



Endocrine Reviews, 2021, Vol. XX, No. XX, 1–45
doi:10.1210/endrev/bnab001
Review



Review

Androgen Misuse and Abuse

David J. Handelsman^{1,2}

¹ANZAC Research Institute, University of Sydney, Sydney, Australia, and ²Andrology Department, Concord Hospital, Sydney, Australia

ORCID number: [0000-0002-4200-7476](https://orcid.org/0000-0002-4200-7476) (D. J. Handelsman).

Received: 13 August 2020; Editorial Decision: 11 January 2021; First Published Online: 23 January 2021; Corrected and Typeset: 6 March 2021.

ME2 Gabriela Régis Spinelli

Recife, 09 de Junho de 2021

Contexto histórico

- O papel do testículo como fonte de virilidade e fertilidade era conhecido desde a antiguidade → castração de homens era praticada para gerar escravos obedientes
- **1935** - A **base molecular** da testosterona como o principal esteroide sexual masculino de origem testicular
- **1937** - **Primeiro uso clínico** - acetato de testosterona
- Abuso de andrógenos originou-se durante a Guerra Fria como uma epidemia de doping entre atletas de elite para melhoria de desempenho
- Década de 1980, passou para a comunidade em geral → abuso de drogas em comunidades desenvolvidas para a criação de uma imagem corporal hipermasculina

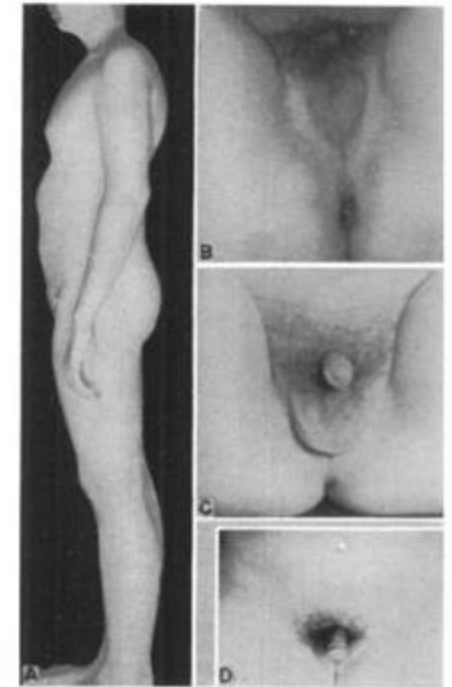


Fig. 1. *A and B*, Patient before treatment. Note sexual and laryngeal underdevelopment, gynecomastia. *C and D*, Same patient after 3 weeks treatment with male hormone substance, testosterone acetate.

HAMILTON, J. B. (1937). *TREATMENT OF SEXUAL UNDERDEVELOPMENT WITH SYNTHETIC MALE HORMONE SUBSTANCE*. *Endocrinology*, 21(5), 64doi:10.1219-654.0/endo-21-5-649

Uso, uso indevido e abuso

Table 1. Classification of use, misuse, and abuse of androgens

	Therapeutic status	Application
Use	Physiological replacement therapy Pharmacological androgen treatment	Pathological (organic) hypogonadism Non-reproductive disorders including functional low testosterone states Masculinizing female-to-male transgender (transmen)
Misuse	Invalid indication	Misinformation and/or misapplication Male infertility; obesity, diabetes, osteoporosis, erectile dysfunction in absence of pathological hypogonadism “Andropause,” “LowT,” “late-onset hypogonadism”
Abuse	No medical indications	Elite sport performance Image enhancement and bodybuilding for cosmetic, recreation or occupational reasons

Tratamento do hipogonadismo patológico

- A **única indicação inequívoca** para o uso de testosterona é hipogonadismo orgânico por defeitos no eixo HHG
- **O diagnóstico é clínico, confirmado por ensaios hormonais: TT, FSH, LH - duas dosagens em dias diferentes**
- SHBG - principal proteína carreadora
- **Obesos → Pseudo hipogonadismo** - LH e FSH normais, TT baixa, SHBG baixo
- Homens sem tratamento dos distúrbios hipotálamo-hipofisários com baixa T normalmente apresentam LH e FSH muito baixos ou indetectáveis.
- Os imunoensaios de LH sérico não têm LIN bem definidos - pulsatilidade.
- Subdiagnóstico da Síndrome de Klinefelter (47XXY); 1:650 H

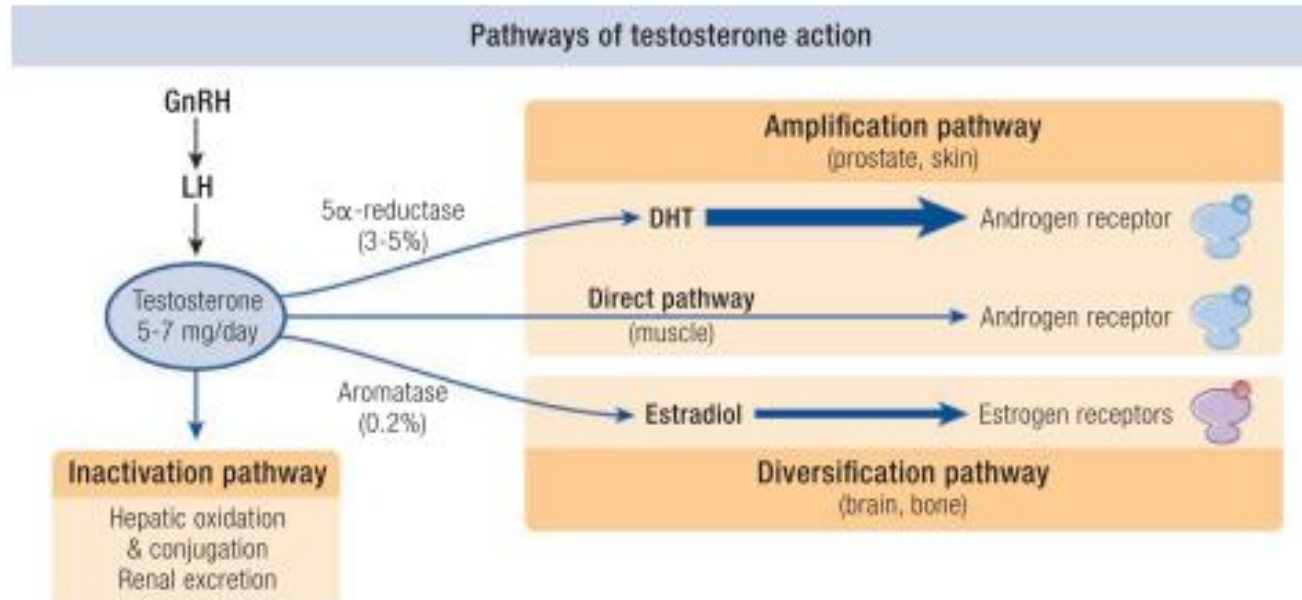


Figure 2. Pathways of testosterone action through direct interaction with the androgen receptor as well as through its bioactive metabolites, dihydrotestosterone, and estradiol. Dihydrotestosterone is a more potent pure androgen that operates through the amplification pathway by interacting with the androgen receptor. Estradiol, the most potent estrogen, operates through the diversification pathway that modifies testosterone tissue effects to act on the estrogen receptor. Both active testosterone metabolites are mostly produced in androgen target tissues that express either 5 α reductase or aromatase enzymes as mechanisms for local paracrine modulation of testosterone tissue effects.

Andrógenos sintéticos não possuem o espectro completo dos efeitos da testosterona endógena que envolvem as vias de amplificação e diversificação.

Andrógenos exógenos - supressão do eixo HHG

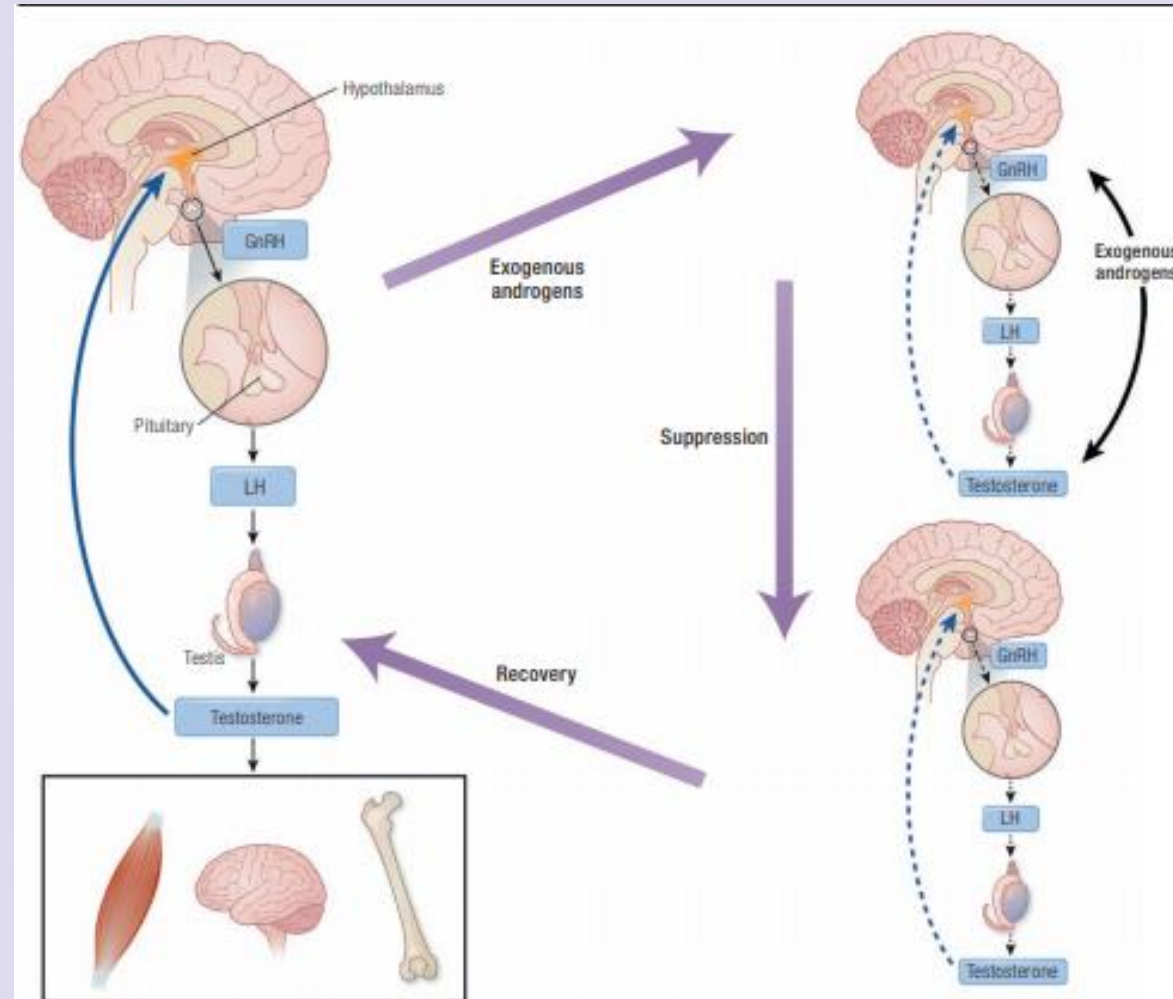


Figure 3. Impact of exogenous androgens in suppressing the hypothalamus, pituitary, and testicular axis and its recovery. Any exogenous androgen (including testosterone) have powerful negative feedback effects on the hypothalamus to inhibit gonadotropin-releasing hormone release which reduced pituitary gonadotropin and consequently testicular testosterone secretion. The net effect of reduction of endogenous testosterone secretion has prominent deleterious effects on androgen-sensitive tissues.

Dependência de andrógenos

- Têm efeito psicoativo potente e dose-dependente: no humor, induzindo hipomania em indivíduos saudáveis, impulsividade, agressividade
- Testosterona ou andrógenos sintéticos: efeito cruzado com receptores de estrogênio e progesterona, mudanças na liberação de dopamina, serotonina e GABA.
- CID 10 e DSM V - Dependência de androgênios em 2 estágios:
 - 1 - Instrumentalização - uso para melhorar aparência
 - 2 - Dependência neuropsicológica - comparável a nicotina, cafeína e benzodiazepínicos - comportamento cíclico, mecanismo de recompensa, disforia de abstinência
- A maioria começa a usar na adolescência ou em torno dos 20 anos, com uso por vários anos. A minoria continua o uso após os 50 anos

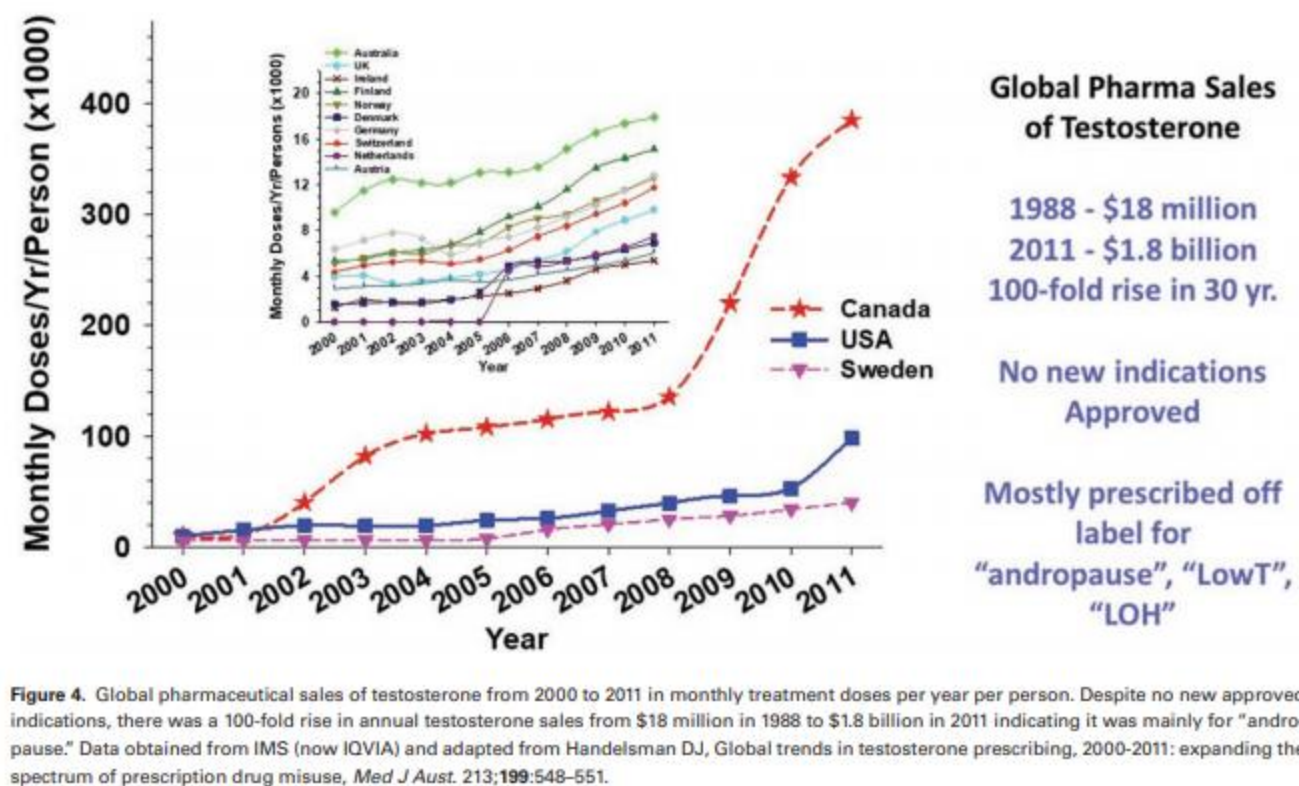
Testosterona livre: dogma e realidade

- A hipótese da TL, **recentemente reformulada de forma abrangente**, afirma que a fração não ligada à proteína de testosterona (cerca de 2%) é a única porção biologicamente ativa capaz de entrar nos tecidos para exercer ação androgênica.
- Esta contrasta com a testosterona ligada ao SHBG (cerca de 60%) e o restante liga-se fracamente à albumina e outras proteínas (cerca de 38%) que constituem testosterona circulante biologicamente inativa.
- A transferência rápida de testosterona de seu estado ligado a proteínas transportadoras para os tecidos ocorre passivamente e de forma idêntica em todos os capilares.**
- Dogma: tratamento com testosterona no envelhecimento masculino porque os níveis de TL caem mais rápido com a idade.
- Testes não padronizados, sem intervalo de confiança validado.
- Fórmulas imprecisas para cálculo da TL.

Uso indevido de andrógenos

- Prescrição de andrógenos em **desacordo com evidências sólidas**, uso **off-label** para fins não comprovados
- Pode levar a danos/ resultados ineficazes
- Altamente susceptíveis ao **marketing de anti-envelhecimento**, melhora do desempenho sexual
- Exemplos: andropausa, osteoporose, obesidade, “baixa energia”, infertilidade masculina...
- Andrógenos 17-alfa-alkilados (hepatotoxicidade) - metiltestosterona, estanozolol, oxandrolona; 1-metil andrógenos e SARMs.
- Características desejáveis: boa biodisponibilidade VO; seletividade tecidual - anabólico “puro”; não virilizante

- A prescrição de testosterona aumentou em 100x nos últimos 30 anos, apesar de não haver novos usos clínicos aprovados
- Principal prescrição: andropausa, LowT, LOH
- 94% das prescrições sem atender às diretrizes



Infertilidade masculina

- Década de 1970, uso na infertilidade masculina propunha um efeito “rebote” com aumento da produção de espermatozóides após supressão pelo uso de testosterona
- Causa iatrogênica de infertilidade
- Não há base teórica para o tratamento de infertilidade masculina com testosterona

Obesidade

- Pseudo -hipogonadismo
- LH e FSH normais, TT baixa, SHBG baixo
- Estudos mostraram benefícios mínimos e não sustentados com uso de testo x placebo em pacientes obesos

Diabetes

- DM2 muito associado a obesidade e ao pseudo-hipogonadismo
- Meta-análise não mostrou diferença no controle glicêmico em pacientes com DM2 em uso de testo x placebo
- Efeitos na composição corporal, hemoglobina e DMO são semelhantes em pacientes com e sem DM2
- Não há evidência para uso de testosterona em pacientes diabéticos sem hipogonadismo patológico
- Triagem com T em pacientes diabéticos torna-se inútil

Osteoporose

- Tratamento empírico com testosterona em homens com osteoporose idiopática - sem hipogonadismo não mostrou benefícios - risco de dependência de androgênios a longo prazo
- Muito menos eficaz que anabólicos ósseos

Medicamentos

- Estudo de coorte nos EUA com mais de 648 mil homens em uso de testosterona/ outro andrógeno
- 93,7% não tinham hipogonadismo patológico; apenas 20% tinham 2 dosagens de testosterona abaixo da normalidade
- Medicamentos mais associados: GC e opioides
- Opioides → a longo prazo reduzem o GnRH hipotalâmico
- 2 estudos pequenos com homens em uso de testo + opioides não demonstraram diferenças → sem melhora na função sexual ou na percepção da dor
- Testosterona não é recomendada para tratamento da perda óssea induzida por GCs

Rejuvenescimento / “invenção” da andropausa

- Combate ao declínio da função sexual e perda da energia/vitalidade
- Neologismos: “menopausa masculina”, “Low T”, “hipogonadismo funcional” → fornecer gravidade ao distúrbio inventado
- FDA em 2015 deixou claro que o hipogonadismo relacionado a idade não foi reconhecido como doença e o tto com testosterona não era justificado
- Estudo TRAVERSE → em andamento 6000 homens - gel transdérmico de testo x placebo (2022)
- Permanece como indicação inválida para prescrição de testosterona em homens sem hipogonadismo → risco CV, próstata e outros efeitos, incluindo dependência de androgênio → consequências para a saúde pública

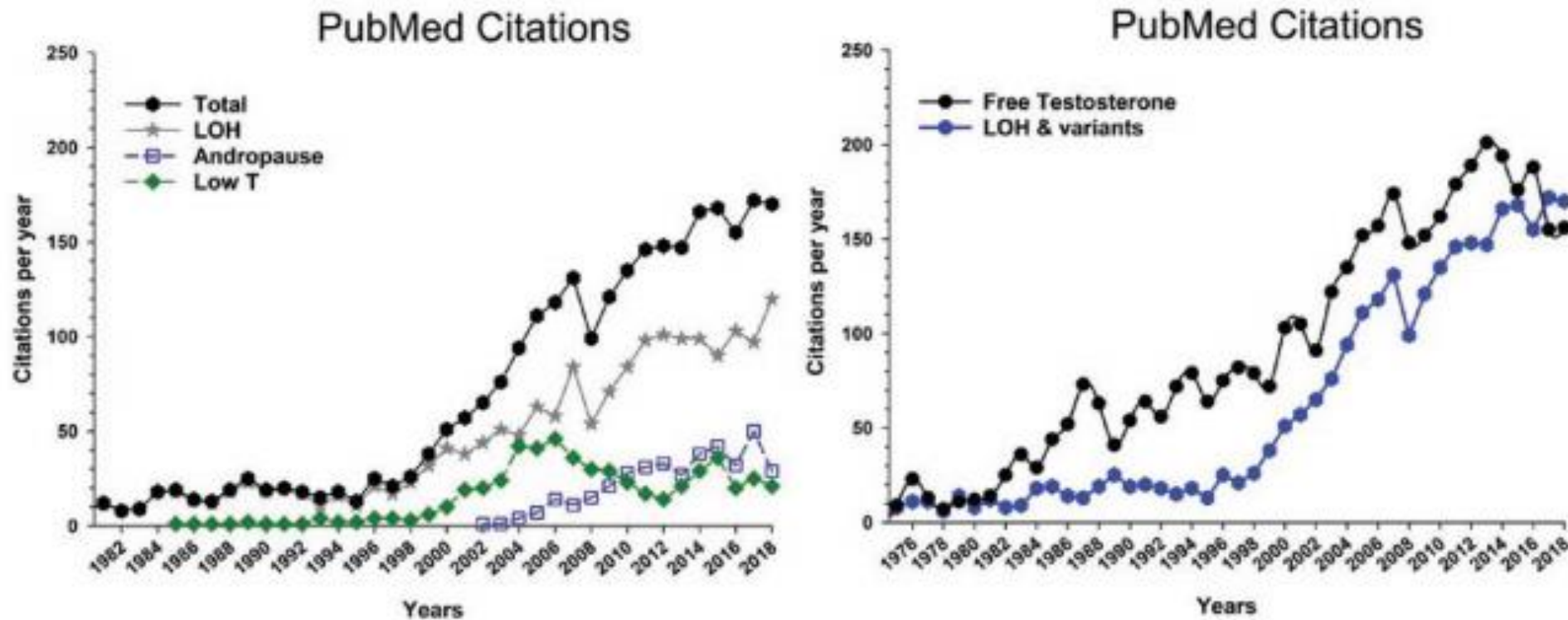


Figure 5. Annual PubMed citation rates over decades. The left panel shows the citation rates per year for “Andropause” and its most widely used neologisms. The right panel shows the citation rates per year of “andropause” and “LowT” illustrating their contemporaneous evolution. While the remarkable temporal coincidence in these rising rates makes it unlikely to be due to chance alone, it cannot be determined from these data whether one topic stimulates the other (in either direction) or whether both are the product of a third factor, namely uncritical and wishful rejuvenationist thinking about male aging.

Recomendações

- **Não há indicação de rastreamento** da população para níveis baixos de testosterona.
- Evite a “busca de casos” em homens com características clínicas inespecíficas sem evidência de hipogonadismo patológico.
- Sem provável patologia reprodutiva subjacente, não há razão para dosar a testosterona sérica.
- Sempre dose o LH, FSH e SHBG séricos com testosterona para interpretação e obtenha várias amostras.
- Incentive os laboratórios a fornecer testosterona sérica por cromatografia líquida-espectrometria de massa; evitar imunensaio.
- Frações derivadas de testosterona ("livre", "biodisponível") são um artefato numérico que não significam nada e não fornecem orientação clínica confiável sobre o status dos andrógenos.

Abuso de andrógenos

- Uso ilícito para aumento de massa muscular/força
- Dados imprecisos sobre prevalência
- Principal estudo - metanálise de 271 estudos envolvendo 2,8 mi de participantes:
homens eram os usuários predominantes (6,4% vs 1,6% no sexo feminino)
maior prevalência de abuso entre esportes não de elite (18,4%), atletas (13,4%), presos (12,4%), usuários de drogas (8,0%), estudantes do ensino médio (2,3%), comunidade geral (1,0%)
- **Preocupação de Saúde Pública:**
maior incidência de violência, criminalidade
grande variedade de problemas médicos: dependência; aumento do risco CV e morte prematura; transtornos comportamentais e cognitivos
o crescimento prevalência do abuso, principalmente entre homens jovens.

Abuso de andrógenos

- No geral, os estudos relatam principalmente efeitos reversíveis sobre os principais hormônios reprodutivos masculinos (testosterona sérica, LH, FSH, AMH, inibina B) → após 6-18 meses da cessação
- Em contraste, a **espermato gênese se recupera mais lentamente e menos completamente** após a cessação do abuso de andrógenos → afeta a fertilidade
- Idade, variáveis antropométricas (altura, peso, IMC), padrões do abuso, (incluindo "terapia pós-ciclo") foram menos importantes que o tempo de cessação do abuso.

Danos

- Supressão da função reprodutiva
- Hepatotoxicidade (17alfa-alquilados)
- Ginecomastia
- Acne troncular
- Calvície
- Mulheres: distúrbios menstruais, alteração na voz, atrofia mamária, virilização
- Efeitos CV: aterogênese, trombose, vasoespasma, cardiotoxicidade direta
- Comportamento agressivo, hipomania, depressão
- Ruptura de tendões e ligamentos, rabdomiólise - overtraining

Reabilitação e Recuperação

- A reabilitação dos abusadores de andrógenos permanece como um desafio.
- Requer conhecimento sobre o tempo de supressão do eixo HHG.
- Até o momento o manejo da reabilitação é o tratamento suporte semelhante ao abuso de outras drogas.
- Em alguns casos, quando há dependência grave (transtornos psiquiátricos), pode-se fazer desmame da testosterona
- Terapia pós-ciclo → Muito propagada na Internet → uso de HCG/ anti-estrogênicos/ inibidores da aromatase com o objetivo de “reiniciar” o eixo HHG → não há evidência sólida, nem recomendação ao uso → pode atrasar ainda mais a recuperação do eixo.



Unidade de
Endocrinologia
e Diabetes

HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES
SECRETARIA ESTADUAL DA SAÚDE
MINISTÉRIO DA SAÚDE / SUS
UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

INSTITUTO FBANDEIRA
DE PESQUISAS ENDÓCRINO-METABÓLICAS

FBANDEIRA ENDOCRINE INSTITUTE

Obrigada!

UFED