

E-BOOK USO DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES E ENVELHECIMENTO – SBGG CAMPANHA INSTITUCIONAL #BOMBATÔFORA

Autores

Eduardo Canteiro Cruz
Marcelo Valente

Saúde muscular, Sarcopenia e Fragilidade

A taxa de síntese proteica muscular, a taxa de lise proteica muscular e o balanço proteico muscular não foram afetados pela infusão aguda de testosterona. Esses dados indicam que a exposição do músculo esquelético à testosterona não confere efeitos imediatos sobre a cinética dos aminoácidos ou o anabolismo muscular¹.

Revisão da literatura² com ensaios clínicos randomizados e controlados que observaram os efeitos de intervenções farmacológicas ou otimização medicamentosa em idosos frágeis publicados de janeiro de 1998 a outubro de 2019 mostrou que o uso de esteroides anabolizantes como testosterona e gonadotrofina coriônica humana recombinante não resultou em melhora do desempenho físico e força, bem como na autopercepção de fadiga.

Revisão conduzida pela ACP³ sobre o uso de terapia de suplementação com testosterona em homens idosos diagnosticados com hipogonadismo, mostrou que o tratamento com testosterona intramuscular ou transdérmica pode resultar em pequenas melhorias na vida sexual função e qualidade de vida autorreferida, mas pouco ou nenhum benefício para outros sintomas comuns do envelhecimento, incluindo fadiga, diminuição da energia e redução da função física. As evidências são inadequadas sobre os benefícios a longo prazo ou danos graves de tratamento com testosterona

A testosterona aumentou tanto a fração de todos os participantes do TTrials⁴ cuja distância caminhada aumentou ≥ 50 m quanto o aumento absoluto da distância caminhada em 6 minutos para todos os homens inscritos no TTrials e também levou à percepção de melhora da caminhada. Assim, concluímos que o tratamento com testosterona para homens idosos com baixo nível de testosterona melhora a caminhada, embora em um pequeno grau. Para os homens como tempo de caminhada lento, não houve efeito estatisticamente significativo.

O declínio dos hormônios esteroides sexuais durante o envelhecimento influencia a manutenção e o desenvolvimento da musculatura esquelética, resultando em sarcopenia. No entanto, nenhuma suplementação de esteroides sexuais, incluindo testosterona, estrogênio, e progesterona, foi aprovada pelo FDA para o manejo da sarcopenia, devido a evidências atuais insuficientes ou baixa segurança e eficácia⁵.

MENSAGEM AO LEITOR:

- Esteroides anabolizantes não produzem melhora aguda na síntese proteica dos músculos e no aproveitamento dos aminoácidos.
- Esteroides anabolizantes não produzem melhora do desempenho físico e da força muscular em pessoas idosas, nem na autopercepção de fadiga.
- Embora o uso de esteroides anabolizantes produza pequenas melhorias na vida sexual função e qualidade de vida de homens idosos, observa-se pouco ou nenhum benefício para outros sintomas comuns do envelhecimento, incluindo fadiga, falta de energia e redução da função física.
- Em homens idosos com deficiência de testosterona (hipogonadismo de início tarde) e com velocidade de marcha reduzida, o uso de esteroides anabolizantes não melhorou a performance física.
- Nenhuma suplementação de esteroides anabolizantes está indicada para o manejo da sarcopenia, devido a evidências atuais insuficientes.

Referências bibliográficas

1. Church DD, Pasiakos SM, Wolfe RR, Ferrnado AA. Acute testosterone administration does not affect muscle anabolism. *Nutrition & Metabolism* (2019) 16:56. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0385-0>
2. Pazan F, Petrovic M, Cherubini A, Onder G, Cruz-Jentoft AJ, Denkinger M. Current evidence on the impact of medication optimization or pharmacological interventions on frailty or aspects of frailty: a systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Pharmacology* (2021) 77:1–12. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02951-8>
3. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, McKenzie LG, Dahm P, Ercan-Fang N, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020; 172:105-118. doi:10.7326/M19-0830.
4. Snyder et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocrine Reviews*, June 2018, 39(3):369–386. doi: 10.1210/er.2017-00234
5. Huang L-T and Wang J-H (2021) The Therapeutic Intervention of Sex Steroid Hormones for Sarcopenia. *Front. Med.* 8:739251. doi: 10.3389/fmed.2021.739251

Cognição e Demência

Estudo observacional britânico¹ envolvendo 159.411 homens residentes na comunidade observacional revelou que níveis mais baixos de testosterona e mais altos de SHBG estão independentemente associados com a incidência de demência e de Doença de Alzheimer em homens idosos, porém não foi possível determinar relação de causalidade neste estudo.

Revisão bibliográfica narrativa² discutiu objetivamente a relação entre andrógenos (testosterona, DHT, DHEA, androstenediona, androstenediol e androstenediona) e função cognitiva em homens idosos, além dos mecanismos potenciais e o papel da suplementação de testosterona na melhoria da cognição. A maioria dos estudos clínicos confirmou que há uma estreita relação entre baixos níveis de andrógenos e comprometimento cognitivo em indivíduos idosos. Embora a suplementação de andrógenos pareça ser um tratamento promissor para melhorar o comprometimento cognitivo em homens idosos, a maioria dos estudos clínicos existentes não suportam que a suplementação de andrógeno possa ser útil para a melhoria cognitiva em homens mais velhos.

Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)³, entre 2013 e 2014, incluíram 208 homens com idade ≥ 60 anos. A testosterona sérica biodisponível foi calculada com base na testosterona sérica total, globulina ligadora de hormônios sexuais e níveis de albumina, enquanto o desempenho cognitivo foi avaliado através do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Word List Learning Test (WLLT), Word List Recall Test (WLRT) e Intrusion Word Count Test (WLLT-IC e WLRT-IC), o Animal Fluency Test (AFT), e o Teste de Substituição de Símbolos de Dígitos (DSST). A testosterona biodisponível apresentou uma associação positiva estatisticamente significativa com as seguintes funções cognitivas avaliadas: velocidade de processamento, atenção sustentada e memória de trabalho em homens idosos acima de 60 anos de idade. Porém, mais pesquisas são necessárias para elucidar o impacto do inevitável declínio relacionado à idade em testosterona na função cognitiva em homens mais velhos.

Metanálise⁴ investigou o potencial da suplementação de testosterona (ST) para prevenir o declínio cognitivo em homens idosos cognitivamente saudáveis, examinando os efeitos diferenciais da ST em homens idosos cognitivamente saudáveis em ensaios clínicos randomizados. Métodos: Pesquisa abrangente de bases de dados eletrônicas, anais de conferências e literatura de 1990 a 2018 foi realizado para identificar ECRs examinando os efeitos da ST na cognição antes e após a suplementação, em indivíduos cognitivamente saudáveis. Resultados: Uma amostra final dos 14 ECRs elegíveis preencheram os critérios de inclusão. Usando efeitos aleatórios agrupados expressos como G de Hedge, comparação dos grupos placebo versus tratamento pré e pós-suplementação apresentaram melhora da função executiva no grupo de tratamento ($g(11) = 0,14$, IC 95% = 0,03 a 0,26, $z = ,56$, $p = ,011$). No entanto, observou-se que dois estudos em nossa amostra não relatam um aumento significativo nos níveis séricos médios de testosterona total (TT) no tratamento grupo após suplementação. Após a exclusão desses estudos, a análise indicou melhora no grupo de tratamento para o composto cognitivo global ($g(11) = 0,18$, 95% IC = 0,02 a 0,33, $z = 2,18$), velocidade psicomotora ($g(3) = 0,22$, IC 95% = 0,01 a 0,43, $z = 2,07$) e função executiva ($g(9) = 0,15$, IC 95% = 0,03-0,28, $z = 2,35$). Sem significância diferenças foram observadas para a cognição global, atenção, memória verbal, visuoespacial ou domínios de memória visuoespacial. Conclusão: De modo geral, nossos achados apoiam a potencial para ST como medida preventiva contra o declínio cognitivo em pacientes com hipogonadismo.

de início tardio, embora os tamanhos de efeito eram pequenos. Esses achados justificam mais estudos observacionais e ensaios clínicos de boa qualidade metodológica, para elucidar o efeito da ST na cognição.

Revisão narrativa da literatura⁵ constatou que o conjunto das evidências tende a minimizar o papel do status de esteroides sexuais no declínio da função cognitiva e no comprometimento da função física e mobilidade em homens mais velhos. Com base nas evidências disponíveis, a prevenção ou o tratamento do declínio cognitivo ou do comprometimento da mobilidade e da função física não são indicações válidas para o tratamento com testosterona em homens idosos com níveis séricos de testosterona baixos ou próximos a normais.

MENSAGEM AO LEITOR:

- Embora níveis mais baixos de testosterona estejam associados com maior frequência de comprometimento cognitivo e de Doença de Alzheimer em homens idosos, não está claro que essa relação seja de causalidade.
- Esteroides anabolizantes não melhoram a cognição global, a atenção, a memória verbal ou domínios de memória visuoespacial. Assim, os esteroides anabolizantes não melhoram o desempenho mental ou intelectual.
- Esteroides anabolizantes não devem ser prescritos para prevenir ou tratar distúrbios de memória, comprometimento cognitivo ou demência de qualquer causa.

Referências bibliográficas

1. Marriot RJ, et al. Lower serum testosterone concentrations are associated with a higher incidence of dementia in men: The UK Biobank prospective cohort study. *Alzheimer's Dement.* 2022; 18:1907–1918. doi: 10.1002/alz.12529.
2. Cai Z and Li H (2020) An Updated Review: Androgens and Cognitive Impairment in Older Men. *Front. Endocrinol.* 11:586909. doi: 10.3389/fendo.2020.586909
3. Giannos P, Prokopidis K, Church DD, Kirk B, Morgan PT, Lochlainn MN, et al. Associations of Bioavailable Serum Testosterone with Cognitive Function in Older Men: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, Vol. 78, No. 1, 151–157 <https://doi.org/10.1093/gerona/glac162>
4. BA ST, Sohrabi HR, Weinborn M, Tegg M, Bucks RS, Taddei K, et al. Effects of testosterone supplementation on separate cognitive domains in cognitively healthy older men: A meta-analysis of current randomized clinical trials, *The American Journal of Geriatric Psychiatry* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.05.008>.
5. Kaufman J-M, Lapauw B. Role of testosterone in cognition and mobility of aging men. *Andrology*. 2020; 8:1567–1579. <https://doi.org/10.1111/andr.12872>

Ensaios clínicos recentes¹ relatam que a terapia de reposição de testosterona em homens idosos com níveis basais de testosterona baixos a normais-baixos resulta em aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito. Embora um aumento nos níveis de hematócrito e hemoglobina seja geralmente considerado benéfico em pacientes com anemia, a elevação acima dos níveis normais pode resultar em consequências indesejadas, como aumento da viscosidade sanguínea, que, em idosos, podem impor riscos significativos para o desenvolvimento de eventos coronarianos e cerebrovasculares. Portanto, os níveis de hematócrito e hemoglobina devem ser monitorados de perto em homens idosos recebendo terapia de reposição de testosterona.

O Ensaio Cardiovascular² (Ttrial) revela aumento do volume da placa não calcificada nos homens tratados com testosterona em comparação com os homens tratados com placebo, o que é preocupante, pois qualquer diminuição na luz da artéria coronária poderia ser considerada deletéria. Se esse efeito também aumenta o risco cardiovascular como desfecho clínico poderia ser determinado apenas por um estudo maior e mais longo.

Dados derivados do estudo epidemiológico francês (Three-City Study) sobre a relação entre os níveis de testosterona e a mortalidade por todas as causas³ em homens > 65 anos sem Síndrome Metabólica (SM) mostraram que entre homens sem SM, níveis elevados de testosterona foram associados com aumento da mortalidade CV, mas não mortalidade por câncer. Os mecanismos subjacentes à associação positiva entre testosterona e mortalidade CV permanecem desconhecidos. Um estudo levantou a hipótese de que altos níveis de testosterona podem promover a retenção de líquido-sódio em homens idosos, contribuindo assim para o desenvolvimento de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca [19]. No entanto, em nosso estudo, o ajuste para hipertensão não teve um impacto digno de nota. Outro estudo sugeriu que o uso de esteroides anabolizantes está associado à hipertrofia ventricular esquerda [20], aumentando, assim, o risco de mortalidade CV. Embora nossos dados não digam respeito à testosterona exógena, não podemos excluir um mecanismo semelhante para a testosterona endógena.

MENSAGEM AO LEITOR:

- Esteroides anabolizantes reduzem o espaço livre para a circulação de sangue nas artérias coronárias, o que pode aumentar o risco de um evento cardíaco.
- Esteroides anabolizantes estão associados com maior mortalidade por doença cardiovascular devido à hipertrofia do ventrículo esquerdo.
- Esteroides anabolizantes (testosterona) provocam aumento da viscosidade sanguínea e maior risco para o desenvolvimento de eventos coronarianos e cerebrovasculares.

Referências bibliográficas

1. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019 November; 36(11): 981–989. doi:10.1007/s40266-019-00716-2
2. Snyder et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocrine Reviews*, June 2018, 39(3):369–386. doi: 10.1210/er.2017-00234
3. Laouali N, Brailly-Tabard S, Helmer C, Ancelin ML, Tzourio C, Elbaz A, et al. Testosterone levels and cause-specific mortality in the older French men without metabolic syndrome. *Epidemiol Health*, Volume: 42, Article ID: e2020036. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020036>

Próstata

Em revisão sistemática da literatura, demonstrou-se claramente que, em homens com hipogonadismo de início tardio, TRT não apresentou qualquer influência sobre o tamanho da próstata. Em um estudo randomizado, TRT também foi associado à melhora dos sintomas do trato urinário inferior, que são queixas fortemente associadas à HPB em homens idosos. Embora pacientes com LUTS grave tenham sido excluídos da maioria dos estudos, parece não haver aumento do risco de HPB/LUTS em pacientes em TRT. A incidência de câncer de próstata (CP) entre homens em TRT não foi maior do que na população geral. Embora não haja evidência de nível um, há vários grandes estudos observacionais apoiando que homens hipogonádicos em TRT não têm um risco aumentado para o diagnóstico de CP. Um estudo incluindo 750 homens em TRT não encontrou aumento do risco de CP, o que foi corroborado por um estudo maior incluindo quase 13.000 homens também demonstrando não haver associação entre TRT. No entanto, enquanto se aguardam evidências mais conclusivas, é razoável oferecer monitoramento do PSA regularmente durante o TRT, bem como verificar o PSA antes de iniciar o TRT.¹

O tratamento com testosterona durante um período de 3 anos aumentou significativamente os níveis séricos de antígeno prostático específico em homens idosos com níveis de testosterona sérica pré-tratamento baixos a normais-baixos, mas nenhum excesso de casos de câncer de próstata foi detectado. A inconsistência na literatura de ensaios clínicos, que é limitada por um pequeno número de publicações e um tamanho de amostra não suficientemente poderoso para avaliar os riscos de câncer de próstata em homens idosos com terapia de reposição de testosterona, indicam que apenas ensaios clínicos muito grandes envolvendo vários milhares de pacientes-anos de tratamento podem fornecer uma resposta².

MENSAGEM AO LEITOR:

- O uso de esteróides anabolizantes em pacientes com hipogonadismos de início tardio não aumentou de maneira significativa o tamanho da próstata (HPB) ou a frequência de sintomas irritativos de trato urinário inferior, embora os pacientes com sintomas graves sejam excluídos de estudos com terapia de reposição com testosterona.
- O uso de esteróides anabolizantes em pacientes com hipogonadismo de início tardio não provocou aumento no número de casos de câncer de próstata.

Referências bibliográficas

1. Welén K, Dambe JE. Androgens, aging, and prostate health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (2022) 23:1221–1231.
2. Yabluchanskiy A, Tsitouras PD. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*. 2019 November; 36(11): 981–989. doi:10.1007/s40266-019-00716-2

Reabilitação Física

Revisão sistemática Cochrane revelou que o uso de esteroides anabolizantes, isoladamente ou em combinação com suplementos nutricionais, não melhora a recuperação e a reabilitação após a cirurgia de fratura de quadril em pessoas idosas¹. Estado clínico randomizado duplo cego demonstrou que o uso de esteroides anabolizantes (nandrolona intramuscular) após cirurgia do quadril em pacientes idosas não resulta em melhora da reabilitação a curto a médio prazo ou resultados funcionais². Revisão da literatura observou que uso de esteroides anabolizantes (enantato de metenolona e testosterona) na reabilitação de pessoas idosas após acidente vascular cerebral não levou à melhora funcional ao final do tratamento, de maneira que não parece ser razoável submeter um indivíduo após evento cerebrovascular agudo a tal

MENSAGEM AO LEITOR:

Esteroides anabolizantes não produzem melhora na capacidade funcional de pessoas idosas submetidas à reabilitação física ou neurológica.

modalidade de tratamento³.

Referências bibliográficas

1. Farooqi V, van den Berg MEL, Cameron ID, Crotty M. Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD008887. DOI: 10.1002/14651858.CD008887.pub2. www.cochranelibrary.com
2. Yam MCJ, Sundaram PPM, Ho SWL, and Kwek EBK. Effectiveness of anabolic steroids in improving outcomes for post-operative hip fracture patients: A randomized

controlled trial J Clin Orthop Trauma 2022 May 28;30:101913. doi: 10.1016/j.jcot.2022.101913. eCollection 2022 Jul.

3. Lathuilière A, Mareschal J, Graf CE. How to Prevent Loss of Muscle Mass and Strength among Older People in Neuro-Rehabilitation? Nutrients 2019 Apr 19;11(4):881 doi: 10.3390/nu11040881.

Terapias anti-envelhecimento (anti-aging)

Revisão da literatura, realizada de 1985 a 2021, sobre os potenciais benefícios e riscos dos pró-hormônios androgênicos em mulheres mostrou que não há benefícios do emprego de dehidroepiandrosterona para alívio dos sintomas de menopausa, função sexual, cognição ou em bem-estar geral em mulheres normais¹.

A prescrição excessiva de testosterona tem sido impulsionada não apenas pela publicidade direta ao consumidor, mas também com a cumplicidade de algumas organizações profissionais e médicos que têm apoiado a redefinição do termo hipogonadismo por meio de diretrizes permissivas que parecem minimizar a distinção fundamental entre hipogonadismo patológico e testosterona circulante baixa relacionada à idade. O uso indevido de testosterona não simplesmente desaparecerá por falta de lógica ou evidência, pois nenhuma foi necessária para começar – fantasias de rejuvenescimento prosperam na esperança sem precisar de fatos – e os esforços educacionais são essenciais. As sociedades profissionais devem revisar as diretrizes que fornecem apoio tácito, acrítico, que é muito prontamente usado para aumentar a testosterona como uma panaceia para o envelhecimento masculino. Testosterona e andrógenos sintéticos têm aplicações médicas valiosas, mas uma lição chave é que tais novas indicações devem ser estabelecidas por estudos de eficácia e segurança e não precedidas por ampla escala, adoção off-label².

Revisão sistemática de 31 estudos sobre os efeitos da administração de GH em 220 idosos saudáveis encontrou pequenas melhorias na composição corporal, mas nenhuma evidência de melhora na capacidade funcional ou mitigação do processo de envelhecimento. Além disso, uma metanálise descobriu que a terapia com GH em mulheres com osteoporose relacionada à idade não parece aumentar a densidade mineral óssea.³

Em uma sociedade que está constantemente em busca da fonte da juventude, a testosterona encontrou seu lugar no centro do palco. Além do aumento da longevidade (e consequente interesse na baixa testosterona relacionada à idade), que aumentou substancialmente o mercado de produtos de testosterona, a prevalência de obesidade e diabetes também aumentou para proporções epidêmicas. Isso, juntamente com a promoção da imagem corporal masculina hipermuscular, criou uma tempestade perfeita que aumentou o uso indevido e abuso de testosterona. Em homens mais velhos, os benefícios da terapia com testosterona são modestos, enquanto as questões de segurança permanecem sem solução. Embora sempre haverá espaço para estudos conduzidos com mais rigor para avaliar os benefícios e riscos da terapia com testosterona, há uma maior necessidade de educar o público em geral sobre os

benefícios e danos potenciais do tratamento com testosterona, e destacar o fato de que a testosterona é um medicamento que é indicado em homens com deficiência orgânica de andrógenos, e que NÃO é um Elixir da Vida⁴.

MENSAGEM AO LEITOR:

- Esteroides anabolizantes não estão indicados para alívio dos sintomas de menopausa, função sexual, cognição ou em bem-estar geral em mulheres normais.
- Esteroides anabolizantes não são capazes de melhorar a capacidade funcional da pessoa idosa, nem de prevenir ou postergar o processo de envelhecimento.
- Esteroides não são a fonte da eterna juventude ou o elixir da vida. A velhice não é uma doença que precise de tratamento.

Referências bibliográficas

1. Wierman ME, Kiseljick-Vassiliades K. Should Dehydroepiandrosterone Be Administered to Women? J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun; 107(6): 1679–1685. Published online 2022 Mar 7. doi: 10.1210/clinem/dgac130
2. Handelsman DJ. Testosterone and Male Aging: Faltering Hope for Rejuvenation. JAMA February 21, 2017 Volume 317, Number 7: 699-701.
3. Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KCJ, Correa R. AACE Position Statement Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem. Endocr Pract. 2020;26(No. 3) 341.
4. Gagliano-Jucá T, Alvarez M, Basasria S. The medicalization of testosterone: reinventing the elixir of life. Rev Endocr Metab Disord. 2022 Dec;23(6):1275-1284.