

## Uso clínico da testosterona e seus derivados químicos: uma revisão narrativa

Clinical use of testosterone and its chemical derivatives: a narrative review

Uso clínico de la testosterona y sus derivados químicos: una revisión narrativa

Guilherme Lima Britto Aragão<sup>1</sup>, Maria Suzana de Abreu Barros Resende<sup>1</sup>, Luciana Montalvão Gois Figueiredo de Almeida<sup>1</sup>, Daniella Campos Santana<sup>1</sup>, Marcos Vinícius Costa Menezes<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar as principais publicações científicas nos últimos 10 anos (2012-2022) sobre as indicações terapêuticas da testosterona e de seus derivados químicos. **Revisão bibliográfica:** Não é de hoje que a Testosterona e seus derivados químicos, os Esteróides Anabólicos Androgênicos, fazem parte do arsenal terapêutico da medicina moderna. Todavia, sua utilização indiscriminada, abusiva e sem acompanhamento médico devido, acarreta diversos efeitos colaterais indesejados e complicações, gerando uma grande polêmica em torno de sua aplicabilidade. No entanto, observa-se dados na literatura que sustentam seus resultados benéficos no tratamento de diversas entidades patológicas que cursam com hipogonadismo, sarcopenia, e perda funcional, por exemplo. Nesse sentido, o conhecimento das corretas indicações clínicas e posologias adequadas desses hormônios androgênicos garante mais oportunidades terapêuticas a determinadas condições deletérias ao indivíduo. **Considerações finais:** Apesar das evidências positivas demonstradas nesta revisão, esta é uma área da medicina que ainda carece de mais atenção e pesquisas, sobretudo no âmbito do controle dos indesejados efeitos colaterais, das consequências do uso recreativo e indiscriminado destes hormônios, e também da desmistificação da sua prescrição terapêutica por parte dos profissionais médicos contemporâneos.

**Palavras-chave:** Testosterona, Esteróides androgênicos, Tratamento clínico, Deficiência androgênica, Hipogonadismo.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the main scientific publications in the last 10 years (2012-2022) on the therapeutic indications of testosterone and its chemical derivatives. **Bibliographic review:** It is not new that Testosterone and its chemical derivatives, Anabolic Androgenic Steroids, are part of the therapeutic arsenal of modern medicine. However, its indiscriminate, abusive use and without proper medical monitoring, causes several unwanted side effects and complications, generating a great controversy around its applicability. However, there are data in the literature that support its beneficial results in the treatment of several pathological entities that course with hypogonadism, sarcopenia, and functional loss, for example. In this sense, knowledge of the correct clinical indications and adequate dosages of these androgenic hormones guarantees more therapeutic opportunities for certain deleterious conditions for the individual. **Final considerations:** Despite the positive evidence shown in this review, this is an area of medicine that still needs more attention and research, especially in terms of controlling unwanted side effects, the consequences of the recreational and indiscriminate use of these hormones, and also demystifying them. of its therapeutic prescription by contemporary medical professionals.

**Keywords:** Testosterone, Androgenic Steroids, Clinical Treatment, Androgen Deficiency, Hypogonadism.

<sup>1</sup> Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju - SE.

## RESUMEN

**Objetivo:** Revisar las principales publicaciones científicas de los últimos 10 años (2012-2022) sobre las indicaciones terapéuticas de la testosterona y sus derivados químicos. **Reseña bibliográfica:** No es nuevo que la Testosterona y sus derivados químicos, los Esteroides Androgénicos Anabólicos, formen parte del arsenal terapéutico de la medicina moderna. Sin embargo, su uso indiscriminado, abusivo y sin el debido seguimiento médico, provoca diversos efectos secundarios no deseados y complicaciones, generando una gran controversia en torno a su aplicabilidad. Sin embargo, existen datos en la literatura que avalan sus resultados beneficiosos en el tratamiento de varias entidades patológicas que cursan con hipogonadismo, sarcopenia y pérdida funcional, por ejemplo. En este sentido, el conocimiento de las indicaciones clínicas correctas y las dosis adecuadas de estas hormonas androgénicas garantizan mayores oportunidades terapéuticas para ciertas condiciones deletéreas para el individuo. **Consideraciones finales:** A pesar de la evidencia positiva mostrada en esta revisión, esta es un área de la medicina que aún necesita más atención e investigación, especialmente en términos de controlar los efectos secundarios no deseados, las consecuencias del uso recreativo e indiscriminado de estas hormonas, y desmitificándolos también de su prescripción terapéutica por parte de los profesionales médicos contemporáneos.

**Palabras clave:** Testosterona, Esteroides androgénicos, Tratamiento clínico, Deficiencia de andrógenos, Hipogonadismo.

## INTRODUÇÃO

A testosterona é um hormônio esteróide, ou seja, derivado do colesterol, que está presente em homens e mulheres e possui tanto potencial anabólico, garantindo hipertrofia muscular e aumento da densidade mineral óssea, como também androgênico, responsável pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas e maturação dos órgãos sexuais. Além desses efeitos no organismo, a testosterona e seus derivados químicos, diretos ou indiretos, chamados Esteróides Anabólicos Androgênicos (EAAs), possuem também atuação na prática médica como fármacos que promovem o anticatabolismo, ganhando espaço na terapêutica de doenças onde o componente fisiopatológico catabólico se destaca (CHITNIS T, 2018).

Um dos primeiros relatos científicos sobre a Testosterona, antes mesmo de ela ser isolada em laboratório, foi com as publicações de Brown-Séquard, um dos fisiologistas mais respeitados do seu tempo (1817-1894). O pesquisador fez importantes descobertas ligadas ao sistema nervoso, mas foi com um experimento apresentado ao mundo científico, em primeiro de junho de 1889, que ele procurou convencer a comunidade de que a utilização de extratos de glândulas genitais de animais poderia servir como um “elixir da vida”, capaz de revigorar e prolongar a saúde do indivíduo (HOBBERMAN JM, 2005).

Nesse sentido, em um encontro na Sociedade Francesa de Biologia, em Paris, Brown-Séquard, então com 72 anos de idade, expôs os resultados de seus experimentos, onde aplicou em si mesmo injeções subcutâneas de extratos feitos dos testículos de cães e de porcos da Índia, na tentativa de reverter os efeitos do seu declínio físico inerente ao avanço da idade. Como resultado, ele observou um impressionante ganho de força, disposição e resistência física e mental, o que chamou a atenção dos ouvintes naquele dia. Logo depois, publicou na renomada revista inglesa *The Lancet* os resultados clínicos dos seus extratos, gerando grande repercussão internacional (HOBBERMAN JM, 2005; FREEMAN ER, et al., 2001).

A partir de então, somente no ano de 1970, após tomar conhecimento da utilização indiscriminada de tais substâncias, com efeito *doping*, o Comitê Olímpico Internacional passou a desenvolver campanhas de conscientização e efetivar métodos de testes para detecção entre os atletas. Dessa maneira, com a proibição da venda de grande parte dos EAAs na maioria dos países, cresceu uma onda de discriminação sobre aqueles que os utilizam, sejam eles esportistas profissionais ou usuários recreativos. Paralelamente à proibição dessas substâncias, intensificou-se internacionalmente a produção e comercialização de tais hormônios por parte do mercado farmacêutico clandestino, responsável por sintetizá-los sem a devida fiscalização sanitária, havendo também, muitas vezes, falsificação e contaminação dos produtos (BEZERRA A, et al, 2022).

Apesar disso, mesmo com a criminalização da venda e confecção, é rotineiro o seu uso e abuso, sobretudo por praticantes de treinamento resistido, como musculação, que muitas vezes o fazem sem o devido conhecimento técnico e nenhum tipo de acompanhamento médico. Como consequência do uso inapropriado, a grande maioria dos usuários experimentam efeitos colaterais inerentes à testosterona e aos EAAs, como a acne, atrofia testicular, ginecomastia, aumento da libido, oligospermia, mudanças no perfil lipídico, hipertensão arterial, fechamento precoce das epífises em jovens, alterações de humor e agressividade. Em mulheres, documenta-se ainda masculinização, crescimento de pêlos, engrossamento da voz e hipertrofia do clitóris (ABRAHIM O, et al., 2013; BEVILACQUA G, et al, 2016).

Não resta dúvidas a respeito da periculosidade do uso inapropriado da testosterona e dos EAAs, visto que já são bem documentados na literatura científica os seus efeitos colaterais e complicações. Consequentemente, há ainda um grande tabu em relação ao uso desses hormônios por profissionais médicos, o que cria obstáculos para a sua utilização com fins terapêuticos. Faz-se necessário, portanto, elucidar o que há de mais recente nas publicações científicas no que tange à utilização dessas substâncias na prática clínica, demonstrando se, com adequada e criteriosa indicação, esses fármacos poderiam garantir seu espaço no arsenal terapêutico de diversas doenças, revertendo seus cursos desfavoráveis.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Sarcopenia e Fragilidade

A sarcopenia é entendida como a perda de massa muscular, com consequente perda de força, funcionalidade e capacidade física, o que desencadeia a fragilidade, comum no processo de envelhecimento. Clinicamente se caracteriza como fadiga, incapacidade de fazer leves atividades físicas, perda de peso e uma alta capacidade de, frente a uma simples enfermidade, adquirir um desfecho ruim, como hospitalização, invalidez e até mesmo morte. Epidemiologicamente é muito comum e está presente em aproximadamente 5% dos idosos com 65 anos e quase 50% daqueles com idade superior a 80 anos, visto que a taxa de testosterona diminui cerca de 1% anualmente, após os 30 anos de idade. Já em mulheres, essa redução ocorre mais precocemente, começando aos 20 anos (JOHN JE, 2012).

Em estudos epidemiológicos, foi demonstrado que o hipogonadismo é um importante componente no cenário da sarcopenia. Nesse sentido, Morley JE (2007) sugeriu que a testosterona pode ser útil no combate ao catabolismo muscular inerente ao envelhecimento, visto que seu uso em pessoas frágeis foi associado a uma redução na taxa de mortalidade. Estes resultados já haviam sido discutidos por Chapman IM, et al. (2009), onde tais benefícios foram potencializados, juntamente com a redução da hospitalização em idosos, quando associado a testosterona à suplementação hipercalórica (NIGHTINGALE TE, 2017; MORLEY JE, 2012).

Nesse contexto, outras pesquisas colocaram à prova a utilização do androgênio no âmbito da fragilidade. Uma delas foi a de Srinivas-Shankar U, et al. (2010), onde 138 homens idosos, com mais de 65 anos, receberam tratamento com testosterona endógena, na forma de adesivo transdérmico, com a dose de 50mg/dia, durante 6 meses. Relataram, pois, um aumento significativo na massa total magra, ressaltando o importante papel anabólico e, sobretudo, anticatabólico desse fármaco.

Nesse mesmo raciocínio, o estudo de Thomas W, et al. (2017) confirmou os mesmos resultados, utilizando 7,5 g de testosterona em gel a 1%, em 135 homens com mais de 60 anos, e com testosterona total entre 100-400 ng/dL. Neste, foram excluídos pacientes com doença cardiovascular moderada a grave, como insuficiência cardíaca ou infartos, porém, foram incluídos indivíduos com diversos fatores de risco cardiovascular, sendo 42% hipertensos, 15% diabéticos e 15% portadores de doença cardiovascular leve a moderada, o que tornou o estudo ainda mais abrangente em relação ao tipo de paciente que pode ser submetido à terapia com testosterona (YABLUCHANSKIY A, 2019; SRINIVAS-SHANKAR U, et al., 2010).

Paralelamente a isso, é sabido que a Testosterona também está envolvida na construção e manutenção da Densidade Mineral Óssea (DMO). Dessa forma, estudos evidenciaram que a suplementação hormonal

melhorou a DMO em coluna lombar e quadril em homens idosos. Conseqüentemente à perda da massa óssea desencadeada pelo declínio da testosterona no envelhecimento, a incidência de quedas aumenta, como demonstrado também pelo estudo "MrOS", publicado em 2006 (SAAD F, 2017).

Já no público feminino, a sarcopenia possui algumas desproporcionalidades no quesito impacto negativo, visto que ocorre o decréscimo de estrogênio após a menopausa, o que contribui para uma redução progressiva da massa óssea, gerando a osteoporose e seus riscos. Estima-se que, nessa população, a sarcopenia esteja presente em cerca de 45% das mulheres com mais de 80 anos e o treinamento resistido tem demonstrado ser uma ótima alternativa para evitar a progressão dessa doença (MAVROS Y, et al., 2015).

Nesse sentido, o estudo de Mavros Y, et al. (2015) testou uma possível alternativa farmacológica no combate ao cenário clínico mencionado. Nele, 29 mulheres idosas foram randomizadas para realizar musculação (3 vezes por semana, durante 12 semanas) combinada com 10mg por dia de Oxandrolona. Como resultado, observou-se aumento de massa magra, diminuição do percentual de gordura e ganho na força e no equilíbrio, no grupo que recebeu Oxandrolona, em comparação ao grupo placebo. Dessa forma, a utilização do EAA pareceu potencializar, em idosas, associado à musculação, os efeitos benéficos discutidos.

Outra condição que se destaca como potencial alvo para a utilização clínica da testosterona e seus derivados é a recuperação após hospitalização, sobretudo do público geriátrico. A internação aguda pode gerar conseqüências desastrosas para a função física e independência dos idosos, dando início à chamada Síndrome Pós-Hospitalar, caracterizada por um declínio físico e emocional, com maior vulnerabilidade do idoso. Nesse momento, o paciente torna-se profundamente inativo, o que contribui para uma mudança na composição corporal, gerando um contexto de sarcopenia e disfunção nutricional, que se mantém após a alta hospitalar e aumenta as chances de reinternação (KRUMHOLZ HM, 2013).

Dessa forma, o trabalho realizado por Deer RR, et al. (2018) resolveu associar intervenções não farmacológicas, como reabilitação em domicílio e suplementação proteica, e farmacológicas, como a utilização de enantato de testosterona, 200 mg para homens e 100 mg para mulheres. O intuito era avaliar a recuperação dos idosos durante 30 dias após a hospitalização. Como resultado, obteve-se melhora significativa nos avaliados, sobretudo naqueles que tiveram adequada adesão às intervenções, não havendo queixas por parte dos pacientes. Os indivíduos relataram maior vitalidade, disposição e recuperação da força previamente perdida, garantindo mais funcionalidade no cotidiano e satisfação própria.

A hospitalização não afeta apenas o público geriátrico, mas também sobreviventes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Recentemente, um estudo evidenciou que a grande dificuldade na recuperação de pacientes graves pós internação reside na queda de testosterona que estes adquirem, contribuindo para o cenário catabólico persistente e deterioração clínica exponencial. Nesse estudo, o autor indagou se o catabolismo existente em sobreviventes da UTI poderia ser combatido utilizando-se testosterona e seus derivados, aliados a exercícios estruturados e a um adequado acompanhamento nutricional (KLAUDE M, et al., 2021).

Sobre essa vertente, ainda não encontramos dados na literatura que sustentem o uso de anabolizantes nesse público, porém, acredita-se que eles possam ser úteis nesse contexto. O grande receio quanto a sua utilização tem sido os riscos cardiovasculares e tromboembólicos, efeitos já abordados anteriormente. Tais preocupações foram amenizadas após 2 grandes estudos demonstrarem redução dos eventos cardiovasculares e da mortalidade nos pacientes com níveis baixos de testosterona e que realizaram sua reposição. Dessa forma, fica notória a necessidade da realização de estudos que abordem, de forma terapêutica, o catabolismo nos sobreviventes de UTI, utilizando a testosterona e seus análogos no combate ao catabolismo desses pacientes (CHEETHAM TC, et al., 2017; ANDERSON JL, et al., 2016).

Outra doença que possui indicação do uso terapêutico desses hormônios é o câncer. O câncer é uma causa conhecida de caquexia com sarcopenia progressiva, dessa vez induzida pelo próprio crescimento do tumor. Este efeito é produto da combinação de anorexia, redução da atividade física somada ao hipermetabolismo associado à resposta inflamatória sistêmica, ambos induzidos pela carga tumoral. Entretanto, apesar do grande impacto negativo na qualidade de vida e no tratamento, a perda de peso

excessiva raramente é monitorada, muito menos controlada. Diversas tentativas utilizando-se a terapia nutricional foram em vão, demonstrando a necessidade em usar fármacos que estimulam vias anabólicas e anti-catabólicas para enfrentar esse desfecho desfavorável (TAUCHEN J, et al., 2021).

Dessa forma, Wright TJ, et al. (2018) propuseram um estudo envolvendo 24 pacientes, randomizados em dois grupos, um para receber 100 mg de enantato de testosterona semanalmente e outro grupo para receber placebo. Como resultado, não houve diferença na sobrevivência em 1 ano entre os dois grupos. No entanto, a perda percentual média de massa corporal foi significativamente maior no grupo placebo do que no grupo testosterona, com também a elevação da massa magra neste último em comparação ao primeiro. Outra medida que houve diferença foi o IMC, reduzindo no grupo placebo e se mantendo inalterado no grupo testosterona.

Ainda no contexto do câncer, o tratamento quimioterápico possui um efeito deletério na massa magra, exercido pelas próprias substâncias químicas. Para combater a perda de peso nesses indivíduos, um estudo randomizado separou 24 pacientes em quimioterapia para observar o efeito de 100 mg de enantato de testosterona, administrados uma vez por semana. Como resultado, os pacientes obtiveram ganho de 1,3kg de massa magra em 7 semanas e aumento na qualidade de vida, embora não tenha havido melhora funcional. Este curto estudo é um indício de que efeitos deletérios da quimioterapia sobre a massa magra podem também ser estabilizados ou mesmo revertidos com a adequada utilização da testosterona (DAVIS MP e PANIKKAR P, 2019).

Outras condições que podem debilitar o indivíduo, levando à sarcopenia, são os traumatismos por grandes queimaduras. Lesões causadas por queimaduras graves são responsáveis por uma alta incidência de incapacidade física a curto e longo prazo, tanto por seus efeitos agudos como por seus efeitos fisiopatológicos de forma crônica. Queimaduras de grande porte (>30% da superfície corpórea) causam uma reação inflamatória sistêmica intensa, o que por sua vez gera um hipermetabolismo anormal, que pode se estender por até 3 anos, além de estabelecer um hipogonadismo clínico no indivíduo. Nas últimas décadas, as utilizações de Esteróides Anabólicos Androgênicos serviram como um grande aliado no combate às consequências dos impactos fisiopatológicos desencadeados no processo de queimadura grave (ROJAS T, et al., 2012).

Sob este cenário, em um grande estudo prospectivo, os níveis séricos de testosterona foram observados com valores de 8 a 10 vezes maiores nos primeiros 10 dias após o trauma, porém regrediu para abaixo dos níveis de referência por até 3 anos após a queimadura grave. Como alternativa, recomenda-se a administração da própria testosterona na tentativa de repor a queda desse hormônio. Em voluntários saudáveis, a testosterona melhora o acúmulo de proteína muscular, aumentando a síntese de proteínas sem afetar significativamente a quebra de proteínas. No entanto, os efeitos virilizantes da testosterona podem limitar seu uso terapêutico, necessitando, quando em grupos especiais como crianças e mulheres, utilizar outras substâncias menos danosas (GUS EL, et al., 2020; DIAZ EC, et al., 2015; ROJAS T, et al., 2012).

A Oxandrolona, um EAA, tem pouco efeito androgênico e foi aprovado e usado com sucesso em síndromes de perda crônica, incluindo trauma de queimaduras. Esse hormônio tem sido usado em pacientes adultos com queimaduras agudas e em reabilitação, com resultados muito positivos em relação ao ganho de peso, síntese proteica muscular e ganho de massa magra, garantindo uma melhor recuperação clínica. Os benefícios da administração da oxandrolona persistem por até 5 anos quando administrada durante 1 ano após a queimadura, garantindo redução do catabolismo e manutenção da massa óssea (DIAZ EC, et al., 2015).

Além disso, quando as grandes queimaduras ocorrem em crianças, há o processo de parada do crescimento decorrente da inflamação. Nesses casos, a oxandrolona demonstrou também ser uma excelente alternativa terapêutica, conforme evidenciado por Herndon D, et al. (2016). Em seu trabalho, foi avaliado o efeito da administração da Oxandrolona e do Propranolol, com efeitos estimulatórios na síntese proteica e de diminuição da cascata inflamatória, respectivamente. Como resultado, observaram não só a redução do

comprometimento estatural nesses pacientes, como também uma recuperação da curva de crescimento fisiológica. Outro fator positivo observado com a administração conjunta das duas drogas foi a redução da incidência de imunossupressão e também melhora das defesas a infecções bacterianas do hospedeiro.

### Hipogonadismo

O hipogonadismo (HG) caracteriza-se pelos baixos níveis de Testosterona Total, relacionados ou pela diminuição da função testicular, chamado de Hipogonadismo Hipergonadotrófico, ou por redução da produção das gonadotrofinas através da hipófise, denominado Hipogonadismo Hipogonadotrófico. Nesse sentido, o HG é uma condição clínica e bioquímica muito comum que afeta aproximadamente 2-5% dos homens com mais de 40 anos, responsável por causar sintomas como disfunção erétil, baixo desejo e atividade sexual, desânimo e alterações no humor, juntamente com níveis de  $T < 8-12$  nmol/l. Não obstante, embora possua significativo impacto, muitas vezes é um componente negligenciado por boa parte dos profissionais médicos (GARCÍA-CRUZ E e ALCARAZ A, 2020).

À medida que o envelhecimento progride, há a regressão de importantes componentes do ser humano, como vitalidade e função física, assim como os níveis de Testosterona Total (TT) e Testosterona Livre (TL), contribuindo para o cenário de Hipogonadismo. Nesse contexto, há conhecimento de que uma correlação entre TT e TL está associada à função sexual em homens de meia-idade e idosos, evidenciando mais um impacto clínico que o decréscimo da testosterona pode causar na qualidade de vida. Outras situações, todavia, também podem agravar, ou até mesmo serem as responsáveis pelo surgimento do HG, como doença isquêmica do coração, hipertensão arterial, diabetes, obesidade e síndrome metabólica (TAUCHEN J, et al., 2021).

Um estudo envolvendo 154 homens diabéticos, com média de idade entre 52 e 69 anos e com HG, após Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi), avaliou o efeito do tratamento com undecanoato de testosterona, durante 5 anos, demonstrando melhorias significativas nos parâmetros bioquímicos, físicos e mentais. Dentre as melhorias, foram observadas reduções da PA, dos níveis de colesterol, triglicérides e LDL, peso corporal e melhora do controle glicêmico, conhecidos fatores de risco para doença cardiovascular, especialmente nos primeiros 2 anos de tratamento. Isso sustenta que a deficiência androgênica é um fator importante na contribuição de eventos isquêmicos e que a terapia com testosterona, a longo prazo, pode desempenhar um importante papel na evolução clínica do paciente (MORGUNOV LY, et al., 2020).

Paralelo a isso, outra doença que cursa com o Hipogonadismo é a Síndrome de Klinefelter (SK), uma entidade patológica que consiste em uma alteração quantitativa no último par de cromossomos, onde existe, em um indivíduo masculino, um X a mais, sendo XXY. Com isso, surgem alterações fenotípicas que se assemelham a características femininas, inerentes à condição clínica, como ombros estreitos, quadris largos, maior percentual de gordura com menor quantidade de massa magra, ginecomastia, pêlos esparsos, azoospermia e atrofia testicular com hipogonadismo total ou relativo (WOSNITZER e PADUCH DA, 2013).

Embora não haja cura para a SK, uma das condutas mais praticadas é a Terapia de Reposição de Testosterona (TRT), com o intuito de combater o hipogonadismo hipergonadotrófico já mencionado, responsável por grande parte da clínica. A TRT é capaz de aliviar sintomas como humor deprimido, baixa libido, indisposição, diminuição da densidade mineral óssea e perda de força muscular, além de combater comorbidades psicológicas intrínsecas à condição, melhorando também a qualidade de vida do indivíduo (BOJESEN A, et al., 2010). Nesse sentido, Host C, et al. (2014) confirmaram achados já obtidos na década de 80, ao avaliar 30 pacientes com SK submetidos à reposição hormonal com testosterona. Os autores observaram resultados positivos em mais de 75% desses homens, com melhora dos sintomas mencionados e da qualidade de vida.

### Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória neurodegenerativa do Sistema Nervoso Central que possui um caráter recorrente-remitente, ou seja, períodos de crise e outros de estagnação.

Epidemiologicamente falando, os homens são três vezes menos propensos a desenvolver a doença do que as mulheres, no entanto, possuem mais chances de desenvolver formas mais graves da EM, adquirindo maior atrofia da massa cerebral e elevado comprometimento da funcionalidade e cognição do indivíduo (CHITNIS T, 2018; VIGEVENO RM, et al., 2012).

Os medicamentos amplamente utilizados no tratamento da Esclerose Múltipla são os imunomoduladores, agindo de forma mais potente na substância branca do cérebro, na tentativa de reduzir a frequência das recidivas e progressão da doença. Todavia, segundo Brex PA, et al. (2002), a atividade inflamatória e a carga de lesão da substância branca estão pouco relacionadas com a progressão da doença, sendo a atrofia da substância cinzenta a maior responsável pela decadência na incapacidade clínica do indivíduo.

Como alternativa neuroprotetora, foi aventada a hipótese de que a testosterona poderia desempenhar um importante papel no combate à atrofia da substância cinzenta, visto que já foi documentada a capacidade desse androgênio em induzir uma mudança imune de Th1 para Th2, bem como reduzir a produção em massa de citocinas inflamatórias (BEBO JUNIOR BF, et al., 1999).

Endossando esses achados, um ensaio clínico envolvendo 10 homens com Esclerose Múltipla que foram submetidos a tratamento com testosterona em gel, constatou efeitos benéficos da TRT sobre a massa encefálica. Os indivíduos foram observados durante 6 meses antes da utilização do androgênio e 12 meses utilizando-o. No período antes do uso, constatou-se um importante declínio da massa encefálica, porém, durante o começo do tratamento hormonal, houve redução da velocidade de atrofia do cérebro com posterior estagnação. Além disso, observou-se um inesperado aumento da massa em algumas regiões da substância cinzenta (CHITNIS T, 2018). Dessa forma, esses resultados são consistentes com um efeito imunomodulador e potencialmente neuroprotetor do tratamento com testosterona na EM.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as evidências trazidas nesta revisão, parece incontestável que a correta indicação do uso da Testosterona e de seus derivados químicos, sob a óptica de um acompanhamento médico devido e especializado, possa trazer inúmeros benefícios para diversos pacientes. O uso dessas substâncias tem se firmado como uma excelente alternativa terapêutica em diversas entidades patológicas que cursam com hipogonadismo, sarcopenia, osteopenia, perda ponderal e funcional do paciente. Em contrapartida, esta é uma área da medicina que ainda carece de mais atenção e pesquisas, sobretudo no âmbito do controle dos indesejados efeitos colaterais, das consequências do uso recreativo e indiscriminado destes hormônios e também da desmistificação da sua prescrição terapêutica por parte dos profissionais médicos.

## REFERÊNCIAS

1. ABRAHIM O, et al. Prevalência do uso e conhecimento de esteroides anabolizantes androgênicos por estudantes e professores de educação física que atuam em academias de ginástica. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 2013; 19(1): 27-30.
2. ANDERSON JL, et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol*, 2016; 117(5): 794–9.
3. BEBO JUNIOR BF, et al. Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells. *J Immunol*, 1999; 162: 35–40.
4. BEVILACQUA G, et al. Percepções sobre risco e efeitos do uso e consumo de esteroides anabolizantes por praticantes de musculação. *Caderno Educação física e Esporte: Paraná*, 2016; 14(2): 07.
5. BEZERRA A, et al. Riscos relacionados ao uso de anabolizantes esteróides para fins estéticos. *Research, Society and Development*, 2022; 11(7): e18811729983.
6. BOJESSEN A, et al. Klinefelter syndrome, type 2 diabetes and metabolic syndrome: the impact of body composition. *Mol Hum Reprod*, 2010; 16: 396–401.
7. BREX PA, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2002; 158-164.

8. CHAPMAN IM, et al. Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am J Clin Nutr*, 2009; 89: 880-9.
9. CHEETHAM TC, et al. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med*, 2017; 177(4): 491–9.
10. CHITNIS T. The role of testosterone in MS risk and course. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018; 24(1): 36-4.
11. DIAZ EC, et al. Effects of pharmacological interventions on muscle protein synthesis and breakdown in recovery from burns. *Burns*, 2015; 41(4): 649-657.
12. FINKLE WD, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*, 2014; 9(1): e85805.
13. FREEMAN ER, et al. A brief history of testosterone. *The Journal Of Urology*, 2001; 165: 371- 373. 14.
14. GARCÍA-CRUZ E, ALCARAZ A. Testosterone deficiency syndrome: Diagnosis and treatment. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*, 2020; 44(5): 294-300.
15. GLENN R, et al. Association of Sex Hormones With Sexual Function, Vitality, and Physical Function of Symptomatic Older Men With Low Testosterone Levels at Baseline in the Testosterone Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015; Pages 1146–1155G.
16. GUS EI, et al. Anabolic and anticatabolic agents used in burn care: What is known and what is yet to be learned. *Burns*, 2020, 46(1): 19-32.
17. HERNDON D, et al. Reversal of Growth Arrest with the Combined Administration of Oxandrolone and Propranolol in Severely Burned Children. *Annals of surgery*, 2016; 264(3): 421–428.
18. HOST C, et al. The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome. *Asian J Androl.*, 2014; 16: 185-91.
- MORLEY JE. Sarcopenia in the Elder, *Family Practice*, 2012; 29(suppl\_1): i44–i48.
19. HOBERTMAN JM. *Testosterone Dreams: Rejuvenation, aphrodisia, doping*. University of California Press, 2005.
20. KLAUDE M, et al. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)*, 2012; 122(3): 133–42.
21. KRUMHOLZ HM. Post-hospital syndrome—an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med.*, 2013; 368: 100–102.
22. MORGUNOV LY, et al. Hypogonadism and its treatment after ischemic stroke in men with type 2 diabetes mellitus. *The Aging Male*, 2020, 23(1): 71-80.
23. MAVROS Y, et al. Oxandrolone enhances resistance training in older women. *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 2015; 47(1): 2257-2267.
24. DAVIS MP, PANIKKAR P. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Annals of Palliative Medicine*, 2019; 8(1).
25. MORLEY JE. Weight loss in older persons: new therapeutic approaches. *Curr Pharm Des*, 2007, 13: 3637-47.
26. NIGHTINGALE TE, et al. Body composition changes with testosterone replacement therapy following spinal cord injury and aging: A mini review. *J Spinal Cord Med*, 2018; 41(6): 624-636.
27. DEER RR, et al. A Randomized Controlled Pilot Trial of Interventions to Improve Functional Recovery After Hospitalization in Older Adults: Feasibility and Adherence. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2018; 2: 187–193.
28. ROJAS Y, et al. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(17): 2485-94.
29. SAAD F, et al. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men. *Gerontology*, 2017, 63: 144-156.
30. SRINIVAS-SHANKAR U, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(2): 639–50.
31. TAUCHEN J, et al. Medicinal Use of Testosterone and Related Steroids Revisited. *Molecules*, 2021; 26(4): 1032.
32. THOMAS W, et al. Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017; 583–593.
33. VIGEVENO RM, et al. Shifting imaging targets in multiple sclerosis: from inflammation to neurodegeneration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 2012; 1-19.
34. WOSNITZER MS, PADUCH DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 2013; 163C: 16–26.
35. WRIGHT TJ, et al. A randomized trial of adjunct testosterone for cancer-related muscle loss in men and women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018; 9(3): 482-496.
36. YABLUCHANSKIY A, et al. Is Testosterone Replacement Therapy in Older Men Effective and Safe? *Drugs Aging*, 2019; 36(11): 981-989.