

Abuso de Esteróides Anabolizantes e seu Impacto sobre a Função Tireóidea

RESUMO

A utilização de esteróides anabolizantes por indivíduos que desejam aumentar sua performance física, ou simplesmente para fins estéticos, tem atingido índices alarmantes nas últimas três décadas. Além dos efeitos desejados, uma infinidade de efeitos colaterais já foi bem descrita na literatura, como vários tipos de câncer, ginecomastia, peliosis hepatis, insuficiência renal, virilização, dentre outros. Sobre a função tireóidea, o efeito mais pronunciado em seres humanos é a diminuição da TBG, com conseqüente diminuição sérica de T3 e T4 totais, dependendo, porém, da susceptibilidade da molécula à aromatização e conseqüente transformação em estrógeno. Em ratos, o tratamento com esteróides anabolizantes altera a metabolização periférica dos hormônios tireóideos e também parece causar importante efeito proliferativo sobre as células tireóideas. Assim, o presente artigo visa rever os dados publicados acerca dos efeitos de doses suprafisiológicas de esteróides anabolizantes sobre a função tireóidea, reforçando o perigo que a utilização indiscriminada dessas drogas pode causar à saúde. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51/9:1417-1424**)

Descritores: Esteróides anabolizantes; Tireóide; Hormônios tireóideos; Enzima iodotironina desiodase

ABSTRACT

Abuse of Anabolic Steroids and Its Impact on Thyroid Function.

The use of anabolic steroids to increase physical performance and for aesthetic ends has reached alarming indices in the last three decades. Besides the desired actions, several collateral effects have been described in the literature, such as the development of some types of cancer, ginecomasty, peliosis hepatis, renal insufficiency, virilization, amongst others. The most prominent effect on human thyroid function is the reduction of thyroxine binding globulin (TBG), with consequent reductions of total serum T₃ and T₄, depending however on the susceptibility of the drug to aromatization and subsequent transformation into estrogen. In rats, anabolic steroids also act in the peripheral metabolism of thyroid hormones and seem to exert an important proliferative effect on thyroid cells. Thus, the aim of the present paper is to review data on the effect of supraphysiological doses of anabolic steroids on thyroid function, showing the danger that indiscriminate use of these drugs can cause to health. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/9:1417-1424**)

Keywords: Anabolic steroids; Thyroid; Thyroid hormones; Iodothyronine deiodinase

revisão

RODRIGO S. FORTUNATO
DORIS ROSENTHAL
DENISE P. DE CARVALHO

Laboratório de Fisiologia
Endócrina, Instituto de Biofísica
Carlos Chagas Filho,
Universidade Federal do
Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 08/02/07
Aceito em 03/10/07

ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

A MAIORIA DOS HORMÔNIOS ESTERÓIDES é produzida pelo córtex da glândula supra-renal e pelas gônadas (ovário e testículo). Os esteróides anabólico-androgênicos (EAA) referem-se aos hormônios esteróides da classe dos hormônios sexuais masculinos; dentre eles, podemos destacar a testosterona e seus derivados, que são promotores e mantenedores das características sexuais associadas ao sexo masculino e do status anabólico dos tecidos somáticos (1).

Os esteróides anabolizantes foram descritos primeiramente por um fisiologista francês em 1889, que descreveu aumento de força e energia mental após a injeção de extrato de testículos de cachorros e porcos (2). Foram atribuídos à testosterona os efeitos designados como androgênicos e/ou anabólicos, nos respectivos tecidos-alvo. Os efeitos androgênicos são responsáveis pelo desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e das características sexuais secundárias, assim como pela manutenção da função reprodutiva. Os efeitos anabólicos se referem ao estímulo da fixação do nitrogênio, causando um balanço nitrogenado positivo, por aumentar a síntese protéica em diversos tecidos. Vários compostos derivados da testosterona têm sido elaborados para o prolongamento da atividade biológica da molécula, diminuição do potencial androgênico e aumento dos efeitos anabólicos. Embora a dissociação completa dos efeitos androgênicos e anabólicos não tenha sido conseguida, alguns esteróides anabólicos mostraram significativo aumento da atividade anabólica, com redução da androgenicidade. Devido a isso, alguns autores denominam esteróides anabolizantes os derivados sintéticos da testosterona que possuem atividade anabólica superior à atividade androgênica (1,3,4). Além da atividade anabólica, essas drogas também exercem efeitos anti-catabólicos, principalmente através da diminuição da degradação protéica e inibição da reabsorção óssea (3).

A molécula de testosterona sozinha não é eficiente quando injetada ou tomada oralmente, pois é muito susceptível a metabolização (ou inativação) relativamente rápida pelo fígado. Conseqüentemente, a estrutura química da testosterona teve que ser modificada para contornar esse problema. Mais comumente, a molécula de testosterona é alquilada na posição 17 α para formar esteróides anabólicos orais (retardando o catabolismo hepático da molécula), e esterificada na posição 17 β para formar esteróides anabólicos, injetáveis, mais lipofílicos que a testosterona. O derivado 17 β é suspenso em óleo, o que permite a manutenção da concentração no corpo por várias semanas. Mais recentemente, adesivos transdérmicos e *sprays* nasais têm sido utilizados (1,5,6).

Metabolismo e mecanismo de ação dos esteróides anabolizantes

A testosterona possui efeitos em diferentes tecidos. Alguns desses efeitos ocorrem apenas após a metabolização da testosterona, que pode gerar dois outros esteróides ativos: a di-hidrotestosterona (DHT) e o estradiol. Alguns efeitos parecem ser mediados pela própria testosterona, alguns pela DHT e outros pelo estradiol (6).

A enzima 5 α -redutase catalisa irreversivelmente a conversão da testosterona em DHT. Tanto a testosterona quanto a DHT agem através do mesmo receptor, o receptor de androgênio, porém o receptor tem maior afinidade pela DHT que ativa a expressão gênica mais eficientemente (6).

Quando o complexo enzimático aromatase está presente no tecido, predominantemente no tecido adiposo e fígado, ocorre a conversão da testosterona em estradiol. Essa conversão resulta em aproximadamente 85% do estradiol circulante em homens. Outros compostos biologicamente inativos, como a androsterona e eticolanona, são formados pela metabolização hepática e pela metabolização da DHT (6).

Algumas evidências sugerem a existência de transportadores e/ou receptores de membrana para a testosterona. Após entrar na célula, o hormônio será convertido a DHT ou agirá diretamente, ligando-se ao receptor de androgênio, que pertence à super-família de receptores nucleares. Tanto a testosterona quanto a DHT ligam-se ao domínio de ligação ao hormônio do receptor, permitindo a ligação do complexo a genes responsivos, agindo como um fator transcricional que regula a expressão desses genes (1,6,7).

Efeitos rápidos, considerados não genômicos, também foram observados para os androgênios. Num estudo com ratos machos adultos, observou-se que a aplicação de testosterona a neurônios individuais, na região do hipotálamo anterior e núcleo septal, resultou em aumento da frequência de disparos após segundos da aplicação, enquanto foi observada a supressão da atividade cerebral em gatos pelos metabólitos da testosterona, androsterona e androstenediol, após 1 minuto de injeção intravenosa (7-9). Entretanto, os mecanismos moleculares relacionados aos efeitos não genômicos, assim como a sua importância fisiológica, ainda são desconhecidos.

Efeitos dos esteróides anabolizantes

Os androgênios são hormônios necessários durante toda a vida em machos, desde a diferenciação sexual heterogamética no útero, passando pelo desenvolvimento sexual secundário durante a puberdade,

Tabela 1. Resumo dos efeitos androgênicos e anabólicos dos esteróides anabolizantes.

| Efeitos Androgênicos | Efeitos Anabólicos |
|--|---------------------------------------|
| Desenvolvimento da genitália interna e externa | ↑ massa muscular esquelética |
| Espessamento das cordas vocais | ↑ concentração de hemoglobina |
| ↑ libido | ↑ hematócrito |
| ↑ secreção nas glândulas sebáceas | ↑ retenção de nitrogênio |
| ↑ pêlos | ↓ gordura corporal |
| Padrão masculino de pêlos pubianos | ↑ deposição óssea de Ca^{2+} |

chegando ao estabelecimento e manutenção da função sexual adulta e da fertilidade. Sua ação também pode ser observada em grande número de tecidos-alvo, reprodutivos e não reprodutivos, incluindo osso, tecido adiposo, músculo esquelético, coração, cérebro, próstata, rins e fígado (10).

Nas fibras de músculo esquelético e cardíaco, a testosterona tem efeitos tróficos; a castração promove atrofia muscular e a administração de testosterona promove hipertrofia das fibras individualmente, sem mudanças no número de fibras. Em um sistema de cultura de mioblastos, a testosterona estimulou a atividade mitótica celular. Quando a testosterona foi administrada a ratas, antes do sétimo dia de vida, produziu aumento significativo no número de fibras musculares, sem mudanças na sua área seccional transversa; porém, quando administrada após o sétimo dia de vida, apenas foi observado aumento na área seccional transversa. A atuação dos androgênios na gênese da hipertrofia muscular é, aparentemente, uma ação direta do hormônio nas fibras musculares, conseqüência do aumento da síntese protéica, e não é mediada pelos núcleos espinhais que inervam esses músculos (3,4,11). Além dos efeitos tróficos mediados pela ativação dos receptores de androgênio, recentes estudos demonstram que essas drogas são antagonistas competitivas para o receptor de glicocorticóides, como os glicocorticóides são responsáveis pelo catabolismo protéico, a ocupação dos receptores de glicocorticóides pelos esteróides anabolizantes e a redução da expressão de genes responsivos a corticóides levaria a uma ação anti-catabólica nesse tecido (12,13).

Outro importante efeito dos esteróides sexuais masculinos é o estímulo da eritropoese. A administração de andrógenos a vários mamíferos aumentou a contagem de reticulócitos e a atividade eritropoética da medula óssea. Vários estudos em humanos mostraram níveis de hematócrito, hemoglobina e eritrócitos maior em homens do que em mulheres, e anemia em pacientes com hipogonadismo. Além de estimular a produção dessas células, os esteróides sexuais masculinos também aumentam o 2,3-difosfoglicerato, responsável pela ligação do oxigênio à hemoglobina, presente nos eritrócitos (3).

A proliferação osteoblástica, produção de matriz óssea protéica, e síntese de fatores de crescimento e citocinas estão associadas aos androgênios; todos esses efeitos ocorrem através dos receptores androgênicos nos osteoblastos. O hipogonadismo não tratado em homens adultos está associado à remodelação óssea reduzida, baixos níveis séricos de 1,25-di-hidroxicolecalciferol e diminuição de formação óssea, demonstrando a importância desse hormônio para a manutenção da função óssea. A ação trófica combinada dos esteróides anabólicos na massa muscular e na massa e densidade óssea é importante, pois o desenvolvimento da massa muscular necessita do suporte de uma grande e forte massa óssea para produzir força máxima (3). Além de seus efeitos diretos, os androgênios também são convertidos a estrogênio pela enzima aromatase, presente em vários tecidos, inclusive no osso (14). O estrogênio tem ação importante sobre a regulação da formação e reabsorção óssea, pois um paciente do sexo masculino com mutação homozigótica no gene do receptor α de estrogênio (impedindo a resposta ao estrogênio) e dois outros pacientes do sexo masculino com mutação homozigótica no gene da aromatase (impedindo a síntese de estrogênio), apresentaram osteopenia, ausência de fechamento epifisário e índices elevados de remodelamento ósseo (15, 16). Falahati-Nini (2000) estudaram homens saudáveis eliminando a produção endógena de testosterona e estrogênio e, em seguida, repondo testosterona, estrogênio ou os dois hormônios juntos em doses fisiológicas para verificar o impacto no remodelamento ósseo. Foi observado que o estrogênio é o esteróide dominante no controle da reabsorção óssea, e que tanto a testosterona e quanto o estrogênio parecem ter papel importante na formação óssea *in vivo* (14).

Uso indiscriminado de doses suprafisiológicas

A utilização sem fins medicinais dos esteróides anabolizantes foi inicialmente referida em levantadores de peso e outros atletas de força nos anos 50. O objetivo para o uso desses hormônios por esses indivíduos era o ganho de força e massa muscular, aliado à perda de

gordura corporal (17). O uso dessas substâncias não só aumentou notavelmente nessas cinco décadas, como atingiu outras populações. Alta incidência de uso de esteróides anabólicos tem sido encontrada não só em atletas de competição, mas também em atletas recreacionais e mulheres que o utilizam para fins estéticos (18). Apenas nos Estados Unidos, aproximadamente um a três milhões de homens e mulheres utiliza os esteróides anabólicos a fim de melhorar sua performance: estima-se que 67% dos atletas de elite utilizem essas drogas. O uso de esteróides anabolizantes por atletas recreacionais varia de 1 a 5% da população e, entre adolescentes cursando o segundo grau, vai de 0,5% a 3% em meninas e 1 a 12% em meninos, com idade média inicial de 15 anos (2,19). No Brasil, estudo feito com praticantes de musculação de Porto Alegre demonstrou prevalência de 11,1% de usuários de EAA, alertando para um grave problema também em nosso país (20).

FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREÓIDE

Os hormônios tireóideos (HT) desempenham papel importante na diferenciação, crescimento e metabolismo. Esses hormônios são necessários para o funcionamento normal de todos os tecidos, com efeitos mais evidentes sobre o consumo de oxigênio e a taxa metabólica (21).

A síntese e secreção dos HTs é regulada por um sistema de retroalimentação negativa entre o hipotálamo, a hipófise e a glândula tireóide. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) é sintetizado no núcleo paraventricular do hipotálamo e transportado por axônios para a eminência média e depois para a hipófise anterior via plexo capilar portal. O TRH liga-se a seus receptores nos tireotrofos, uma subpopulação de células hipofisárias secretoras do hormônio estimulador da tireóide (TSH). A estimulação pelo TRH leva à síntese e liberação de TSH pelo tireotrofo. Tanto o TRH quanto o TSH são negativamente regulados pelos HTs. Um importante mecanismo para essa re-

gulação negativa do TSH é a conversão de T_4 a T_3 catalisada pela enzima desidrodase tipo 2 no tireotrofo. Adicionalmente, a somatostatina e a dopamina secretadas pelo hipotálamo podem regular negativamente a secreção de TSH (21).

O TSH é o regulador primário da síntese e secreção dos HTs. Ele também desempenha papel importante no crescimento da glândula tireóide. A ligação do TSH ao seu receptor leva ao aumento nos níveis intracelulares de AMP_c e conseqüente estimulação de vias relacionadas à proteína cinase A, entre outras vias. Vários genes tireóideos, como o co-transportador Na^+/I^- (que possibilita a entrada do iodeto junto ao íon sódio), a tireoglobulina, e a tireoperoxidase (enzima catalizadora das etapas da biossíntese dos HTs) são estimulados pelo TSH e fundamentais para a síntese dos HTs (21).

Um dos principais estimuladores da atividade da tireoperoxidase (TPO) é o TSH. Esse hormônio aumenta os níveis de RNAm para essa enzima em várias preparações de células tireóideas através de um sistema dependente de 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (AMPc)/proteína cinase A (PKA). A insulina também possui um efeito estimulador sobre a expressão do gene da TPO, porém menos evidente que o do TSH (22-24). Além disso, Corrêa da Costa e cols. demonstraram que em ratos machos a expressão do RNAm para TPO era maior do que em fêmeas e que, com o envelhecimento dos ratos machos, a expressão desse gene diminuía, sugerindo que os esteróides sexuais masculinos estariam envolvidos na modulação desse gene (25).

A depuração lenta, meia-vida prolongada e alta concentração sérica dos HTs são devidas à forte ligação desses hormônios às proteínas ligadoras de hormônios tireóideos, globulina ligadora de tiroxina (TBG), transtirretina (TTR) e albumina. Essas proteínas mantêm concentrações estáveis de T_4 e T_3 livres para o aproveitamento celular e conseqüente resposta biológica. Apenas 0,03% do T_4 total está na forma livre e 0,3% do T_3 encontra-se desligado dessas proteínas (21,26).

Tabela 2. Revisão da literatura sobre a influência de doses suprafisiológicas de esteróides anabolizantes na função tireóidea de humanos.

| Referência | TBG | T_3 total | T_4 total | T_4 livre | TSH |
|------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|-----|
| Alen e cols., 1987 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Malarkey e cols., 1991 | ↓ | — | ↓ | N/S | ↑ |
| Deyssig e cols., 1993 | ↓ | ↓ | ↓ | — | N/S |
| Daly e cols., 2003 | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |

↓ = concentrações diminuídas, ↑ = concentrações aumentadas, N/S = sem diferenças significativas

Os HTs sofrem metabolização nos tecidos periféricos através da ação de diversas enzimas, dentre as quais as iodotironina desiodases, que catalisam a monodesiodação das iodotironinas, regulando a disponibilidade do T_3 , o hormônio tireóideo metabolicamente ativo (27).

Cerca de 80% do T_3 circulante provém da molécula de T_4 . A enzima desiodase tipo 1 (D1), expressa em vários tecidos como fígado, rins, tireóide e hipófise, provê uma parte de T_3 para a circulação através da 5'-desiodação no anel externo da molécula de T_4 e, através de uma desiodação no anel interno da molécula de T_4 , consegue inativá-lo, formando a molécula de rT_3 . Porém, a sulfatação das iodotironinas acarreta um aumento na rapidez de desiodação e preferência pelo anel interno, indicando que a sulfatação é uma modificação crítica importante do T_3 e T_4 , pois facilita a inativação desses compostos (21,28).

A síntese da D1 é regulada por uma série de substâncias, agentes e condições, sendo os hormônios tireóideos os mais importantes. Os hormônios tireóideos são responsáveis por aumentar tanto a atividade quanto a expressão de RNAm para essa enzima (28,29). Dependendo do tecido, outros hormônios são capazes de aumentar a síntese e/ou atividade da D1 como os glicocorticóides, estrogênio, testosterona e TSH (28).

A iodotironina desiodase tipo 2 (D2) é uma desiodase somente do anel externo que catalisa a conversão de T_4 a T_3 , rT_3 a $3,3'$ - T_2 e de T_3 a $3,5$ - T_2 , apesar do substrato preferencial ser o T_4 . Presente principalmente em hipófise, cérebro e tecido adiposo marrom de ratos, e em tireóide, coração, cérebro, músculo esquelético, placenta, rins e pâncreas humanos, essa enzima tem localização subcelular no retículo endoplasmático, o que está relacionado com a geração de T_3 a partir de T_4 para o meio intracelular e também para a circulação, conforme demonstrado recentemente por Maia e cols (2005). Esse processo tem grande importância para o mecanismo de retroalimentação negativa hipofisária (21,28,30).

As concentrações de hormônios tireóideos controlam a atividade da D2 tanto em nível pré-transcricional quanto pós-transcricional. T_3 e T_4 exercem efeitos supressores sobre a atividade da D2, T_3 induzindo supressão dos níveis de RNAm para essa enzima e T_4 diminuindo sua atividade (28).

A enzima desiodase tipo 3 age principalmente como inativadora do T_4 e T_3 , fazendo a desiodação apenas do anel interno da molécula. Assim, catalisa a conversão de T_4 a rT_3 e T_3 a $3,3'$ - T_2 , os quais são biologicamente inativos. Presente predominantemente na

pele, cérebro e placenta, também pode ser encontrada em músculo esquelético, fígado e intestino de ratos neonatos (28).

A atividade da D3 é estimulada pelo T_3 , como pode ser observado em pacientes com hipertireoidismo, nos quais a atividade da D3 no sistema nervoso central está aumentada, fato esse condizente com a natureza inativadora dessa enzima (28).

Esteróides anabolizantes X Função tireóidea

Sabe-se que a testosterona tem efeito estimulatório sobre a síntese e secreção de TSH em ratos, aumentando também a secreção de TSH em resposta ao estímulo pelo TRH (31). Uma vez que existem receptores para os esteróides sexuais na tireóide, é razoável esperar efeitos diretos desses hormônios no crescimento e função da glândula. Em estudo usando ratos machos e fêmeas, Banu e cols. demonstraram que os esteróides sexuais, masculino e feminino, exercem papel fundamental na regulação da resposta proliferativa ao TSH, pois em animais gonadectomizados essa resposta estava suprimida (31). Em outro estudo, esses autores demonstraram que a testosterona é um potente fator mitogênico nos tireócitos em cultura, atuando em conjunto com o TSH ou não (32). Borges e cols. demonstraram, em ratos, a necessidade da presença da testosterona para manutenção dos níveis séricos de TSH, pois nos ratos castrados foi observada diminuição desse hormônio e, ao fazer a reposição do esteróide sexual masculino, os níveis de TSH foram restabelecidos (33).

Além da regulação relacionada ao TSH, os esteróides sexuais também modulam as enzimas desiodases, principalmente a D1. Vários autores demonstraram que a atividade dessa enzima é em média 50% maior em machos do que em fêmeas. Miyashita e cols. demonstraram que essas diferenças são independentes do "status" tireóideo e que a testosterona desempenha o papel principal nessa diferença, pois a castração de ratos machos causou queda tanto nos níveis de RNAm para D1 quanto na atividade da enzima. Entretanto, nas fêmeas castradas, não houve diferença em relação ao controle, e após administração de β -estradiol também não houve mudança. No mesmo trabalho, observou-se, em cultura de hepatócitos, uma resposta dose-dependente à testosterona, enquanto o β -estradiol não alterou os níveis de RNAm para D1 (28,34).

Como parte da testosterona é convertida a estrogênio pela enzima aromatase, é importante ressaltar os efeitos do estrogênio sobre a função tireóidea. O estrogênio aumenta a concentração sérica de TBG, resultando num aumento de T_4 ligado e de TSH (35). Porém, essa alteração não ocorre em ratos, devido à

baixa concentração dessa proteína no sangue (36). A administração de altas doses de estrogênio a ratas ovariectomizadas aumenta significativamente a atividade da enzima tireoperoxidase (37). Christianson e cols. (1981) e Lisboa e cols. (1997) não detectaram alterações no T_3 e T_4 séricos totais em ratas castradas tratadas ou não com estrogênio, porém Marassi e cols. (2007) evidenciaram diminuição de T_4 total em ratas castradas tratadas com estrogênio nas doses fisiológicas e supra-fisiológicas, além de um aumento na atividade da D1 hepática e tireóidea nos dois grupos acima e hipofisária apenas no grupo tratado com dose fisiológica (38,40).

Diferentemente dos estudos com doses fisiológicas de esteróides sexuais masculinos, poucos estudos foram feitos avaliando doses supra-fisiológicas desses hormônios, e os resultados existentes são discordantes. Em 1993, Deyssig & Weissel demonstraram que, num pequeno grupo de 5 halterofilistas fazendo uso de esteróides anabolizantes, as concentrações de T_4 e T_3 totais e TBG estavam diminuídas em relação ao grupo controle, porém a concentração de T_4 livre e os níveis de TSH encontravam-se normais, sugerindo função tireóidea normal, e diminuição apenas da proteína carreadora TBG. A injeção de TRH nesses indivíduos resultou em resposta aumentada do TSH ao TRH, e resposta diminuída no T_3 total, sugerindo discreta falência tireóidea, sem clínica detectável (41). As ações dos esteróides anabolizantes sobre as proteínas ligadoras dos HTs também foram mostradas por Braverman e Ingbar, pois a administração de noretandrolona diminuiu a capacidade de ligação ao T_4 pela TBG e aumentou essa capacidade para a TTR, porém nessa época não era feita a dosagem sérica dessas proteínas e não ficou provado se houve diminuição da TBG ou da capacidade de ligação (42).

Alen e cols. conduziram um estudo no qual sete atletas de elite foram monitorados por doze semanas em relação à sua função tireóidea, enquanto consumiam quatro tipos diferentes de esteróides anabólicos. Foi observada diminuição no T_4 e T_3 totais e TBG, estando a captação de T_3 por resina aumentada e os níveis de T_4 livre normais. Os níveis de TSH sérico estavam aumentados durante as primeiras oito semanas, mas depois voltaram ao basal. Esses resultados levaram à conclusão de que esses indivíduos possuíam função tireóidea normal. A diminuição da TBG seria uma das causas para o aumento dos níveis de TSH secundário à diminuição dos hormônios tireóideos. Com a normalização do T_3 , os valores desse hormônio voltaram novamente aos níveis basais (43).

Malarkey e col., estudando atletas do sexo feminino usuárias de esteróides anabólicos, encontrou

resultados semelhantes aos de Alen e col., com exceção dos níveis séricos de TSH que estavam no limite do normal. Entretanto, a média das concentrações séricas de TSH foi 2,5 ng/mL, 3 vezes maiores do que no grupo controle (44).

Uma variável que poderia explicar, pelo menos em parte, os achados controversos dos efeitos dos esteróides sobre a TBG seria o quão aromatizável é a substância utilizada, pois com a ação das aromatases, haverá formação de estrogênio que possui um efeito contrário ao dos esteróides sexuais masculinos, aumentando os níveis séricos de TBG; assim, os dois efeitos se anulariam. Isso foi comprovado em estudo no qual foi feita a comparação entre os efeitos da administração de testosterona e oxandrolona. A molécula de testosterona, por sofrer maior ação das aromatases, não alterou as concentrações de TBG, T_4 total, TSH ou índice de T_4 livre. Porém, a molécula de oxandrolona que sofre pouca aromatização causou diminuição do T_4 total e da captação de T_3 em resina, sugerindo diminuição da TBG no plasma (45).

Diferentemente dos estudos anteriores, nos quais foram avaliados os efeitos do uso crônico desses esteróides, Daly e cols. avaliaram a função tireóidea de indivíduos submetidos a tratamento com metiltestosterona durante 4 dias. Mesmo com tempo curto de tratamento, foi observada diminuição nas concentrações séricas de T_3 e T_4 totais e TBG, e aumento nos níveis séricos de T_4 livre e TSH. Esses resultados demonstram mais uma vez a influência do tratamento na diminuição da TBG, com conseqüente aumento compensatório de T_4 livre, porém, como nessas condições não seriam esperados níveis aumentados de TSH, foi proposto que o esteróide estaria agindo diretamente na hipófise, aumentando sua sensibilidade ao TRH, ou talvez diminuindo a sensibilidade ao T_3 (46).

Até então foram abordados estudos nos quais a função tireóidea foi investigada em humanos. Na maioria dos estudos, os indivíduos utilizaram esteróides anabolizantes por conta própria, ou seja, a quantidade e qualidade das drogas utilizadas variaram de indivíduo para indivíduo dentro do mesmo estudo. Além disso, em alguns desses estudos, ocorre o relato do uso de outras substâncias como hormônio do crescimento, anfetaminas e até mesmo hormônios tireóideos, dificultando a interpretação dos dados. Devido a isso, estudos com animais de experimentação são necessários, não só para um maior controle do tratamento imposto, mas também para o estudo mais profundo, englobando o impacto do tratamento com doses supra-fisiológicas de esteróides anabólicos sobre a biossíntese e a metabolização periférica dos hormônios tireóideos.

Em estudo recente de nosso laboratório, ratos machos foram tratados por oito semanas com decanoato de nandrolona na dose de 10 mg/kg de peso corporal, e foi avaliada a função tireóidea desses animais. Foi observada diminuição nos níveis séricos de TSH, T₃ total sérico, T₄ livre e aumento da enzima iodotironina desidrodase tipo I hepática e renal, além de aumento no tamanho da glândula tireóide nos animais tratados. Ou seja, os esteróides podem atuar tanto diretamente sobre a glândula quanto no metabolismo periférico dos hormônios tireóideos, modulando a função tireóidea. Provavelmente, alterações na metabolização periférica dos hormônios tireóideos levariam à diminuição nos valores de T₃ total sérico e T₄ livre séricos, enquanto a redução nos níveis séricos de TSH pode estar relacionada a ações centrais diretas do esteróide anabolizante utilizado no estudo, porém os mecanismos ainda não foram esclarecidos. Neste momento, deve-se fazer uma reflexão acerca da ação dos esteróides anabolizantes sobre a célula tireóidea, independentemente da sua ação sobre a síntese da TBG, pois os efeitos proliferativos diretos encontrados na tireóide de ratos levanta a possibilidade de haver alterações no tamanho da tireóide de humanos que fazem o uso crônico dessas substâncias (47).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os esteróides anabolizantes, quando utilizados em doses supra-fisiológicas, possuem efeitos sobre a função tireóidea. Dentre esses efeitos, o mais pronunciado em seres humanos é a diminuição da TBG. Como essa proteína é uma das responsáveis pela manutenção das concentrações séricas de T₄ e T₃ para o aproveitamento celular e conseqüente resposta biológica, com sua diminuição ocorre diminuição da concentração sérica total desses hormônios. Porém, essa diminuição dependerá da susceptibilidade à aromatização do esteróide anabolizante utilizado. Uma série de outras alterações também foi relatada em humanos, sendo que a maioria dos estudos evidenciou o aparecimento de um quadro que pode ser confundido com hipotireoidismo subclínico, com TSH sérico elevado e T₄ livre normal. Além dos efeitos sobre as concentrações séricas de TBG, as conseqüências das ações diretas dos esteróides sobre a célula tireóidea precisam ser melhor avaliadas. Assim, a presente revisão reforça o perigo da utilização indiscriminada de esteróides anabolizantes para a saúde, demonstrando mais um sistema que pode ser afetado por essas substâncias.

REFERÊNCIAS

1. Da Silva PRP, Danielski R, Czepielewski MA. Esteróides anabolizantes no esporte. **Rev Bras Med Esporte** 2002;8(6):235-43.
2. Boyce EG. Use and effectiveness of performance-enhancing substances. **J Pharm Pract** 2003;16(1):22-36.
3. Shahidi NT. A review of chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clin Ther** 2001;23(9):1355-90.
4. Celotti F, Cesi PN. 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 Molec Biol** 1992;43(5):469-77.
5. Yesalis CE, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroids. **Sports Med** 1995;19(5):326-40.
6. Snyder PJ. Androgens. In: Hadman JG, Limbird LE, Gilman AG (ed). **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10th ed. USA: McGraw-Hill, 2001. pp. 1635-48.
7. Brann DW, Hendry LB, Mahesh VB. Emerging diversities in the mechanisms of action of steroids hormones. **J Steroid Biochem Molec Biol** 1995;52(2):113-33.
8. Yamada Y. Effects of testosterone on unit activity in rat hypothalamus and septum. **Brain Res** 1979;172:165-8.
9. Kubli-Garfias C, Canchola E, Arauz-Contreras J, Feria-Velasco A. Depressant effect of androgen on the cat brain electrical activity and its antagonism by rithenium red. **Neuroscience** 1982;7:2777-82.
10. Wu FCW. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin Chem** 1997;43(7):1289-92.
11. Joumaa WH, Léoty C. Differential effects of nandrolone decanoate in fast and slow skeletal muscles. **Med Sci Sports Exerc** 2001;33(3):397-403.
12. Zhao J, Bauman WA, Huang R, Caplan AJ, Cardozo C. Oxandrolone blocks glucocorticoid signaling in an androgen receptor-dependent manner. **Steroids** 2004;69:357-66.
13. Hickson RC, Czerwinski SM, Falduto MT, Young AP. Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. **Med Sci Sports Exerc** 1990;22:331-40.
14. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. **J Clin Invest** 2000;106:1553-60.
15. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. **N Engl J Med** 1998;339(9):599-603.
16. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Faustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. **N Engl J Med** 1997;337(2):91-5.
17. American Academy of Pediatrics. Adolescents and anabolic steroids: a subject review. **Pediatrics** 1997;99(6):904-8.
18. Yersalis CE, Kennedy NJ, Kopstein AN, Bahrke MS. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. **JAMA** 1993;270:1217-21.
19. Bahrke MS, Yersalis CE, Kopstein AN, Stephens JA. Risk factors associated with anabolic-androgenic steroid use among adolescents. **Sports Med** 2000;29(6):397-405.
20. Silva PRP, Machado J, Leonel C, Figueiredo VC, Cioffi AP, Prestes MC, et al. Prevalência do uso de agentes anabólicos em praticantes de musculação de Porto Alegre. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007;51(1):104-10.
21. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. **Physiol Rev** 2001;81(3):1097-126.
22. Vaisman M, Rosenthal D, Carvalho DP. Enzimas envolvidas na organificação tireóidea do iodo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48(1):9-15.
23. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Kotani T. Thyroid peroxidase: Experimental and clinical integration. **Endocr J** 1996;43(1):1-14.
24. Gérard CM, Lefort A, Christophe D, Libert F, Van Sande J, Dumont JE, et al. Control of thyroperoxidase and thyroglobulin transcription by cAMP: Evidence for distinct regulatory mechanisms. **Mol Endocrinol** 1989;3:2110-8.

25. Corrêa da Costa VM, Moreira DG, Rosenthal D. Thyroid function and aging: gender-related differences. **J Endocrinol** **2001**;171:193-8.
26. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. **Thyroid** **2000**;10(2):141-9.
27. Curcio-Morelli C, Gereben B, Zavacki AM, Kim BW, Huang S, Harney JW, et al. In Vivo Dimerization of types 1, 2, and 3 Iodothyronine Selenodeiodinases. **Endocrinology** **2003**;144(3):937-46.
28. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. **Endocr Rev** **2002**;23(1):38-89.
29. Maia AL, Kieffer JD, Harney JW, Larsen PR. Effect of 3,5,3'-Triiodothyronine (T₃) administration on *dio 1* gene expression and T₃ metabolism in normal and type 1 deiodinase-deficient mice. **Endocrinology** **1995**;136(11):4842-9.
30. Maia AL, Kim BW, Huang AS, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T₃ in euthyroid humans. **J Clin Invest** **2005**;115(9):2524-33.
31. Banu SK, Arosh JA, Govingarajulu P, Aruldas MM. Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in wistar rats from immature to adult age. **Endocr Res** **2001**;27(4):447-63.
32. Banu SK, Govindarajulu P, Aruldas MM. Testosterone and estradiol differentially regulate TSH-induced thyrocyte proliferation in immature and adult rats. **Steroids** **2002**;67:573-9.
33. Borges PP, Curty FH, Moura CCP, Moura EG. Effect of testosterone propionate treatment on thyrotropin secretion of young and old rats in vitro. **Life Sci** **1998**;62(22):2035-43.
34. Miyashita K, Murakami M, Iriuchijima T, Takeuchi T, Mori M. Regulation of rat liver type 1 iodothyronine deiodinase mRNA levels by testosterone. **Mol Cell Endocrinol** **1995**;115:161-7.
35. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID. Thyroid. In: Wilson JD, Foster DW (eds). **Textbook of Endocrinology**. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, **2002**. pp. 331-73.
36. Emerson CH, Cohen JH, Young RA, Alex S, Fang S. Gender-related differences of serum thyroxine-binding proteins in the rat. **Acta Endocrinol** **1990**;123:72-8.
37. Lima LP, Barros IA, Lisboa PC, Araujo RL, Silva ACM, Rosenthal D, et al. Estrogen effects on thyroid function iodide uptake and thyroperoxidase activity in normal and ovariectomized rats. **Steroids** **2006**;71:653-9.
38. Christianson D, Roti E, Vagenakis AG. The sex-related difference in serum thyrotropin concentration is androgen mediated. **Endocrinology** **1981**;108:529-35.
39. Lisboa PC, Curty FH, Moreira RM, Pazos-Moura CC. Effects of estradiol benzoate on 5'-iodothyronine deiodinase activities in female rat anterior pituitary gland, liver and thyroid gland. **Braz J Med Biol Res** **1997**;30(12):1479-84.
40. Marassi MP, Fortunato RS, da Silva AC, Pereira VS, Carvalho DP, Rosenthal D, et al. Sexual dimorphism in thyroid function and type 1 iodothyronine deiodinase activity in pre-pubertal and adult rats. **J Endocrinol** **2007**;192(1):121-30.
41. Deyssig R, Weissel M. Ingestion of androgenic-anabolic steroids induces mild thyroidal impairment in male body builders. **J Clin Endocrinol Metab** **1993**;76(4):1069-71.
42. Braverman LE, Ingbar SH. Effects of norethandrolone on the transport in serum and peripheral turnover of thyroxine. **J Clin Endocr** **1967**;27:389-96.
43. Alen M, Rahkila P, Reinila M, Vihko R. Androgenic-anabolic steroids effects on serum thyroid, pituitary and steroid hormones in athletes. **Am J Sports Med** **1987**;15(4):357-61.
44. Malarkey WB, Strauss RH, Leizman DJ, Liggett M, Demers LM. Endocrine effects in female weight lifters who self-administer testosterone and anabolic steroids. **Am J Obstet Gynecol** **1991**;165(5):1385-90.
45. Lovejoy JC, Bray GA, Greeson CS, Klempner M, Morris J, Partington C, et al. Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men. **Int J Obes Relat Metab Disord** **1995**;19(9):614-24.
46. Daly RC, Su TP, Schmidt PJ, Pagliaro M, Pickar D, Rubinow DR. Neuroendocrine and behavioral effects of high-dose anabolic steroid administration in male normal volunteers. **Psychoneuroendocrinology** **2003**;28:317-31.
47. Fortunato RS, Marassi MP, Chaves EA, Nascimento JH, Rosenthal D, Carvalho DP. Chronic administration of anabolic androgenic steroid alters murine thyroid function. **Med Sci Sports Exerc** **2006**;38(2):256-61.

Endereço para correspondência:

Denise Pires de Carvalho
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
CCS — Bloco G — Cidade Universitária
21949-900 Rio de Janeiro, RJ
Fax: (21) 2280-8193
E-mail: dencarv@biof.ufrj.br