear (ondulatória).

As dosagens foram aplicadas na forma intramuscular, semanalmente^{11,23,24} ou diariamente em forma de capsulas consumidas de duas a três vezes ao dia^{12,21,22}. As doses de esteroides injetáveis utilizadas variaram de 200mg/sem de Decanoato de Testosterona^{23,24} a 600mg/sem de Enantato de Testosterona¹¹. Apenas o estudo de Bashin et al¹¹ utilizou doses supra fisiológicas. Os grupos controles tiveram aplicações semanais intramusculares de óleo de gergelim¹¹ ou amendoim²³ ou fizeram uso dos placebos derivados de farinha de arroz¹², amido de milho²² ou maltodextrina²¹. O estudo de Kuipers et al²⁴ não relatou a substância utilizada como placebo.

EAA e HDL

Seis estudos foram incluídos para análise estatística. Após a análise envolvendo os 6 trabalhos, houve grande heterogeneidade ($I^2 = 97\%$). Dentre os trabalhos incluídos, três trabalhos não demonstraram efeitos no HDL-c^{11,23,24} e três demonstraram alteração significativa^{12,21,22}, sendo que apenas um promoveu grande redução²¹. Todos os estudos que demonstraram alteração utilizaram drogas pro-hormônios orais. Os estudos que utilizaram drogas injetáveis não evidenciaram alterações no HDL-c. Na análise de subgrupo, não foi demonstrado heterogeneidade entre os estudos que utilizaram drogas injetáveis ($I^2=0\%$, $p=0,46$), porém, na análise dos estudos que utilizaram drogas orais, a heterogeneidade se manteve considerável ($I^2 = 97\%$, $p<0,001$).

Não foram identificadas alterações no HDL-c com o uso de substâncias orais ou injetáveis (-9,33 mg/dL, IC95% -18,30, -0,36, $p<0,00001$; $I^2=97\%$ e 0,75 mg/dL, IC95% -0,93, 2,42, $p=0,46$; $I^2 = 0\%$, respectivamente).

Conforme mostra à Figura 2, na análise total não foi encontrado diferença significativa na redução do HDL-colesterol para os grupos EAA (-5,62mg/dL, IC95% -12,10, 0,86, $p=0,09$; $I^2 = 97\%$). Em geral, o grupo EAA diminuiu o HDL em média $6,2\pm 6,1$ mg/dL após a

intervenção enquanto o grupo Controle diminuiu $0,8 \pm 3,0$ mg/dL. Não foi identificado nos estudos grande heterogeneidade metodológica.

Inserir Figura 3

EAA e LDL

Três estudos que avaliaram o LDL-c foram incorporados para análise estatística. Após avaliação meta-analítica, foi demonstrado uma heterogeneidade considerável ($I^2 = 95\%$). Dentre os trabalhos incluídos, apenas um promoveu uma redução na LDL¹¹, e somente o estudo de Granados et al²¹ apresentou um aumento significativo. Devido ao número limitado de estudos avaliando mudanças neste desfecho, não foi possível realizar a análise de sensibilidade das substâncias utilizadas.

Conforme mostra à Figura 3, não foi encontrado diferença significativa nos valores de LDL-c para os grupos esteroides e controle ($7,76$ mg/dL, IC95% $-9,70, 25,23$, $p = 0,57$; $I^2 = 95\%$). Em geral, o grupo esteroides alterou o LDL-c em média $9,1 \pm 18,2$ mg após a intervenção enquanto o grupo controle alterou em $0,9 \pm 4,2$ mg.

Inserir Figura 4

EAA e Triglicerídeos

Quatro estudos foram incluídos para análise estatística. Não foi possível realizar análise de sensibilidade das substâncias utilizadas. Na análise total, conforme mostra à Figura 4, foi demonstrado diferença estatisticamente significativa na redução dos triglicerídeos para o grupo esteroides ($-11,68$ mg/dL, IC95% $-23,07, -0,26$, $p = 0,04$; $I^2 = 42\%$). Em geral, o grupo esteroides diminuiu o triglicerídeo em média $5,6 \pm 24,2$ mg/dL após a intervenção, enquanto o grupo controle apresentou alteração média $0,8 \pm 14,4$ mg/dL.

Inserir Figura 5

EAA e hipertrofia

Após a análise foi demonstrado uma heterogeneidade considerável ($I^2 = 91\%$, $p < 0,00001$). Entre os estudos que avaliaram respostas no perfil lipídico incluídos, quatro avaliaram a hipertrofia, dos quais, dois não demonstraram mudança hipertrofica^{12,22}. Conforme figura 5, não houve diferença estatística na hipertrofia entre os grupos EAA e

placebo ($\pm 2,44\text{kg}$; IC95% 0,02, 4,86, $p=0,05$). O grupo experimental obteve aumento hipertrófico médio de $3,7\pm 2,0\text{kg}$ após a intervenção, enquanto o grupo controle obteve aumento de $1,4\pm 1,1\text{kg}$.

Inserir Figura 6

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão foi avaliar de forma qualitativa e quantitativa a literatura a respeito dos efeitos do uso de EAA no perfil lipídico de praticantes de treinamento resistido e na hipertrofia. Após a avaliação qualitativa, foi observado que os estudos incluídos nesta revisão não obtiveram boa classificação para baixo risco de viés. Na análise metanalítica, os resultados se mostraram conflitantes para os desfechos avaliados.

Ao analisar os seis artigos e o desfecho HDL, observamos que três artigos demonstraram diminuição, King et al¹² e Granados et al²¹, e Broeder et al²², porém, os demais estudos não demonstraram alterações significantes^{11,23,24}. Entretanto, o estudo de Bhasin et al¹¹ demonstrou resultado oposto aos demais, promovendo redução do HDL-c no grupo controle.

No mesmo sentido, foi demonstrado que em indivíduos na andropausa, o uso de esteroides pode não ser capaz de promover alterações significativas no HDL-C²⁵. Sendo assim, os resultados desta revisão demonstram que a literatura é conflitante em relação ao uso de EAA e os efeitos no desfecho HDL-c.

Apenas os estudos de Bhasin et al¹¹ e Granados et al²¹ relataram efeitos adversos, tais como: acne, sensibilidade nos mamilos, dores de cabeça, câibras musculares, desidratação e mudanças de humor. Porém, Granados et al²¹ relataram não haver diferença estatística dos relatos de efeitos adversos entre grupos e os demais não relataram.

O mesmo conflito se apresenta para o desfecho LDL-c. Entre os quatro estudos incluídos, apenas um foi positivo para o aumento do LDL-c²¹. Com base nos estudos incluídos que avaliaram esse desfecho, foi demonstrado que o uso de esteroides, nas dosagens utilizadas, não foi capaz de promover alteração significativa no LDL-c.

Entretanto, no desfecho triglicérido, os estudos que utilizaram drogas orais demonstraram significância estatística para diminuição. Na análise metanalítica total o uso de esteroides promoveu diminuição significativa.

Garevik et al²⁶, demonstraram que o uso de doses baixas (125mg) não foi capaz de alterar o perfil lipídico. Mesmo avaliando o efeito de apenas uma dose, os resultados demonstram que as alterações podem estar relacionadas diretamente a dose utilizada. Essa

relação dose/resposta também foi mencionada por Hartgens et al²³. Nesse estudo, os autores desenvolveram dois experimentos, onde em um deles os participantes faziam a auto prescrição das drogas e dosagens, e no segundo estudo, as dosagens foram preestabelecidas e distribuídas de forma cega e randomizada. No primeiro experimento, onde os voluntários utilizavam drogas ad libitum (doses elevadas), foram identificadas alterações no HDL-c, porém, o triglicerídeo e o colesterol total não sofreram alterações. No estudo randomizado duplo cego, não foi demonstrado, após oito semanas de uso de Decanoato de Nadrolona (200mg/sem), alteração significativa nos valores de HDL-c e Triglicerídeos. Sendo assim, a relação dose-resposta foi relatada ao final do estudo.

Entretanto, muitos estudos utilizados para fazer essa relação são estudos de caso e estudos transversais, ou seja, as evidências podem se apresentar ainda contraditórias²⁷⁻²⁹. Mudanças no perfil lipídico com o uso de EAA orais foram demonstradas em ensaios clínicos randomizados, tais como, diminuição do HDL-c^{12,21,22} e aumento do LDL-c²¹. Todavia, outros ensaios clínicos randomizados, que utilizaram predominantemente substâncias injetáveis apresentaram resultados negativos^{11,23,24}.

As possíveis alterações metabólicas podem estar relacionadas a dosagem e ao tipo de substância utilizada. Foi demonstrado que a dose utilizada sem orientação médica é maior do que as doses terapêuticas utilizadas na maioria dos ensaios clínicos e que altas doses podem promover alterações metabólicas, diferente das doses terapêuticas usuais^{23,26,30}. As doses terapêuticas podem variar de 50mg a 144mg por dia³¹, porém as doses usuais para fins estéticos ultrapassam 1000mg por semana²³. Além disso, o uso de EAA, principalmente os alfa alquilados orais, pode afetar o metabolismo do fígado, por passarem pelo metabolismo de primeira passagem^{14,32}, influenciando a lipase hepática e promovendo alterações mais acentuadas.

As lipoproteínas sofrem com a atuação da lipase hepática, gerando partículas mais densas e menores³³. Por conta disso, a hiper expressão da mesma repercute negativamente nos valores plasmáticos de HDL-C e LDL-C, e aumenta a concentração de colesterol hepático sem alteração na secreção biliar de colesterol^{34,35}. Nesse sentido, a lipase hepática apresenta papel essencial na regulação negativa dos níveis de HDL-C.

Sabemos que alterações no perfil lipídico promovem aumento no risco cardiovascular, porém, outros fatores de risco podem agravar essa situação, como a obesidade e o sedentarismo³⁶⁻³⁹. Normalmente, esses fatores de risco não estão presentes em usuários de esteroides para fins estéticos ou competitivos, já que os mesmos fazem exercícios frequentemente e não são obesos. Entretanto, algumas alterações cardiovasculares podem ser

identificadas entre os usuários, tais como, aumento da pressão¹, hipertrofia ventricular⁴⁰ e alterações endócrinas, como o hipogonadismo^{41,42}, podendo causar infertilidade crônica^{43,44}.

Ao avaliar o ganho hipertrófico, não foi identificada modificação significativa na análise geral. Apesar de não ser o objetivo principal desta revisão, os resultados do ganho hipertrófico são importantes para demonstrar que apesar do uso de EAA não ter promovido alterações significantes no perfil lipídico, as doses utilizadas também não foram capazes de promover a principal alteração esperada pelos usuários. Tendo em vista que um dos principais fatores para o uso não terapêutico de EAA é a preocupação com a aparência física⁴⁵, o ganho hipertrófico se torna o objetivo principal dos usuários recreacionais. Isso pode justificar as altas dosagens utilizadas em situações não-terapêuticas.

Cabe salientar que, os estudos não apresentam cálculo amostral e não relatam o poder da amostra. Apenas o estudo de Broeder et al²² apresenta cálculo amostral, porém, não declara para qual desfecho a amostra foi calculada. Além disso, apresenta uma perda de seguimento de 29%, porém, sem perda de poder devido ao número superior incluído inicialmente. Todos os estudos estão suscetíveis ao viés das múltiplas comparações, tendo em vista que não apresentam claramente o desfecho principal avaliado.

A literatura cinzenta e os registros de ensaios clínicos não foram acessados para realização das buscas desta revisão. Além disso, os estudos incluídos apresentam risco de viés, o que limita a extrapolação dos resultados encontrados.

CONCLUSÕES

Concluimos que as evidências correntes não comprovam impacto do uso de EAA, em doses baixas a moderadas, no HDL-c e LDL-c. Da mesma forma, não há evidência de que, nas doses racionais utilizadas em ensaios clínicos, exista o efeito benéfico na hipertrofia.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesses em potencial relevante para este artigo.

REFERÊNCIAS

1. 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.* 2010;106(6):893-901.
2. Lippi G, Guidi G, Ruzzenente O, Braga V, Adami S. Effects of nandrolone decanoate (Decadurabolin) on serum Lp(a), lipids and lipoproteins in women with postmenopausal osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(6):507-511.
3. Rahnema CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology.* 2015;3(2):150-155.
4. Joseph JF, Parr MK. Synthetic Androgens as Designer Supplements. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(1):89-100.
5. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):383-398.
6. Fraga A, Ladeia A, de Sá C, Tenório M. EFEITO DO EXERCÍCIO SOBRE OS NÍVEIS DE HDL-C: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE METANÁLISES. *Rev Bras Med Esporte.* 2017;23(6).
7. Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, et al. Diminished Cholesterol Efflux Mediated by HDL and Coronary Artery Disease in Young Male Anabolic Androgenic Steroid Users. *Atherosclerosis.* 2019;283.
8. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *Jama.* 2013;310(17):1829-1836.
9. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(2):224-251.
10. Moraes DR, Castiel LD, Ribeiro AP. ["No" for stacked young bodybuilders, "yes" for manthers: the biomedical discourse on anabolic steroids and health]. *Cad Saude Publica.* 2015;31(6):1131-1140.
11. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335(1):1-7.

12. King DS, Sharp RL, Vukovich MD, et al. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;281(21):2020-2028.
13. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med*. 2004;34(8):513-554.
14. Pope 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*. 2014;35(3).
15. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, et al. Hepatotoxicity Associated With Illicit Use of Anabolic Androgenic Steroids in Doping. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(1 Suppl).
16. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. 2009;62(10):e1–e34.
17. Higgins jpt, Green S. 16.1.3.2 Imputing standard deviations for changes from baseline. In: Higgins jpt, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011.
18. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
19. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. . In: *The Cochrane Collaboration*, 2011. ed. Available from <http://handbook.cochrane.org>.: The Cochrane Collaboration, 2011.; 2011.
20. Lee E, Dobbins M, Decorby K, McRae L, Tirilis D, Husson H. An optimal search filter for retrieving systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:51.
21. Granados J, Gillum TL, Christmas KM, Kuennen MR. Prohormone supplement 3beta-hydroxy-5alpha-androst-1-en-17-one enhances resistance training gains but impairs user health. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116(5):560-569.
22. Broeder CE, Quindry J, Brittingham K, et al. The Andro Project: physiological and hormonal influences of androstenedione supplementation in men 35 to 65 years old participating in a high-intensity resistance training program. *Arch Intern Med*. 2000;160(20):3093-3104.
23. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*. 2004;38(3):253-259.

24. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med.* 1991;12(4):413-418.
25. Zajac A, Wilk M, Socha T, Maszczyk A, Chycki J. Effects of growth hormone and testosterone therapy on aerobic and anaerobic fitness, body composition and lipoprotein profile in middle-aged men. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(1):156-160.
26. Garevik N, Rane A, Bjorkhem-Bergman L, Ekstrom L. Effects of different doses of testosterone on gonadotropins, 25-hydroxyvitamin D3, and blood lipids in healthy men. *Subst Abuse Rehabil.* 2014;5:121-127.
27. McNutt RA, Ferencick GS, Kirlin PC, Hamlin NJ. Acute Myocardial Infarction in a 22-year-old World Class Weight Lifter Using Anabolic Steroids. *The American journal of cardiology.* 1988;62(1).
28. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, et al. Sudden Cardiac Death During Anabolic Steroid Abuse: Morphologic and Toxicologic Findings in Two Fatal Cases of Bodybuilders. *International journal of legal medicine.* 2007;121(1).
29. Angell PJ, Ismail TF, Jabbour A, et al. Ventricular Structure, Function, and Focal Fibrosis in Anabolic Steroid Users: A CMR Study. *European journal of applied physiology.* 2014;114(5).
30. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):195-201.
31. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging.* 2019;36(11):981-989.
32. Neri M, Bello S, Bonsignore A, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(5):430-437.
33. Annema W, Tietge UJ. Role of Hepatic Lipase and Endothelial Lipase in High-Density Lipoprotein-Mediated Reverse Cholesterol Transport. *Current atherosclerosis reports.* 2011;13(3).
34. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, Mabuchi H. Hepatic Lipase: A Comprehensive View of Its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2015;22(10).
35. Yasuda T, Ishida T, Rader DJ. Update on the Role of Endothelial Lipase in High-Density Lipoprotein Metabolism, Reverse Cholesterol Transport, and Atherosclerosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2010;74(11).

36. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
37. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
38. Parish S, Offer A, Clarke R, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation*. 2012;125(20):2469-2478.
39. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):968-976.
40. Karila TA, Karjalainen JE, Mantysaari MJ, Viitasalo MT, Seppala TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med*. 2003;24(5):337-343.
41. Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, Smith RP, Pastuszak AW, Lipshultz LI. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J Urol*. 2013;190(6):2200-2205.
42. Rahnama CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1271-1279.
43. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int*. 2011;108(11):1860-1865.
44. Kanayama G, Hudson JI, DeLuca J, et al. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an under-recognized problem. *Addiction*. 2015;110(5):823-831.
45. Griffiths S, Jacka B, Degenhardt L, Murray SB, Larance B. Physical appearance concerns are uniquely associated with the severity of steroid dependence and depression in anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Rev*. 2018;37(5):664-670.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados.

Autor	Objetivo/ Amostra (n, sexo e idade)	Duração e intervenção	Droga/dosagem	Hipertrofia	Resultado
Bhasin et al.(109)	Determinar se doses suprafsiológicas de testosterona, administradas isoladamente ou em conjunto com um programa padronizado de exercício de treinamento de força, aumentam a força, massa livre de gordura e massa muscular em homens normais	ECR: 10 Sem; 35 homens praticantes (19-40 anos)/4 grupos (9GCSE, 8GESE, 8GCCE, 10GECE);4 semanas controle, 10 semanas tratamento e 16 semanas recuperação	GE: Enantato de testosterona 600mg/semana GP: Óleo de gergelim	GECE: ↑ MLG [#]	GCCE: ↓ HDL; ↔ TG, LDL e HB GECE: ↔ HDL-c
King et al. (106)	Determinar o efeito agudo e crônico da Androstenediona oral nos níveis de testosterona, tamanho da fibra muscular esquelética, força e examinar o seu efeito sobre lipídios no sangue e os marcadores da função hepática.	ECR. 19 homens sedentários (19-29 anos); 2 grupos GP:10, GE:9, 8 Sem TR, 3x/sem; Intensidade:	Androstenediona GE: 300mg/dia GC: 250mg (farinha de arroz)	↔ MLG [#] entre grupos,	GE: ↓ HDL-c (12%)
Hartgens et al.(97)	Investigar os efeitos de dois regimes diferentes de administração de EAA nos lipídios e lipoproteínas séricos e recuperação dessas variáveis após a suspensão da droga.	Estudo 1 (aberto) , 35 homens, 2 grupos (GC+GE), GE:n=10 Uso/14Sem, n=9 Uso/14sem; GC: n=16. AG realizaram TR. EAA auto administrados. Estudo 2 (ECR) , 16 homens praticantes (20-45 anos). GU: n=9, GP: n=7. 8 sem TR. 7-9h/sem Intensidade: Dosagens durante e 6sem após a interrupção do uso.	Estudo 1. Doses não controladas. Stanozolol, Drostanolona, Testosterona, Clembuterol, Cipionato de testosterona, Decanoato de nandrolona, etc. Estudo 2. GE: Decanoato de nandrolona (200mg), GC Óleo de amendoim.	NA	Estudo 1. GE: ↓ HDL-c, ↓ HDL2-c, ↓ HDL3-c, ↔TG, ↔ CT GC: ↔ Estudo 2. ↔ HDL-c, HDL2-c HDL3-c ↔TG, ↔ CT
Broeder et al. (108)	Elucidar os efeitos fisiológicos e hormonais da androstenediol e androtenedione oral em homens	ECR. 50 homens ^s (35-65 anos) GP: 18 Gdiol: 17 GDione:15 12sem TR, 3x/sem Intensidade:	GRP: Amido de milho GRDione: 200mg/dia GRDiol: 200mg/dia	↔ MLG ^s entre grupos	↔ HDL-c , ↔TG

Granados et al. (107)	Avaliar os efeitos do uso de prohormônio nos aspectos metabólicos em homens	ECR. 17 homens praticantes (18-35 anos) GP: 8 GU: 9 4sem TR, 4x/sem Intensidade:	GP: Maltodextrina GU: 110 mg Androstenedione, 50mg de bergamotina	GU: ↑ MLG [#]	GU: ↓ HDL-c, ↑ LDL-c
Kuipers et al (110)	Examinar os efeitos dos esteróides anabolizantes na composição corporal, nas dimensões das fibras musculares, na função hepática e nos fatores de risco para doenças cardiovasculares em fisiculturistas experientes e saudáveis.	ECR. 14 homens praticantes (18-45 anos) GU: 6 GP: 8 8 sem TR, 3-4x/sem Intensidade:	GP: Placebo NR GU: 200mg/sem Decanoato de Nadrolona	↑ MLG	↔ HDL-c, ↔ LDL-c, ↔ TG

ECR: ensaio clínico randomizado; GE: grupo esteroides; GC: grupo controle; GCSE: grupo controle sem exercício; GESE: grupo esteroide sem exercício; GCCE: grupo controle com exercício; GECE: grupo esteroide com exercício; AG: ambos os grupos; TG: Triglicerídeos; CT: Colesterol total; NA: Não avaliou LDL-c; RM: ressonância magnética; NFMII: número de fibras musculares tipo 2; MLG: massa livre de gordura; #: pesagem hidrostática; \$: DEXA; GU: grupo usuário; sem: semanas; ↑: aumento; ↔ : sem diferença; ↓: NR: não relatado; §: Não relatou nível de treinamento dos praticantes; *: biopsia muscular

Figura 1. Fluxograma

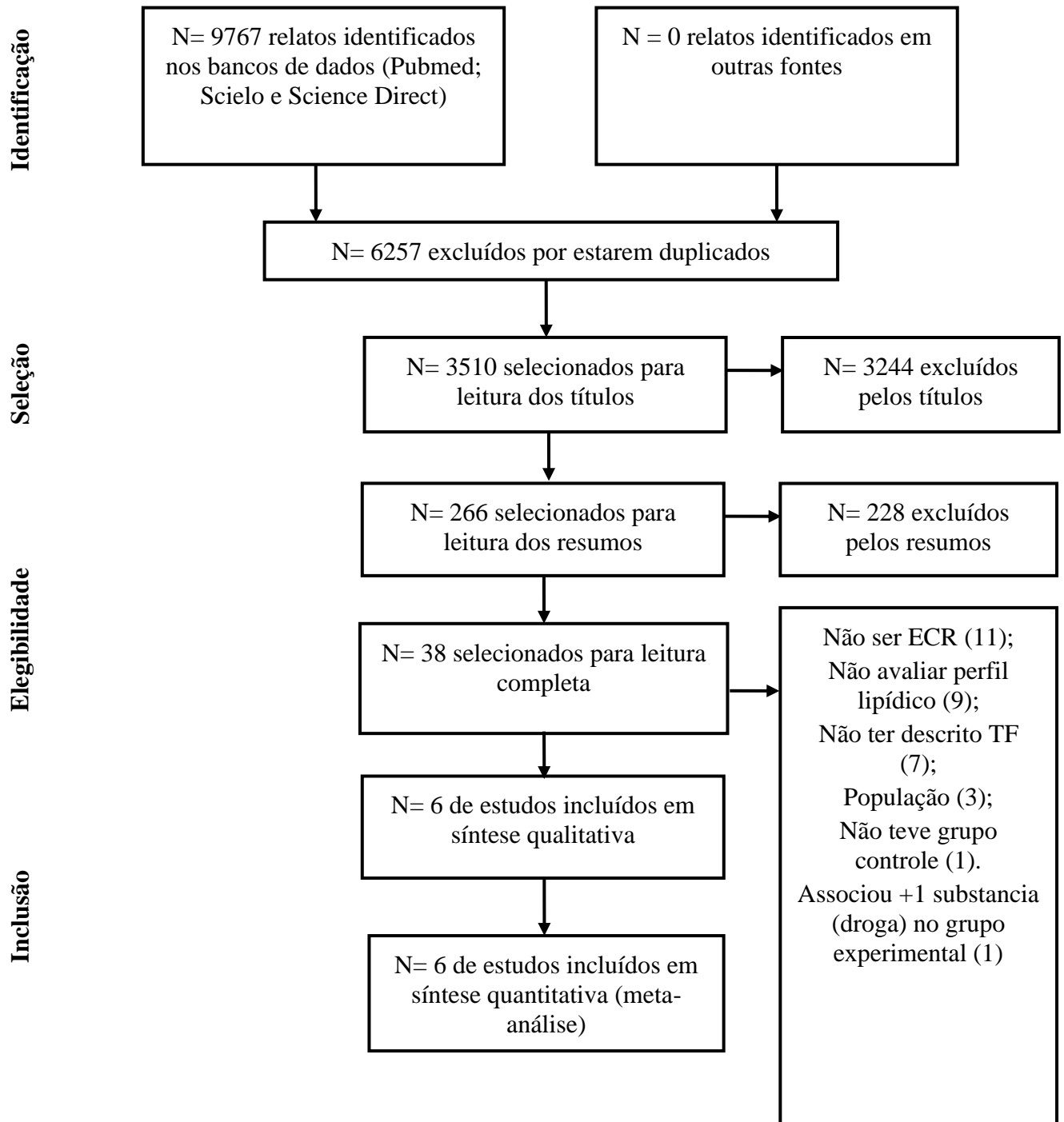


Figura 2. Avaliação do risco de viés

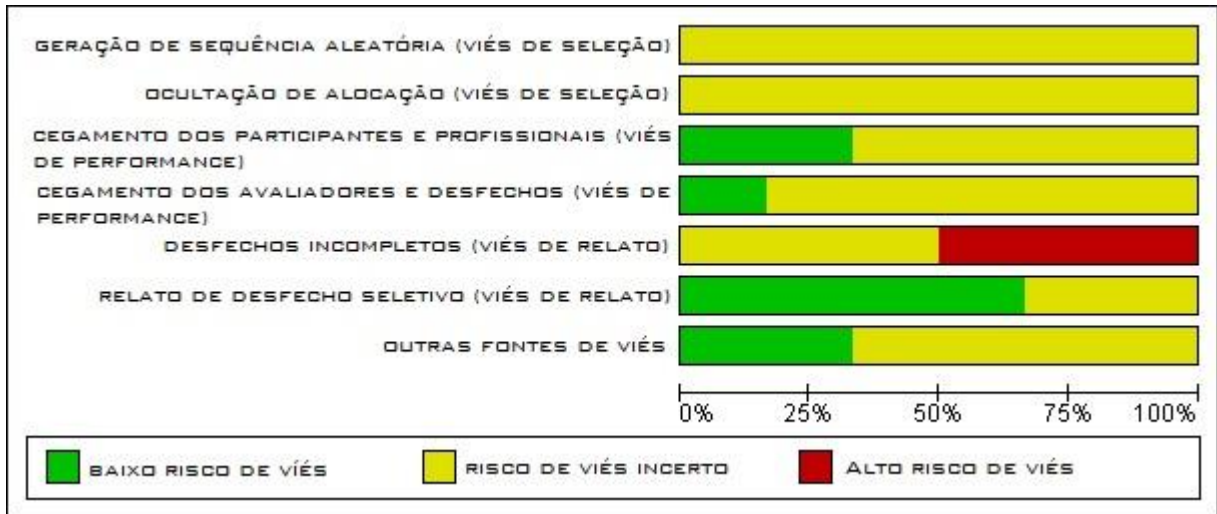


Figura 3. Efeito do uso de EAA no HDL-c

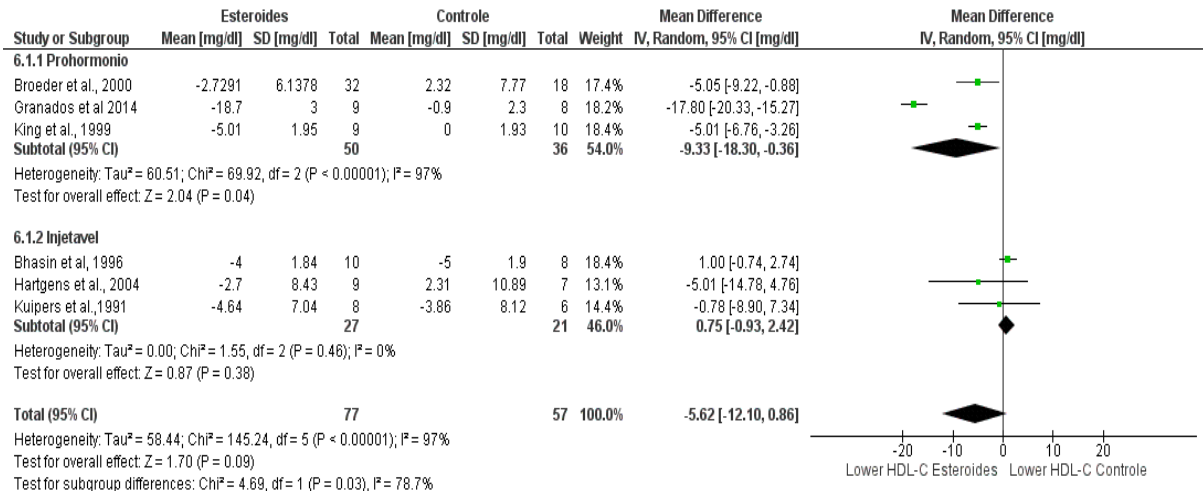


Figura 4. Efeito do uso de EAA no LDL-c.

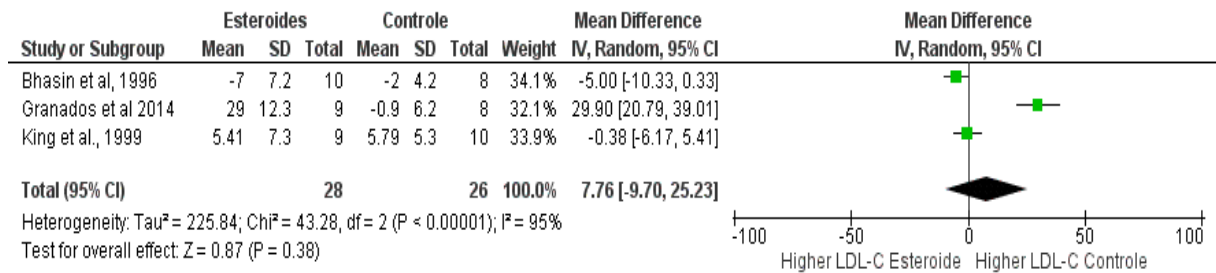


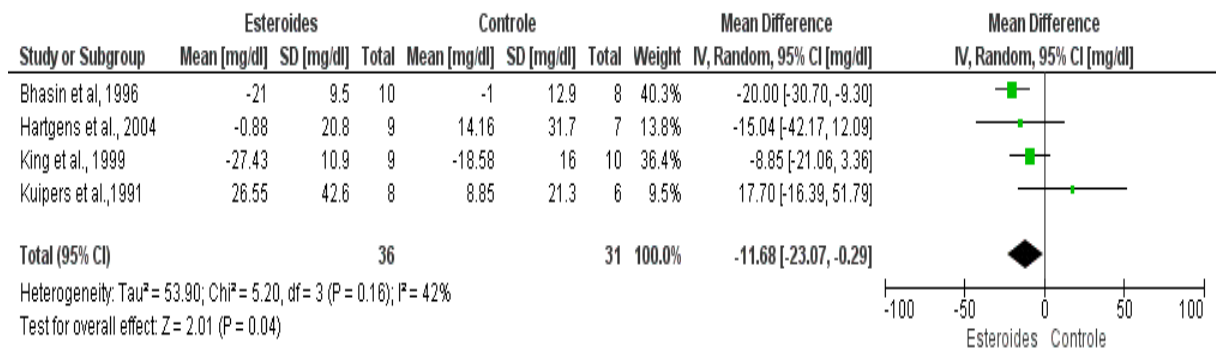
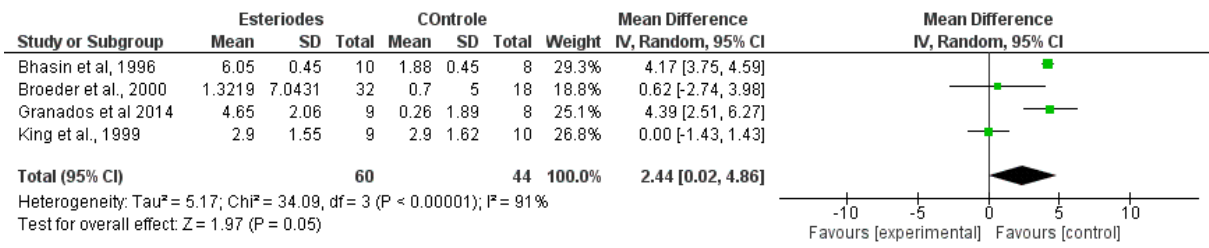
Figura 5. Efeito do uso de EAA nos valores de triglicerídeos.

Figura 6. Efeito do uso de EAA na hipertrofia muscular.



6 DISCUSSÃO

A presente Tese teve como objetivo geral contribuir para uma reflexão baseada em evidências a respeito da decisão individual sobre o uso de esteróides anabolizantes por praticantes de treinamento resistido para fins estéticos.

Os resultados apresentados reforçam que o uso de esteróides anabólicos androgênicos pode promover redução significativa, porém moderada no HDL-c em praticantes de exercícios resistidos. Entretanto, as evidências ainda são conflitantes em relação ao tipo e a dose capaz de promover essas alterações. Nesse sentido, os resultados metanalíticos não comprovaram que o uso em doses terapêuticas é capaz de promover alterações no HDL-c e no LDL-c. Além disso, a avaliação da qualidade das evidências demonstrou que nenhum ensaio clínico incluído apresentava baixo risco de viés, o que sugere a necessidade de novos ensaios com melhor rigor metodológico.

Por outro lado, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros hepáticos ou renais, com pequena diferença de alguns destes parâmetros entre os grupos de usuários e não usuários, porém com valores dentro da referência para população geral. Do mesmo modo, os resultados apresentados na metanálise não foram consistentes, sendo demonstrado diminuição nos valores de triglicerídeos, porém, sem alteração no nível hipertrófico. Esses resultados sugerem que as doses utilizadas em ensaios clínicos, apesar de não demonstrarem substancial malefício, também não demonstram os ganhos hipertróficos (estéticos) esperados.

Nesse sentido, apesar de não termos qualidade nas evidências, os resultados apresentados até esse momento, sugerem que a dose necessária para obter resultados estéticos rápidos pode estar relacionada as maiores alterações metabólicas⁽⁹⁷⁾. Entretanto, é necessário observar que todo tratamento médico ou estético oferece riscos e benefícios, e desse ponto de vista, talvez a negativa quase consensual em proibir⁽⁸⁹⁾ os EAA não esteja de acordo com os demais tratamentos estéticos aceitos na atualidade.

Apesar de contraditório, já obtivemos avanços em relação ao uso de esteróides para fins estéticos. Um dos principais avanços é a identificação de pontos de vista diferentes pela sociedade médica. Isso foi demonstrado por Moraes⁽⁸⁹⁾, que identificou que o discurso se mostra dicotômico na literatura médica, ou seja, quando os artigos envolvem o uso para fins terapêuticos a narrativa se mostra positiva, porém, quando os estudos tem fins estéticos a narrativa é negativa para uso de EAA. Levando em consideração que a maioria dos artigos

não tem qualidade metodológica adequada, como demonstrado em nossa metanálise, as afirmações podem ser, em muitos casos, classificadas como Spin⁽¹⁵⁵⁾.

Reconhecemos que nossos achados não estão alinhados com a opinião médica a respeito do assunto, que condena fortemente o uso dessas drogas⁽¹⁵⁶⁾. Aparentemente, essa condenação não é proporcional às evidências e pode ser mediada por preconceito⁽¹⁵⁾. Se considerarmos outras estratégias estéticas, como grandes cirurgias de lipoaspiração^{(157); (158)}, cirurgias bariátricas⁽¹⁵⁹⁾, implantes mamários⁽¹⁶⁰⁾, fora do cenário de obesidade mórbida, estes são exemplos de procedimentos que podem ser deletérios, porém são realizados com base em decisão compartilhada que leva em consideração valores e preferências de pacientes⁽¹⁶¹⁾.

É necessário considerar no presente estudo, o potencial fator de confusão que pode ser gerado por estudos observacionais. Apesar disso, consideramos avaliar no mundo real, com as drogas e doses escolhidas pelos usuários, a possibilidade do conceito que os esteróides anabólicos androgênicos alteram condições metabólicas. A maioria dos usuários incluídos no estudo transversal fizeram uso para fins estéticos, com dose total por semana considerada suprafisiológica⁽¹⁶²⁾. Nesse sentido, alguns estudos observacionais que avaliaram atletas, com doses semelhantes demonstraram alterações também significantes^(120, 121, 123). Entretanto, os resultados não se mostraram consistentes em ensaios clínicos randomizados que avaliaram praticantes recreacionais^(97, 107, 109). Esses dados sugerem que além das doses, que podem ser maiores entre fisiculturistas, outras substâncias utilizadas podem estar associadas a alterações, como descrito por Sagoe et al⁽⁷⁵⁾.

No presente estudo transversal, a dose média utilizada pelos voluntários ultrapassou a dose prescrita para fins terapêuticos, sendo descrito pelos voluntários doze substâncias e uma dose média de 812mg/semana. Outros estudos transversais já haviam descrito doses entre 100mg⁽¹²⁴⁾ a 950mg⁽¹⁰⁰⁾. Entretanto, nos ensaios clínicos incluídos na nossa metanálise, as doses utilizadas variaram entre 200mg a 600mg, o que denota que os ensaios clínicos utilizam comumente doses mais baixas do que o habitual utilizado para fins não terapêuticos^(97, 111). Apesar de não encontrarmos em nosso estudo transversal correlação entre a dosagem de EAA utilizado por semana e as alterações descritas, as doses descritas pelos participantes deste estudo são consideradas supra fisiológicas e não terapêuticas⁽¹⁶²⁾.

A diminuição do HDL-c⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ e o aumento do LDL-c⁽¹⁰⁷⁾ foram demonstrados em ensaios clínicos com uso predominante de substâncias orais, porém, quando as substâncias testadas eram de uso injetável, essas alterações não foram confirmadas^(97, 109, 110). Esses resultados foram corroborados em nossa análise metanalítica, onde demonstramos que pró-hormônios orais promovem alterações no HDL-c, porém, o mesmo não foi encontrado na

análise com as substâncias injetáveis. Porém, a análise geral, não foi significativa para alteração do HDL. Sendo assim, sugere-se que as doses e os tipos de substâncias utilizadas, ou a via de administração podem estar mais relacionadas as alterações metabólicas apresentadas pelos usuários.

Os usuários de EAA podem apresentar risco cardiovascular potencialmente elevado devido aos níveis de LDL-C e HDL-C alterados, porém, tais alterações podem estar relacionadas ao abuso das substâncias e a doses acima das utilizadas para fins terapêuticos⁽¹¹⁾. Além disso, o risco cardiovascular causado pela redução do HDL-colesterol já é questionado⁽¹⁶³⁾ e drogas usadas para elevar o mesmo não reduzem o risco cardiovascular^(164, 165). Nesse sentido, a diminuição dos valores de HDL-colesterol em usuários de EAA pode não acarretar risco elevado como sugerido pela literatura.

As alterações nos níveis lipoproteicos de usuários de EAA podem ocorrer devido a ativação da lipase hepática, modificações na Apolipoproteína A1 e síntese da Apolipoproteína B(11). Além disso, usuários de EAA apresentam aumento na expressão da lipase hepática prévio a diminuição nos valores de HDL-c plasmáticos^(99, 100).

A glicoproteína Lipase Hepática é sintetizada e secretada pelos hepatócitos e em menor quantidade pelos macrófagos. A atuação da lipase hepática nas lipoproteínas promove o aumento na densidade e a diminuição do tamanho das mesmas⁽¹⁰¹⁾. Nesse sentido, o aumento na expressão da lipase hepática promovido pelos EAA altera os valores de HDL-c e LDL-c, aumenta os níveis de colesterol hepático, porém, não altera a secreção biliar^(95, 98, 102).

Apesar de termos demonstrado no estudo transversal diferenças significativas nos aspectos que compõem a composição corporal, tais como a massa magra (hipertrofia), não identificamos diferença no percentual de gordura corporal. Ao avaliar o ganho hipertrófico na análise metanalítica, não foi identificado modificação significativa na análise geral. Apesar de não ser o objetivo principal desta revisão, os resultados do ganho hipertrófico são importantes para demonstrar que apesar do uso de EAA não ter promovido alterações significantes no perfil lipídico, as doses utilizadas também não foram capazes de promover a principal alteração esperada pelos usuários. Tendo em vista que um dos principais fatores para o uso não terapêutico de EAA é a preocupação com a aparência física⁽¹⁷⁾, o ganho hipertrófico se torna o objetivo principal dos usuários recreacionais.

Nesse sentido, Iriart e Andrade⁽⁴⁷⁾, descrevem que os principais motivos declarados por usuários são os de “ficar grande”, ter uma “musculatura definida”, ou ficar mais “bonito”, para diversos fins, sejam eles profissionais (trabalho como segurança, garotos de programa)

ou para se enquadrar nos padrões de beleza apresentados pela grande mídia. Esses objetivos descritos pelos usuários denotam uma necessidade de uso concomitante de substâncias, bem como de doses elevadas, como já foi descrito na literatura^(67, 166). Entretanto, esses são os principais objetivos que levam pessoas a decidirem por outros procedimentos estéticos⁽¹⁶⁷⁾, porém, talvez a linguagem coloquial para expressar os motivos não sejam as mesmas.

Cabe salientar que, os estudos incluídos na metanálise não apresentam cálculo amostral e não relatam o poder da amostra. Apenas o estudo de Broeder et al⁽¹⁰⁸⁾ apresenta cálculo amostral, porém, não declara para qual desfecho a amostra foi calculada. Além disso, apresenta uma perda de seguimento de 29%, porém, sem perda de poder devido ao número superior incluído inicialmente. Todos os estudos estão suscetíveis ao viés das múltiplas comparações, tendo em vista que não apresentam claramente o desfecho principal avaliado.

A literatura se apresenta conflitante também nos aspectos relacionados ao metabolismo hepático. Estudos transversais descrevem alterações^(13, 168), porém, ensaios clínicos com doses mais baixas não demonstraram tais efeitos^(110, 169).

O possível efeito deletério do uso dos EAA envolve injúrias hepáticas severas. Estas podem alterar os marcadores de lesão (transaminase glutâmico-oxalacético-TGO, transaminase glutâmico-pirúvica –TGP; gama glutamil tranferase- GGT) e de função hepática (tempo de protrombina; Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; albumina; bilirrubina) devido a dano em hepatócitos⁽¹²⁾.

Nossos resultados apresentam diferenças entre os grupos nos valores das enzimas hepáticas TGO e TGP, bem como da creatinina e microalbuminúria, porém, ambos os grupos apresentaram valores dentro da normalidade. Essas alterações, principalmente nas enzimas hepáticas podem indicar lesão hepatocelular⁽¹⁷⁰⁾. Contudo, as enzimas TGO e TGP também são encontradas no musculo esquelético e utilizadas na avaliação da lesão muscular esquelética⁽¹⁷¹⁾, e por isso os resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que junto com a albumina, foram os únicos dados hepáticos alterados.

Dickerman et al⁽¹⁶⁹⁾ haviam demonstrado que a elevação das transaminases hepáticas e creatina quinase (CK) ocorriam sem diferenças entre usuários e não usuários de EAA. Foi demonstrado também, que apesar desses aumentos relatados, as medidas de outros marcadores de lesão e função, GGT e bilirrubina se mantiveram em valores normais. Deste modo, os autores levantaram a questão: “hepatotoxicidade induzida por esteróides anabolizantes: é exagerada?”. Nosso estudo não demonstrou diferença nos valores de GGT e bilirrubina entre os grupos, corroborando com os resultados descritos acima.

É possível que ocorra o aparecimento de cálculos renais, colestase, hiperbilirrubinemia, proteinúria, necrose tubular e câncer de células renais em usuários de EAA^(140, 141). Porém, recente estudo de Ali et al.⁽¹⁷²⁾ não demonstrou diferenças nas taxas de incidência de lesões renais entre usuários de EAA e a população geral. Contudo, a nefrocalcinose foi demonstrada em usuários de suplementos vitamínicos de uso veterinário, especificamente a vitamina D. A fisiopatologia dos possíveis distúrbios renais associados ao uso de EAA ainda não está clara. Além disso, o uso concomitante de outras substâncias, como drogas anti-inflamatórias, suplementos proteicos, complementos vitamínicos de uso veterinário, bem como outras drogas estimulantes podem gerar viés de confusão na determinação dos efeitos causados pelos EAA aos rins^(5, 76, 173).

Contudo, parece haver uma relação entre os danos hepáticos e renais. Robles-Diaz et al.⁽¹⁷⁴⁾ apresentaram associação entre valores máximos de bilirrubina e dano colestático a insuficiência renal aguda (IRA), OR 1,26 (IC95% 1,03- 1,52). Nesse sentido, os EAA Alpha alquilados/orais, parecem elevar ainda mais a probabilidade desses distúrbios, sendo associados a icterícia intensa e prolongada⁽¹⁷⁵⁾. A icterícia pode se apresentar de forma grave, com valores ente 40 e 50mg/dL e duração de 2 a 4 meses e induzir a necessidade de realização de hemodiálise, porém, após o procedimento, os valores retornam a normalidade⁽¹⁷⁶⁾.

Os usuários apresentaram diminuição significativa dos homônios LH e FSH, porém, sem diferença para a testosterona. Apesar dos valores de testosterona se apresentarem semelhantes entre os grupos e dentro da normalidade, esse resultado pode ter ocorrido devido a grande variação nos valores encontrados e ao tempo da última utilização dos EAA. Nesse sentido, indivíduos que estão em uso ou finalizaram o uso em um curto período de tempo podem apresentar valores altos ou dentro da normalidade, respectivamente. Esses valores diminuem a medida que o EAA é metabolizado no organismo e isso varia de acordo com a substância utilizada⁽¹⁷⁷⁾. Além disso, os valores abaixo da normalidade de LH e FSH irão manter reduzidos os valores de testosterona endógena a medida que a substância exógena é metabolizada no organismo⁽¹⁴⁾. Os valores extremamente reduzidos desses hormônios no grupo de usuários confirmam que o grupo realmente fazia uso de esteróides anabólicos.

Na tentativa de evitar efeitos colaterais, tais como a ginecomastia, usuários de EAA utilizam comumente substâncias antiestrogênicas. Essas substâncias são utilizadas durante o ciclo de EAA ou no período pós ciclo na tentativa de reduzir os efeitos adversos, porém, essas podem promover alterações metabólicas no perfil lipídico⁽¹³⁷⁾, hepático⁽¹³⁸⁾ e hormonal⁽¹³⁹⁾. Além disso, suplementos alimentares podem conter traços de EAA e com isso aumentar de

forma descontrolada a dose de EAA ingerida pelos usuários⁽⁴⁴⁾. Foi demonstrado em nosso estudo que a maioria dos usuários de EAA fazem uso de algum suplemento alimentar. Apesar de nossos resultados não demonstrarem associação entre o uso de suplementos com as alterações encontradas, o uso concomitante de outras substâncias pode confundir os resultados apresentados.

Em nosso estudo, os voluntários incluídos descreveram em maioria (73,1%) que o principal motivo para usar EAA foi estético. Esses dados corroboram com dados apresentados anteriormente por Sagoe et al⁽¹⁶⁾, que descreveu que um dos principais motivos para uso foi a busca por uma melhoria nos aspectos estéticos.

Oitenta por cento dos voluntários incluídos adquiriram as substâncias no mercado informal, o que pode apresentar um risco para saúde, já que não se sabe ao certo quais substâncias estão presentes na fórmula. O mercado informal é uma das principais fontes para aquisição de EAA dos iniciantes⁽⁷⁵⁾. Apesar de em nosso estudo a maioria dos voluntários (46%) relatar que fez uso sem indicação de terceiros, Sagoe et al⁽¹⁶⁾ descrevem que os treinadores e colegas de equipe são umas das principais fontes de aquisição e influência para o uso. Corroborando com os dados acima, Alharbi et al⁽¹⁷⁸⁾ descreveram que a maioria (24,9%) dos frequentadores de uma academia tiveram conhecimento sobre EAA através de amigos.

O uso de EAA para fins não médicos acarreta outras possíveis complicações, por exemplo, as decorrentes da aplicação intramuscular. A autoaplicação foi descrita por 65% dos participantes, dado que pode ser preocupante do ponto de vista de saúde pública, já que se faz necessário um conhecimento técnico para a aplicação de injeções intramusculares, além da possibilidade do compartilhamento de agulhas. Aplicações de injeções intramusculares sem a técnica adequada pode causar lesões em nervos, músculos e vasos sanguíneos⁽¹⁷⁹⁾.

Apesar do extenso arsenal argumentativo apresentado pela maior parte da sociedade científica e do senso comum, aparentemente baseado em crença, o uso de esteróides anabólicos androgênicos para fins estéticos carece de evidências melhores e de uma discussão mais aprofundada livre de preconceitos. É necessário que essa evolução aconteça para que o possível impacto social do uso dos esteróides anabólicos androgênicos seja amenizado ou que seus benefícios sejam melhor explorados.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

O presente estudo, na tentativa de identificar alterações metabólicas em usuários de EAA, tentou por via de estudo transversal e de revisão sistemática, contribuir para uma reflexão baseada em evidências a respeito da decisão individual a respeito do uso de esteróides anabolizantes por praticantes de treinamento resistido para fins estéticos. Essas abordagens metodológicas foram escolhidas por questões éticas, uma vez que a aprovação de um ensaio clínico seria difícil. Porém, cabe ressaltar que no tipo de estudo observacional não temos total controle sobre as variáveis analisadas, existindo a possibilidade de viés.

Nosso estudo observacional apresenta limitação quanto as alterações durante o uso do EAA. Além disso, existe o efeito de confusão relacionado a estudos transversais, porém, o mesmo foi amenizado por termos avaliado voluntários com características semelhantes, como sexo, idade e nível de condicionamento. Entretanto, nosso objetivo não foi testar conceito, mas sim avaliar a magnitude do efeito no mundo real.

Outra limitação se deu no momento de seleção dos voluntários. Inicialmente imaginávamos que teríamos mais dificuldade em recrutar usuários, porém, a dificuldade se deu em selecionar voluntários que nunca tivessem usado esteróides anabólicos. Esse fato reflete como o uso dessas substâncias está disseminado no ambiente das academias e dos jovens.

Em nossa revisão sistemática, a literatura cinzenta e os registros de ensaios clínicos não foram acessados para realização das buscas. Além disso, os estudos incluídos apresentam risco de viés, o que limita a extrapolação dos resultados encontrados.

Apesar das limitações do presente trabalho, fica evidente a necessidade de que novos ensaios clínicos sejam realizados para que possamos estabelecer o risco e o benefício do uso dessas substâncias, e assim determinar a melhor escolha para os indivíduos que buscam por algum motivo essas substâncias.

8 CONCLUSÕES

8.1 Gerais

As evidências apresentadas por esta Tese não confirmam ser irracional uma decisão individualizada quanto ao uso de anabolizantes para fins estéticos, desde que se utilize um pensamento “clínico-econômico”, confrontando benefício individual e satisfação versus a probabilidade e magnitude de consequências não intencionais.

8.2 Específicas

8.2.1 Artigo observacional

O presente estudo confirma que indivíduos que fazem uso, no mundo real, possuem níveis de HDL – colesterol mais baixos. Entretanto, outros parâmetros metabólicos como perfil lipídico, glicemia e enzimas hepáticas encontram-se dentro da normalidade.

8.2.2 Revisão Sistemática e Metanálise

Concluimos que as evidências correntes não comprovam impacto do uso de EAA, em doses baixas a moderadas, no HDL-c e LDL-c. Da mesma forma, não há evidência de que, nas doses racionais utilizadas em ensaios clínicos, exista o efeito benéfico na hipertrofia.

REFERÊNCIAS

1. Stanford FC, Tauqeer Z, Kyle TK. Media and Its Influence on Obesity. *Curr Obes Rep.* 2018;7(2):186-92.
2. Kilov D, Kilov G. Philosophical determinants of obesity as a disease. *Obes Rev.* 2018;19(1):41-8.
3. Adamson PA, Zavod MB. Changing perceptions of beauty: a surgeon's perspective. *Facial Plast Surg.* 2006;22(3):188-93.
4. RJ M, LM B, J D, DE L-M, P P, SM P, et al. IOC Consensus Statement: Dietary Supplements and the High-Performance Athlete. *British journal of sports medicine.* 2018;52(7).
5. Kersey RD, Elliot DL, Goldberg L, Kanayama G, Leone JE, Pavlovich M, et al. National Athletic Trainers' Association position statement: anabolic-androgenic steroids. *J Athl Train.* 2012;47(5):567-88.
6. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res.* 2016;118(11):1844-55.
7. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):69-84.
8. Ip EJ, Lu DH, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Vo JC, Perry PJ. Psychological and physical impact of anabolic-androgenic steroid dependence. *Pharmacotherapy.* 2012;32(10):910-9.
9. Abrahin OSC, Sousa ECd, Santos AM. Prevalence of the Use of Anabolic Androgenic Steroids in Brazil: A Systematic Review. *Substance Use & Misuse.* 2014;49:1156–62.
10. Teven CM, Grant SB. Plastic Surgery's Contributions to Surgical Ethics. *AMA J Ethics.* 2018;20(4):349-56.
11. 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.* 2010;106(6):893-901.
12. Neri M, Bello S, Bonsignore A, Cantatore S, Riezzo I, Turillazzi E, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(5):430-7.
13. VENANCIO DP, NOBREGA ACLd, TUFIK S, MELLO MTd. Avaliação descritiva sobre o uso de esteroides anabolizantes e seu efeito sobre as variáveis bioquímicas e neuroendócrinas em indivíduos que praticam exercício resistido. *Rev Bras Med Esporte.* 2010;16:191-5.
14. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017.

15. Hoffman JR, Ratamess NA. Medical Issues Associated with Anabolic Steroid Use: Are They Exaggerated? *J Sports Sci Med*. 2006;5(2):182-93.
16. Sagoe D, Andreassen CS, Pallesen S. The aetiology and trajectory of anabolic-androgenic steroid use initiation: a systematic review and synthesis of qualitative research. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014;9:27.
17. Griffiths S, Jacka B, Degenhardt L, Murray SB, Larance B. Physical appearance concerns are uniquely associated with the severity of steroid dependence and depression in anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Rev*. 2018;37(5):664-70.
18. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG, Jr. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Horm Behav*. 2010;58(1):111-21.
19. Joseph JF, Parr MK. Synthetic Androgens as Designer Supplements. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):89-100.
20. Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am*. 1995;272(2):76-81.
21. Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J Urol*. 2001;165(2):371-3.
22. Dotson JL, Brown RT. The history of the development of anabolic-androgenic steroids. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(4):761-9, xi.
23. Muller RK. History of doping and doping control. *Handb Exp Pharmacol*. 2010(195):1-23.
24. Kanayama G, Pope HG, Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;464:4-13.
25. Ruzicka L, Wettstein A. Sexualhormone VII. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv chim Acta*. 1935;18:1264-75.
26. Kopera H. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1985;271:11-8.
27. Wade N. Anabolic Steroids: Doctors Denounce Them, but Athletes Aren't Listening. *Science*. 1972;176(4042):1399-403.
28. Altschule MD, Tillotson KJ. The use of testosterone in the treatment of depressions. *N Engl J Med*. 1948;239(27):1036-8.
29. Guirdham A. Treatment of Mental Disorders with Male Sex Hormone. *Br Med J*. 1940;1(4122):10-2.
30. DAVIDOFF E, GOODSTONE GL. USE OF TESTOSTERONE PROPIONATE IN TREATMENT OF INVOLUTIONAL PSYCHOSIS IN THE MALE. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 2019;48(5):811-7.

31. Kanayama G, Pope HG, Cohane G, Hudson JI. Risk factors for anabolic-androgenic steroid use among weightlifters: a case-control study. *Drug Alcohol Depend.* 2003;71(1):77-86.
32. Crist DM, Stackpole PJ, Peake GT. Effects of androgenic-anabolic steroids on neuromuscular power and body composition. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983;54(2):366-70.
33. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG, Jr. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: a looming public health concern? *Drug Alcohol Depend.* 2008;98(1-2):1-12.
34. Haupt HA, Rovere GD. Anabolic steroids: a review of the literature. *Am J Sports Med.* 1984;12(6):469-84.
35. Leit RA, Gray JJ, Pope HG, Jr. The media's representation of the ideal male body: a cause for muscle dysmorphia? *Int J Eat Disord.* 2002;31(3):334-8.
36. Pope HG, Jr., Olivardia R, Borowiecki JJ, 3rd, Cohane GH. The growing commercial value of the male body: a longitudinal survey of advertising in women's magazines. *Psychother Psychosom.* 2001;70(4):189-92.
37. Corder BW, Dezelsky TL, Toohey JV, Tow PK. An analysis of trends in drug use behavior at five American universities. *J Sch Health.* 1974;44(7):386-9.
38. Buckley WE, Yesalis CE, 3rd, Friedl KE, Anderson WA, Streit AL, Wright JE. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *Jama.* 1988;260(23):3441-5.
39. Handelsman DJ, Gupta L. Prevalence and risk factors for anabolic-androgenic steroid abuse in Australian high school students. *Int J Androl.* 1997;20(3):159-64.
40. Melia P, Pipe A, Greenberg L. The use of anabolic-androgenic steroids by Canadian students. *Clin J Sport Med.* 1996;6(1):9-14.
41. Nilsson S, Baigi A, Marklund B, Fridlund B. The prevalence of the use of androgenic anabolic steroids by adolescents in a county of Sweden. *Eur J Public Health.* 2001;11(2):195-7.
42. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):383-98.
43. Silva L, Moreau L. Uso de esteróides anabólicos androgênicos por praticantes de musculação de grandes academias da cidade de São Paulo. *Rev Bras Cienc Farm.* 2003;39(3):327-33.
44. Rahnema CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology.* 2015;3(2):150-5.

45. MK P, U F, W S. Sports-related Issues and Biochemistry of Natural and Synthetic Anabolic Substances. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(1).
46. Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W, Thevis M. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *Journal of Mass Spectrometry*. 2008;43(7):892-902.
47. Iriart J, Andrade T. Musculação, uso de esteróides anabolizantes e percepção de risco entre jovens fisiculturistas de um bairro popular de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública* [online]. 2002;18:1379-87.
48. Pope HG, Jr., Kanayama G, Hudson JI. Risk factors for illicit anabolic-androgenic steroid use in male weightlifters: a cross-sectional cohort study. *Biol Psychiatry*. 2012;71(3):254-61.
49. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological actions of androgens. *Endocr Rev*. 1987;8(1):1-28.
50. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):502-21.
51. Wilson JD, Griffin JE, George FW, Leshin M. The role of gonadal steroids in sexual differentiation. *Recent Prog Horm Res*. 1981;37:1-39.
52. Evans NA. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *Am J Sports Med*. 2004;32(2):534-42.
53. Al-Sharefi A, Mohammed A, Abdalaziz A, Jayasena CN. Androgens and Anemia: Current Trends and Future Prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10.
54. Cunha T, Cunha N, Moura M, Marcondes F. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. *Rev Bras Cienc Farm* [online]. 2004;40:165-79.
55. Kutscher EC, Lund BC, Perry PJ. Anabolic steroids: a review for the clinician. *Sports Med*. 2002;32(5):285-96.
56. Akl EA, Kahale LA, Agarwal A, Al-Matari N, Ebrahim S, Alexander PE, et al. Impact of missing participant data for dichotomous outcomes on pooled effect estimates in systematic reviews: a protocol for a methodological study. *Syst Rev*. 2014;3:137.
57. Kicman AT, Gower DB. Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(Pt 4):321-56.
58. Wu FC. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem*. 1997;43(7):1289-92.
59. Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, Wang C, Salameh WA. Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels. *Endocr Rev*. 2017;38(3):220-54.
60. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 382017. p. 302-24.

61. Keevil BG, Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190:207-11.
62. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016;230(1):R13-25.
63. Celotti F, Negri Cesi P. Anabolic steroids: a review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;43(5):469-77.
64. Brinkmann AO. Molecular mechanisms of androgen action--a historical perspective. *Methods Mol Biol.* 2011;776:3-24.
65. Fragkaki AG, Angelis YS, Koupparis M, Tsantili-Kakoulidou A, Kokotos G, Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids.* 2009;74(2):172-97.
66. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001;23(9):1355-90.
67. MR G, B D, FM G, A K, JS B. Anabolic Steroid Use: Patterns of Use and Detection of Doping. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2008;38(6).
68. Minto CF, Howe C, Wishart S, Conway AJ, Handelsman DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nandrolone esters in oil vehicle: effects of ester, injection site and injection volume. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281(1):93-102.
69. Singh GK, Turner L, Desai R, Jimenez M, Handelsman DJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of subcutaneous injection of depot nandrolone decanoate using dried blood spots sampling coupled with ultrahigh pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2592-8.
70. Coert A, Geelen J, de Visser J, van der Vies J. The pharmacology and metabolism of testosterone undecanoate (TU), a new orally active androgen. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1975;79(4):789-800.
71. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34(8):513-54.
72. Bahrke MS, Yesalis CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(6):614-20.
73. Z Y, S M. Muscle Building Supplement Use in Australian Adolescent Boys: Relationships With Body Image, Weight Lifting, and Sports Engagement. *BMC pediatrics.* 2020;20(1).
74. Iriart JAB, Chaves JC, Orleans RGd. Culto ao corpo e uso de anabolizantes entre praticantes de musculação. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(4):773-82.

75. D S, J M, A B, MS E, CS A, S P. Polypharmacy Among Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Descriptive Metasynthesis. Substance abuse treatment, prevention, and policy. 2015;10.
76. K S, F N, I E. Multisubstance Use as a Feature of Addiction to Anabolic-Androgenic Steroids. European addiction research. 2009;15(2).
77. M E-B, A K, J M. Elephant in the Room? The Methodological Implications for Public Health Research of Performance-Enhancing Drugs Derived From the Illicit Market. Drug testing and analysis. 2009;1(7).
78. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(2):724-31.
79. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? Endocr Rev. 2012;33(3):314-77.
80. Bolona ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc. 2007;82(1):20-8.
81. Algeffari M, Jayasena CN, MacKeith P, Thapar A, Dhillon WS, Oliver N. Testosterone therapy for sexual dysfunction in men with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabet Med. 2018;35(2):195-202.
82. Frost M, Nielsen TL, Brixen K, Andersen M. Peak muscle mass in young men and sarcopenia in the ageing male. Osteoporos Int. 2015;26(2):749-56.
83. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. Jama. 2017;317(7):717-27.
84. Magnussen LV, Hvid LG, Hermann AP, Hougaard DM, Gram B, Caserotti P, et al. Testosterone therapy preserves muscle strength and power in aging men with type 2 diabetes—a randomized controlled trial. Andrology. 2017;5(5):946-53.
85. Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, Harman SM, Pencina K, Li Z, et al. Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(2):583-93.
86. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM, et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3096-104.
87. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. Eur Urol. 2017;72(6):1000-11.

88. Herndon DN, Capek KD, Ross E, Jay JW, Prasai A, El Ayadi A, et al. Reduced Postburn Hypertrophic Scarring and Improved Physical Recovery with Yearlong Administration of Oxandrolone and Propranolol. *Ann Surg*. 2018;268(3):431-41.
89. Moraes DR, Castiel LD, Ribeiro AP. ["No" for stacked young bodybuilders, "yes" for manthers: the biomedical discourse on anabolic steroids and health]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(6):1131-40.
90. GA R, C J, A A, F A-A, SF A, G A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(1).
91. WP C. Cholesterol and Lipids in the Risk of Coronary Artery Disease--The Framingham Heart Study. *The Canadian journal of cardiology*. 1988;4 Suppl A.
92. P B, AM G, JC L, J M, M S, SM G, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *The New England journal of medicine*. 2007;357(13).
93. MJ C, G A, JC F, J S, C S. Raising High-Density Lipoprotein Cholesterol With Reduction of Cardiovascular Risk: The Role of Nicotinic Acid--A Position Paper Developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Current medical research and opinion*. 2004;20(8).
94. Fraga A, Ladeia A, de Sá C, Tenório M. Efeito Do Exercício Sobre Os Níveis De Hdl-C: Uma Revisão Sistemática De Metanálises. *Rev Bras Med Esporte*. 2017;23(6).
95. GF L, DJ R. New Insights Into the Regulation of HDL Metabolism and Reverse Cholesterol Transport. *Circulation research*. 2005;96(12).
96. FR S, MR DS, RA P, GWPD F, ALC S, TP L, et al. Diminished Cholesterol Efflux Mediated by HDL and Coronary Artery Disease in Young Male Anabolic Androgenic Steroid Users. *Atherosclerosis*. 2019;283.
97. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*. 2004;38(3):253-9.
98. T Y, T I, DJ R. Update on the Role of Endothelial Lipase in High-Density Lipoprotein Metabolism, Reverse Cholesterol Transport, and Atherosclerosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74(11).
99. D A-B, SM H, WR H. The Dyslipoproteinemia of Anabolic Steroid Therapy: Increase in Hepatic Triglyceride Lipase Precedes the Decrease in High Density lipoprotein2 Cholesterol. *Metabolism: clinical and experimental*. 1987;36(10).
100. MA K, A B, D B, SP S, PD T. Androgens Reduce HDL2-cholesterol and Increase Hepatic Triglyceride Lipase Activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 1985;17(4).

101. W A, UJ T. Role of Hepatic Lipase and Endothelial Lipase in High-Density Lipoprotein-Mediated Reverse Cholesterol Transport. *Current atherosclerosis reports*. 2011;13(3).
102. J K, K M, K N, H M. Hepatic Lipase: A Comprehensive View of Its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2015;22(10).
103. RA M, GS F, PC K, NJ H. Acute Myocardial Infarction in a 22-year-old World Class Weight Lifter Using Anabolic Steroids. *The American journal of cardiology*. 1988;62(1).
104. V F, I R, F C, E S, M L, G B, et al. Sudden Cardiac Death During Anabolic Steroid Abuse: Morphologic and Toxicologic Findings in Two Fatal Cases of Bodybuilders. *International journal of legal medicine*. 2007;121(1).
105. PJ A, TF I, A J, G S, A D, R W, et al. Ventricular Structure, Function, and Focal Fibrosis in Anabolic Steroid Users: A CMR Study. *European journal of applied physiology*. 2014;114(5).
106. King DS, Sharp RL, Vukovich MD, Brown GA, Reifenrath TA, Uhl NL, et al. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;281(21):2020-8.
107. Granados J, Gillum TL, Christmas KM, Kuennen MR. Prohormone supplement 3beta-hydroxy-5alpha-androst-1-en-17-one enhances resistance training gains but impairs user health. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116(5):560-9.
108. Broeder CE, Quindry J, Brittingham K, Pantan L, Thomson J, Appakondur S, et al. The Andro Project: physiological and hormonal influences of androstenedione supplementation in men 35 to 65 years old participating in a high-intensity resistance training program. *Arch Intern Med*. 2000;160(20):3093-104.
109. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*. 1996;335(1):1-7.
110. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med*. 1991;12(4):413-8.
111. Garevik N, Rane A, Bjorkhem-Bergman L, Ekstrom L. Effects of different doses of testosterone on gonadotropins, 25-hydroxyvitamin D3, and blood lipids in healthy men. *Subst Abuse Rehabil*. 2014;5:121-7.
112. L R. Energy Metabolism in the Liver. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(1).
113. Reis PRdM, Mesquita MMd, Dias-Penna KGB, Castro FdS, Balestra FA. Avaliação da determinação do tempo de protrombina em amostras de sangue colhidas por duas diferentes técnicas. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(4).
114. HG P, RI W, A R, F N, L B, S B. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine reviews*. 2014;35(3).

115. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, Mortali C, Minutillo A, Pichini S, et al. Hepatotoxicity Associated With Illicit Use of Anabolic Androgenic Steroids in Doping. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(1 Suppl).
116. DG L, DJ C. Nutritional supplements and ergogenic AIDS. *Primary care*. 2013;40(2).
117. 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*. 1990;39(2):203-8.
118. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, Da Silveira AD, Padilha MC, De Aquino Neto FR, et al. Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(2):195-201.
119. Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, Lima TP, et al. Diminished Cholesterol Efflux Mediated by HDL and Coronary Artery Disease in Young Male Anabolic Androgenic Steroid Users. *Atherosclerosis*. 2019;283.
120. LI C, CG H, GG R. Lipoprotein (a) and cholesterol in body builders using anabolic androgenic steroids. *Medicine and science in sports and exercise*. 1996;28(2).
121. Frohlich J, Kullmer T, Urhausen A, Bergmann R, Kindermann W. Lipid profile of body builders with and without self-administration of anabolic steroids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989;59(1-2):98-103.
122. JW L, PN D, JA V, PL J, AJ H, A vtL, et al. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *International journal of sports medicine*. 1988;9(1).
123. McKillop G, Ballantyne D. Lipoprotein analysis in bodybuilders. *International Journal of Cardiology*. 1987;17(3):281-6.
124. Peterson GE, Fahey TD. HDL-C in Five Elite Athletes Using Anabolic-Androgenic Steroids. *The Physician and Sportsmedicine*. 1984;12(6):120-30.
125. Cohen JC, Faber WM, Benade AJS, Noakes TD. Altered Serum Lipoprotein Profiles in Male and Female Power Lifters Ingesting Anabolic Steroids. *The Physician and Sportsmedicine*. 1986;14(6):131-6.
126. Costill DL, Pearson DR, Fink WJ. Anabolic Steroid Use Among Athletes: Changes in HDL-C Levels. *The Physician and Sportsmedicine*. 1984;12(6):112-7.
127. BF H, DR S, JM H, AC G, SM O, JO H, et al. High-density-lipoprotein cholesterol in bodybuilders v powerlifters. Negative effects of androgen use. *JAMA*. 1984;252(4).
128. R S, MC R, L M, C M, A M, S P, et al. Hepatotoxicity Associated With Illicit Use of Anabolic Androgenic Steroids in Doping. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(1 Suppl).
129. E T, M E-M, A M, A E-A, O S, A A. Physiological and Biochemical Changes After Boldenone Injection in Adult Rabbits. *Toxicology and industrial health*. 2016;32(1).

130. Pope 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*. 2014;35(3).
131. C M, A D, M S, C S. Adverse Effects of Anabolic Steroids in Athletes. A Constant Threat. *Toxicology letters*. 2005;158(3).
132. A B, D T. Side Effects of Anabolic Androgenic Steroids: Pathological Findings and Structure-Activity Relationships. *Handbook of experimental pharmacology*. 2010(195).
133. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int*. 2011;108(11):1860-5.
134. GR D, M S, RF W. Androgens and Male Fertility. *World journal of urology*. 2003;21(5).
135. Kanayama G, Hudson JI, DeLuca J, Isaacs S, Baggish A, Weiner R, et al. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an under-recognized problem. *Addiction*. 2015;110(5):823-31.
136. RS T, D V. Use of Clomiphene Citrate to Reverse Premature Andropause Secondary to Steroid Abuse. *Fertility and sterility*. 2003;79(1).
137. A W, Y O, T S, Y O, T F. Size and Oxidative Susceptibility of Low-Density Lipoprotein Particles in Breast Cancer Patients With Tamoxifen-Induced Fatty Liver. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(8).
138. L L, B W, N W, T F, LE R, K C, et al. Tamoxifen and Megestrol Acetate for Postmenopausal Breast Cancer: Diverging Effects on Liver Proteins, Androgens, and Glucocorticoids. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2004;21(4).
139. DJ H. Indirect Androgen Doping by Oestrogen Blockade in Sports. *British journal of pharmacology*. 2008;154(3).
140. EF D, GB SJ, AL Q, LM R, SQ S, DM B, et al. Acute Kidney Injury Due to Anabolic Steroid and Vitamin Supplement Abuse: Report of Two Cases and a Literature Review. *International urology and nephrology*. 2009;41(3).
141. LC H, GS M, AB F, JA S, MB S, C K, et al. Development of Focal Segmental Glomerulosclerosis After Anabolic Steroid Abuse. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(1).
142. SLA PF, PEAC G, GA F, LLL L, GBD SJ, GC M, et al. Kidney Disease Associated With Androgenic-Anabolic Steroids and Vitamin Supplements Abuse: Be Aware! *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2020;40(1).
143. E T, G P, M DP, M N, I R, V F. Side Effects of AAS Abuse: An Overview. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2011;11(5).
144. E S, JE M, N G, M E, JJ S, A R, et al. Dose-dependent Testosterone Sensitivity of the Steroidal Passport and GC-C-IRMS Analysis in Relation to the UGT2B17 Deletion Polymorphism. *Drug testing and analysis*. 2015;7(11-12).

145. E N, E V. Doping With Anabolic Androgenic Steroids (AAS): Adverse Effects on Non-Reproductive Organs and Functions. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2015;16(3).
146. WF P, LC H, D T-B, M R, JL N. Nephrotoxic Effects of Common and Emerging Drugs of Abuse. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(11).
147. RL L, E C, G M, MA P. Bile Acid Nephropathy in a Bodybuilder Abusing an Anabolic Androgenic Steroid. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(3).
148. P D, E C, H P. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017;136(4).
149. H S, M G. Creatinine Clearance.
150. D D-D, I K, H K. The Potential Effects of Anabolic-Androgenic Steroids and Growth Hormone as Commonly Used Sport Supplements on the Kidney: A Systematic Review. *BMC nephrology*. 2019;20(1).
151. KL J, PL P, GK S, P G, J D, T S. Effects of Resistance Exercise Training and Nandrolone Decanoate on Body Composition and Muscle Function Among Patients Who Receive Hemodialysis: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(8).
152. Y I, K N, Y K, Y L, N M, S H, et al. Efficacy of Testosterone Treatment in Hemodialysis Patients as Assessed by Aging Males' Symptoms Scores: A Pilot Study. *American journal of men's health*. 2018;12(5).
153. Q Y, M A, XS X, T W. Androgens for the Anaemia of Chronic Kidney Disease in Adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10).
154. E K. Anabolic-androgenic Steroids: A Bad Tenor for Cardiovascular Orchestra (Myocardial Infarction With Intracoronary Thrombus Induced by Anabolic Steroids). *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2005;5(2).
155. C L, R H, P R, I B. Classification and prevalence of spin in abstracts of non-randomized studies evaluating an intervention. *BMC medical research methodology*. 2015;15.
156. Frati P, Busardò FP, Cipolloni L, Dominicis ED, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):146-59.
157. Bellini E, Grieco MP, Rapisio E. A journey through liposuction and liposculpture: Review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;24:53-60.
158. Chow I, Alghoul MS, Khavanin N, Hanwright PJ, Mayer KE, Hume KM, et al. Is There a Safe Lipoaspirate Volume? A Risk Assessment Model of Liposuction Volume as a Function of Body Mass Index. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(3):474-83.

159. Wang FG, Yu ZP, Yan WM, Yan M, Song MM. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic mini-gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e8924.
160. Cordeiro PG, McGuire P, Murphy DK. Natrelle 410 Extra-Full Projection Silicone Breast Implants: 2-Year Results from Two Prospective Studies. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(4):638-46.
161. Tilburt JC. Evidence-based medicine beyond the bedside: keeping an eye on context. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):721-5.
162. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019;36(11):981-9.
163. Feig JE, Hewing B, Smith JD, Hazen SL, Fisher EA. High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res*. 2014;114(1):205-13.
164. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.
165. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1933-42.
166. Dunn M, Mazanov J, Sitharthan G. Predicting future anabolic-androgenic steroid use intentions with current substance use: findings from an internet-based survey. *Clin J Sport Med*. 2009;19(3):222-7.
167. Harrar H, Myers S, Ghanem AM. Art or Science? An Evidence-Based Approach to Human Facial Beauty a Quantitative Analysis Towards an Informed Clinical Aesthetic Practice. *Aesthetic Plast Surg*. 2018;42(1):137-46.
168. Schwingel PA, Cotrim HP, Santos CR, Jr., Santos AO, Andrade AR, Carruego MV, et al. Recreational Anabolic-Androgenic Steroid Use Associated With Liver Injuries Among Brazilian Young Men. *Subst Use Misuse*. 2015;50(11):1490-8.
169. Dickerman RD, Pertusi RM, Zachariah NY, Dufour DR, McConathy WJ. Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: is it overstated? *Clin J Sport Med*. 1999;9(1):34-9.
170. Kunutsor SK, Apekey TA, Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):7-17.
171. Vroon DH, Israili Z. *Aminotransferases*. Butterworths; 1990.
172. Ali AA, Almukhtar SE, Sharif DA, Saleem ZSM, Muhealdeen DN, Hughson MD. Effects of bodybuilding supplements on the kidney: A population-based incidence study of biopsy pathology and clinical characteristics among middle eastern men. *BMC Nephrol*. 2020;21.

173. AB P, NA E. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006;38(4).
174. M R-D, A G-J, I M-C, C S, M G-C, B G-M, et al. Distinct Phenotype of Hepatotoxicity Associated With Illicit Use of Anabolic Androgenic Steroids. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(1).
175. VJ N, I K, E B, LB S, J S, JH H. Liver Injury From Herbal and Dietary Supplements. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;65(1).
176. PV K, ZZ F, SC G. Prolonged Intrahepatic Cholestasis and Renal Failure Secondary to Anabolic Androgenic Steroid-Enriched Dietary Supplements. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(7).
177. Van Eenoo P, Delbeke FT. Metabolism and excretion of anabolic steroids in doping control—New steroids and new insights. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2006;101(4):161-78.
178. Alharbi FF, Gamaledin I, Alharbi SF, Almodayfer O, Allohidan F, Alghobain M, et al. Knowledge, attitudes and use of anabolic-androgenic steroids among male gym users: A community based survey in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Pharm J*. 2019;27(2):254-63.
179. Kumar A, Garozzo D, Shukla DP. Indiscriminate use of intramuscular injections: An unforeseen public health hazard. *Neurol India*. 2019;67(Supplement):S92-s3.

APÊNDICES

Apêndice A. Termo de consentimento livre e esclarecido

Pesquisador Responsável: Luís Cláudio L. Correia Endereço: Av. Dom João VI, nº 275, Brotas CEP: 40290-000 – Salvador – BA

Fone: (71) 99971-1032

E-mail: luisclcorreia@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS: TENORES RUINS PARA A ORQUESTRA CARDIOVASCULAR OU EXAGERO MÉDICO?”. Neste estudo pretendemos testar a hipótese de que esteróides anabólicos androgênicos promovem alterações cardiovasculares e metabólicas potencialmente deletérias.

O motivo que nos leva a estudar este assunto é que o uso de esteroides anabólicos vem crescendo a cada ano e nem todos concordam com os efeitos negativos dessas substâncias nas funções cardiovasculares e metabólicas. Ainda assim, é comum entre os esportistas e praticantes de musculação a utilização de esteroides anabólicos para fins estéticos e competitivos, sendo necessários estudos para que sua utilização e prescrição possuam base científica.

Para este estudo faremos os procedimentos listados a seguir:

1. O estudo será composto de 2 visitas: Uma para a realização de um exame medico/físico e Teste de esforço e outra para Ecocardiografia e exames laboratoriais (sangue e urina).
2. Durante o exame medico/físico serão realizadas perguntas sobre o estado de saúde, uso de medicamentos, drogas, esteróides, padrão alimentar e a um protocolo de medidas (estatura, massa corporal total e dobras cutâneas).

Esta pesquisa envolve riscos de lesões musculares, articulares e ósseas, além de desconforto durante os testes e dor muscular entre 24 e 48 horas após. Além disso, existe o risco de constrangimento durante a aplicação dos questionários, bem como risco de desconforto na realização dos exames laboratoriais. Para tentar diminuir os possíveis riscos serão utilizados os protocolos adequados para cada procedimento, bem como serão utilizados consultórios médicos individuais para os atendimentos. A realização desta pesquisa irá beneficiar toda população que faz uso de esteroides anabólicos. Toda intercorrência será encaminhada ao setor de pronto atendimento mais próximo e seus custos serão reembolsados pela equipe responsável pela pesquisa. Em caso de necessidade de atendimento de urgência/emergência, os participantes serão encaminhados pelo Sistema de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU) para o hospital mais próximo.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer ponto que desejar e estará livre para participar ou não. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não levará a qualquer dano ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua autorização.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e a outra será fornecida a você.

Caso haja danos decorrentes dos riscos previstos, despesas com alimentação e/ou transporte o pesquisador assumirá a responsabilidade por eles.

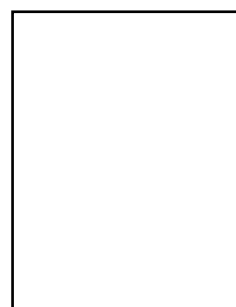
Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS: TENORES RUINS PARA A ORQUESTRA CARDIOVASCULAR OU EXAGERO MÉDICO?”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Salvador, _____ de _____ de 20____.

Nome Participante: _____

Assinatura: _____



Impressão digital

Nome pesquisador/Avaliador: _____

Assinatura: _____

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

Comitê de Ética em Pesquisa Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências. Avenida Dom João VI, nº 275 – Brotas. CEP: 40.290-000 Salvador – BA Tel. 71 3276-8225

Apêndice B. Ficha de avaliação**FICHA DE AVALIAÇÃO****Sujeito:****Data da Avaliação:**

Endereço: _____

Telefones: _____

Sexo: _____ Nascimento: Idade: _____

Clínico/saúde pessoal

IS:

Cabeça e pescoço:

AR:

ACV:

ABD:

NEURO:

Antecedentes Pessoais

Doenças:

Medicamentos:

Alergias:

Cirurgias:

Internamentos:

Hemotransfusões:

Acantose Nigricans (Inguinal, axilar e cervical):

Hábitos de Vida

Fumo:

Álcool:

Outras Drogas:

Atividade Física

Exercício:

Lazer:

Laboral:

Domésticas:

Deslocamento:

Exame Físico:

FC Repouso: bpm PA repouso: mmHg
mmHg

Cabeça e Pescoço:

AR:

ACV:.

ABD:

EXT:

Antropometria

MCT___ Estatura:_____ CC:

_____ CQ:___

DCEitoral:_____ DCAbdominal:_____ DCCoxa:_____

DCTríceps:_____ DCSuprailíaca:_____

Perímetro Femur: Punho: Umero:

% Gordura dobras 18,8 %

Massa de Gordura 13,5 k

Massa Muscular 31 kg

Massa Óssea 9,9 kg

Massa Residual 17,4 kg

Bioimpedância: ___% gord

Limiares Ventilatórios

FC Repouso:_____

FC Limiar1:_____ Velocidade Limiar 1:_____

FC Limiar 2:_____ Velocidade Limiar 2:_____

Droga	Quantidade/ aplicação (ml ou mg)	Aplicação por semana	Procedênci a	Aplicaçã o	Quem indicou	Motiv o do uso	TPC	Tempo da ultima aplicação	Suplementação	Alimentação	Tempo de uso

ANEXOS

Anexo A. Parecer CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS: TENORES RUINS PARA A ORQUESTRA CARDIOVASCULAR OU EXAGERO MÉDICO?
Um estudo das repercussões cardiovasculares e metabólicas dos esteróides anabólicos androgênicos em praticantes de musculação

Pesquisador: Luís C. L. Correia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61147716.4.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.945.993

Apresentação do Projeto:

Em suma, o pesquisador apresenta a pesquisa. Vejamos:

O uso de esteroides anabólicos androgênicos para aumento do desempenho e aplicado a estética não só é controverso por questões éticas, como também pela ausência de evidências claras à respeito de seus efeitos deletérios. Este estudo tem por objetivo testar a hipótese de que esteróides anabólicos androgênicos promovem alterações cardiovasculares e metabólicas potencialmente deletérias. Trata-se de um estudo transversal analítico. A amostra será composta por 200 sujeitos, divididos por 4 grupos de 50 indivíduos que se enquadrem em: 1) Fisiculturistas usuários, 2)

Fisiculturistas não usuários, 3) Fisiculturista recreacional usuário, 3) Fisiculturista recreacional não usuário.

Em um número de visitas conveniente

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.290-000
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.945.993

para conclusão da coleta de informações, os sujeitos de ambos grupos submeter-se-ão ao preenchimento de formulário de anamnese sobre sua história de saúde, treinamento físico e uso de EAA (nome das drogas, dosagem e informações sobre os ciclos), exame físico, coleta de dados antropométricos, coleta de amostras de sangue e urina, ecocardiografia, ultrassom vascular e ergoespirometria. Todas as avaliações ocorrerão nas dependências do setor de Cardiologia do ADAB (Ambulatório Docente de Assistência da Bahiana) e laboratório conveniado.

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador aponta os seguintes objetivos da pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Testar a hipótese de que esteróides anabólicos androgênicos promovem alterações cardiovasculares e metabólicas potencialmente deletérias.

Objetivos Secundários:

2. Avaliar se há dose-resposta (frequência e número de ciclos, tipo de esteróide) para apresentação ou surgimento de prejuízos cardiovasculares ou metabólicos;

3. Testar se há interação entre a prática de fisiculturismo (atleta x não atleta) e uso de esteróide anabolizante sobre as variáveis cardiovasculares e metabólicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador responsável informa os riscos previstos e os benefícios diretos.

Riscos :

Riscos associados com a coleta de sangue, tais como: dor, hematoma, ou outro desconforto no local da coleta. Pode ocorrer desmaio ou infecções no local de punção. Existe risco de lesão osteomioarticular durante o teste de esforço e desconforto durante a realização do ecocardiograma devido ao posicionamento do corpo. Ainda nesse sentido, existe o risco de desconforto ou constrangimento ao responder o questionário sobre os hábitos de

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.945.993

vida. Para evitar os possíveis riscos, todo procedimento será explicado ao participante e só após o seu entendimento o procedimento será executado. Todos os membros do grupo de pesquisa serão treinados para realizar os procedimentos. Além disso, serão utilizados os protocolos adequados para cada procedimento, bem como serão utilizados consultórios médicos individuais para os atendimentos. Na tentativa de evitar possíveis constrangimentos, os participantes serão avaliados apenas pelos pesquisadores ou membros do corpo técnico.

Benefícios:

A identificação dos possíveis efeitos deletérios no sistema cardiovascular e metabólico do uso de Esteroides anabólicos androgênicos pode beneficiar e precaver futuros usuários. Caso identificado necessidade de acompanhamento médico o sujeito será orientado para buscar atendimento específico e apropriado junto ao sistema único de saúde ou indicado para serviço privado, nos casos que possuem convênio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os sujeitos serão recrutados pessoalmente a partir dos contatos dos pesquisadores e indicados por professores de educação física e fisiculturistas já conhecidos dos pesquisadores.

Os critérios de inclusão serão: adultos, praticantes de musculação de nível avançado (indivíduos com mínimo de 1 ano de treinamento contra resistência e que tenham aumentado significativamente o condicionamento muscular – ACSM, 2002), ambos sexos. A amostra será composta por 200 sujeitos, divididos por 4 grupos de 50 indivíduos que se enquadrem em: 1) Fisiculturistas usuários, 2) Fisiculturistas não usuários, 3) Fisiculturista recreacional usuário, 4) Fisiculturista recreacional não usuário. Por fisiculturista recreacional é entendido aqui como o sujeito praticante de musculação com nível avançado,

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.290-000
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.945.993

porém não competidor. Somente serão incluídos no grupo de não usuários de EEA os sujeitos que tiverem história e teste urinário negativos para EAA no screening inicial. Serão consideradas para o emparelhamento as características gênero, tempo/nível de treinamento, massa ou composição corporal. Para cumprir os objetivos secundários serão compostos subgrupos a partir de: tipo de EAA, sexo, dose ou número de ciclos. PROTOCOLO DO ESTUDO Em duas visitas para conclusão da coleta de informações, os sujeitos de ambos grupos submeter-se-ão ao preenchimento de formulário de anamnese sobre sua história de saúde, treinamento físico e uso de EAA (nome das drogas, dosagem e informações sobre os ciclos), exame físico, coleta de dados antropométricos, coleta de amostras de sangue e urina, ecocardiografia, ultrassom vascular e ergoespirometria. Na avaliação antropométrica serão medidos a estatura, massa corporal total, dobras cutâneas (peitoral, abdominal, coxa, bíceps, tríceps, subescapular, panturrilha, supraespinhal, suprailíaca), perímetros (braço contraído, braço relaxado, antebraço relaxado, coxa medial e perna) diâmetros ósseos (úmero e fêmur).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador responsável sanou as pendências listadas no parecer consubstanciado, referente aos seguintes itens :

1.0 Riscos :

Aponta os riscos e como serão prevenidos e quando não ocorrer como serão tratados.

Benefícios Direto:

Informa os benefícios diretos relacionados a identificação dos efeitos deletérios ao sistema cardiovascular advindos do uso da droga, e o encaminhamento para assistência se necessário.

2.0 Cronograma :

Contemplam todas as etapas da pesquisa, inclusive o planejamento para entrega dos resultados dos exames para os participantes do estudo e a entrega do relatório parcial ao CEP.

A carta de anuência apresentada informa que a pesquisa só será iniciada após aprovação do Comitê de Ética.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.945.993

3.0 Orçamento:

3.1. Inclusão dos equipamentos e exames contemplados na pesquisa.

O pesquisador responsável informa que este projeto irá utilizar equipamentos já adquiridos pela EBMSP em projetos anteriores e terá a colaboração de médicos, profissionais de Educação Física, psicólogos e estudantes membros do grupo de pesquisa para realização da coleta de dados.

Além disso, parte dos exames laboratoriais será realizada em laboratório particular com verba disponível de projeto anterior do pesquisador/orientador responsável no valor de R\$5.500,00. Os demais exames serão realizados à medida que obtivermos recurso disponível de financiamento de instituições de amparo à pesquisa. Em caso de dificuldades na obtenção de financiamento, os exames referentes aos desfechos principais do estudo serão realizados com recursos próprios dos pesquisadores.

Os testes ergométricos e exames de ecocardiografia serão realizados gratuitamente por cardiologista membro do grupo. Além disso, um professor de Educação Física membro do grupo irá auxiliar durante a realização dos exames ergométricos.

3.2 Inclusão do transporte para os participantes

Foi contemplado no orçamento o valor necessário para deslocamento. Não foi previsto a necessidade de custeio de alimentação para os voluntários, porém, foi acrescentado um valor extra caso haja necessidade.

4.0 Esclarecimento da ausência da carta de anuência das academias

Esclarecemos que os sujeitos não têm qualquer tipo de vínculo com academias de Salvador e que o recrutamento de sujeitos não envolverá de qualquer forma estas instituições. Os sujeitos serão recrutados pessoalmente a partir dos contatos dos pesquisadores e indicados por professores de educação física e fisiculturistas já conhecidos dos pesquisadores.

5.0 Considerações referente ao TCLE

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.945.993

O pesquisador responsável atendeu as pendências, o TCLE em consonância com a Resolução 466/12-CNS.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise dos aspectos bioéticos o protocolo de pesquisa foi considerado aprovado de acordo com a Resolução 466/12-CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou

a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.945.993

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_777824.pdf	14/12/2016 01:20:44		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Respostadependencia.docx	14/12/2016 01:20:03	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	14/12/2016 01:17:36	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EAA_2016_correcoes_CEP.docx	14/12/2016 01:16:21	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclecorrigido.docx	14/12/2016 01:07:29	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/10/2016 22:42:00	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EAA_2016.docx	18/10/2016 22:41:15	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	18/10/2016 22:28:49	Mário César Carvalho Tenório	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	18/10/2016 22:23:26	Mário César Carvalho Tenório	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 02 de Março de 2017

Assinado por:
CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS
 (Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.290-000
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br

Anexo B. Resgirto PROSPERO

29/11/2020

PROSPERO email history

PROSPERO**International prospective register of systematic reviews**[← Back](#)

Dear Professor Carvalho Tenório,

Thank you for submitting details of your systematic review "Effects of androgenic anabolic steroids on the lipid profile of resistance training practitioners - systematic review with meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published within the next hour.

Your registration number is: CRD42018086525

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

29/11/2020

PROSPERO email history

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Anexo C. Comprovante de aceite da revisão sistemática.

29/11/2020

Email – Mário César Carvalho Tenório – Outlook

International Journal of Cardiovascular Sciences - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito IJCS-2020-0107.R3

Claudio Mesquita <onbehalf@manuscriptcentral.com>

Dom, 08/11/2020 18:37

Para: mariocesartenorio@hotmail.com <mariocesartenorio@hotmail.com>

Dear Prof. TENORIO:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Effects of low to moderate doses of anabolic steroids on the lipid profile and hypertrophy of resistance training practitioners: a systematic review with meta-analysis." in its current form for publication in the International Journal of Cardiovascular Sciences. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the International Journal of Cardiovascular Sciences, we look forward to your continued contributions to the Journal.

We request that you send the following forms, filled out and signed to revistaijcs@cardiol.br, informing the Manuscript ID in the subject:

Transfer of Author's Copyright: <https://bit.ly/2sgDhVz>

Statement of Potential Conflict of Interest: <https://bit.ly/2xoQWih>

Author Contribution: <https://bit.ly/2seXivw>

Statement of Informed Consent and Statement of Human and Animal Rights: <https://bit.ly/2sgHIFb>

In addition, in order to publish your article on social media, we request the recording of a 3 to 5 min video about the article. If using the cell phone, record in horizontal format. Also inform the profiles (links) of the manuscript authors on social media so that they can be marked in the posts.

Increasing the visibility of your article:

After your article is published, you can contribute to its visibility, increasing the possibilities of citations, sharing it on social media that have a greater presence of scientists and health professionals. If you don't have a LinkedIn profile, create your profile at: [linkedin.com](https://www.linkedin.com). Add a photo and your resume and insert your publication with a link obtained from the SCIELO or IJCS website.

Another social media with a large presence of researchers is Twitter. If you don't have a profile, sign up at: twitter.com. Follow other researchers, as this will increase the number of people who will follow you, increasing the visibility of your publications. Post regular content, for example, links to your important articles, events and conferences related to your area. Respond, whenever possible, quickly to messages and comments.

Sincerely,

Prof. Claudio Mesquita

Editor-in-Chief

International Journal of Cardiovascular Sciences

Anexo D. Comprovante de submissão do estudo observacional.

19/02/2021

Email – Mário César Carvalho Tenório – Outlook

JSCR Submission Confirmation for EFFECTS OF THE USE OF ANDROGENIC ANABOLIC STEROIDS ON THE METABOLISM OF RESISTANT TRAINING PRACTITIONERS

Journal of Strength and Conditioning Research <em@editorialmanager.com>

Sex, 12/02/2021 12:58

Para: MARIO CESAR CARVALHO TENORIO <mariocesartenorio@hotmail.com>

Feb 12, 2021

Dear Mr TENORIO,

We have received your new manuscript entitled "EFFECTS OF THE USE OF ANDROGENIC ANABOLIC STEROIDS ON THE METABOLISM OF RESISTANT TRAINING PRACTITIONERS".

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

Additionally, you may view the Additional Information questions to obtain the copyright information by clicking here: [Additional Information](#)

1. MARIO CESAR CARVALHO TENORIO, Msc

Question: RETAINED RIGHTS: Except for copyright, other proprietary rights related to the Work (e.g., patent or other rights to any process or procedure) shall be retained by the author. To reproduce any text, figures, tables, or illustrations from this Work in future works of their own, the author must obtain written permission from Wolters Kluwer Health, Inc. ("WKH").

ORIGINALITY: Each author warrants that his or her submission to the Work is original, does not infringe upon, violate, or misappropriate any copyright or other intellectual property rights, or any other proprietary right, contract or other right or interest of any third party, and that he or she has full power to enter into this agreement. Neither this Work nor a similar work has been published nor shall be submitted for publication elsewhere while under consideration by this Publication.

AUTHORSHIP RESPONSIBILITY: Each author warrants that he or she has participated sufficiently in the intellectual content, the analysis of data, if applicable, and the writing of the Work to take public responsibility for it. Each has reviewed the final version of the Work, believes it represents valid work, and approves it for publication. Moreover, should the editors of the Publication request the data upon which the work is based, they shall produce it.

PREPRINTS: Upon acceptance of the article for publication, each author warrants that he/she will promptly remove any prior versions of this Work (normally a preprint) that may have been posted to an electronic server.

