

TESTOSTERONA E DOENÇA CARDIOVASCULAR: DO TRATAMENTO AO USO ABUSIVO

TESTOSTERONE AND CARDIOVASCULAR DISEASE: FROM TREATMENT TO ABUSE

RESUMO

Guilherme Wesley Peixoto da Fonseca^{1,2}
Marcelo Rodrigues dos Santos^{1,2}
Francis Ribeiro de Souza^{1,2}
Carlos Eduardo Negrão^{1,2,3}
Maria-Janieire de Nazaré Nunes Alves^{1,2}

1. Instituto do Coração (InCor). São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade de São Paulo. Faculdade de Educação Física e Esporte. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Maria-Janieire de Nazaré Nunes Alves. Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina.
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
Cerqueira Cesar - CEP: 05403-900
São Paulo - Brasil.
janieire.alves@incor.usp.br

Recebido em 10/09/2019,
Aceito em 18/10/2019

A testosterona, hormônio masculino com efeitos androgênicos e anabólicos, também exerce efeito sobre o leito vascular. Este hormônio promove vasodilatação através da liberação de óxido nítrico e modulação dos canais de cálcio que impacta a função endotelial. Em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca (IC), reduções nas concentrações de testosterona total (<300 ng/dL) estão relacionadas com maior mortalidade e severidade dessas doenças. Em pacientes com DAC, a reposição de testosterona (RT) tem relação com melhora do tônus vascular coronário e melhora do limiar de isquemia. Em pacientes com IC, os efeitos parecem estar mais relacionados à melhora da capacidade funcional, aumento na distância percorrida em testes funcionais, maior VO_{2max} , menor razão VE/VCO_2 , e melhora adicional da sensibilidade barorreflexa. No entanto, embora os efeitos da testosterona sobre o aumento de massa muscular e força muscular estejam bem estabelecidos na literatura, os efeitos dessa substância no sistema cardiovascular precisam ser elucidados. O aumento das concentrações de antígeno prostático específico da próstata tem sido constantemente discutido quando a RT é proposta no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares. Por se tratar de um hormônio com grande potencial anabólico, os efeitos do uso de quantidades suprafisiológicas de testosterona e seus análogos sobre as alterações cardiovasculares em jovens atletas têm sido estudados. Portanto, o objetivo dessa revisão é abordar os efeitos benéficos da RT em homens com hipogonadismo com DAC e IC, e mostrar os riscos relacionados com a prática indiscriminada do uso de anabolizantes em jovens sem deficiência de testosterona.

Descritores: Testosterona; Doença da Artéria Coronariana; Insuficiência Cardíaca Diastólica.

ABSTRACT

Testosterone, the male hormone with androgenic and anabolic effects, also has an effect on the vascular bed. This hormone promotes vasodilation by releasing nitric oxide and calcium channel modulation that impacts endothelial function. In patients with coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF), reductions in total testosterone concentrations (<300 ng/dL) are related to higher mortality and severity of these diseases. In patients with CAD, testosterone replacement (TR) is related to improved coronary vascular tone and improved ischemia threshold. In HF patients, the effects seem to be more related to improved functional capacity, increased distance covered in functional tests, higher VO_{2max} , lower LV/VCO_2 ratio, and further improvement of baroreflex sensitivity. However, although the effects of testosterone on muscle mass gain and muscle strength are well established in the literature, the effects of testosterone on the cardiovascular system need to be elucidated. Increased prostate-specific antigen concentrations have been constantly discussed when TR is proposed in the treatment of patients with cardiovascular disease. Because it is a hormone with great anabolic potential, the effects of supraphysiological amounts of testosterone and its analogues on cardiovascular disorders in young athletes have been studied. Therefore, the objective of this review is to address the beneficial effects of TR in men with hypogonadism with CAD and HF, and to show the risks related to anabolic steroids abuse in young people without testosterone deficiency.

Keywords: Testosterone; Coronary Artery Disease; Heart Failure, Diastolic.

INTRODUÇÃO

A testosterona é o hormônio androgênico mais importante secretado pelas gônadas masculinas e exerce duas funções principais no organismo: (1) desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculinas (função androgênica) e (2) crescimento e desenvolvimento dos músculos esqueléticos e ossos (função anabólica). A testosterona também possui efeito sobre o leito vascular, através da redução do perfil inflamatório, modulação dos canais de cálcio e da liberação de óxido nítrico, favorecendo assim a função endotelial.¹

Este hormônio foi sintetizado pela primeira em 1935 por Arnold Butenandt e Leopold Ruzicka que receberam, em 1939, o prêmio Nobel em Química pela descoberta.² Durante pouco mais de 80 anos de descoberta, este hormônio sintético tem sido utilizada com intuito de tratar pacientes com hipogonadismo, mostrando-se eficiente no aumento de massa muscular, força muscular e capacidade funcional.^{3,4} Em contrapartida, sabendo dos efeitos anabólicos, atletas e praticantes de exercício físico tem utilizado essa substância abusivamente para fins estéticos e melhora da performance física, embora não exista consenso em relação a prescrição deste hormônio para esses fins.

De acordo com a Associação Americana de Urologia, a classificação de hipogonadismo deve associar os sinais e sintomas do paciente às concentrações plasmáticas reduzidas de testosterona total, abaixo de 300 ng/dL, avaliadas em duas ocasiões distintas, realizadas no período matutino.⁵ Além disso, na presença de doenças crônicas é recomendado realizar a mensuração das concentrações plasmáticas de testosterona independente da presença de sinais e sintomas, e exames adicionais podem ser incluídos, como o hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), prolactina, estradiol e hemoglobina.⁵

Embora a reposição hormonal de testosterona exerça efeito positivo na melhora de pacientes com doenças cardiovasculares e hipogonadismo, o uso de dosagens supra fisiológicas está relacionado às alterações no perfil lipídico (redução de HDL e aumento de LDL), alterações morfológicas e funcionais do ventrículo esquerdo,⁶ alterações hemodinâmicas e alterações autonômicas.^{7,8} Além do mais, o uso ilícito e abusivo de testosterona está relacionado com uma incidência de 25% de aterosclerose⁹ e complicações cardiovasculares em jovens.¹⁰

Portanto, o objetivo desta revisão é avaliar os efeitos benéficos da reposição hormonal de testosterona em pacientes com baixas concentrações de testosterona e doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca, assim como o efeito do uso excessivo sobre o risco cardiovascular em jovens.

FISIOLOGIA DA TESTOSTERONA

O hipotálamo secreta a cada 60-90 minutos, o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que estimula a hipófise anterior a produzir e liberar o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). Nas gônadas, o FSH estimula as células de *Sertoli* na produção de espermatozoide, enquanto o LH estimula as células de *Leydig* responsáveis pela produção de testosterona.¹¹ A testosterona age diretamente nos receptores androgênicos localizados no músculo esquelético e cardíaco¹² por meio

da conversão de dois metabólicos ativos, a dihidrotestosterona e o estradiol, pela ação das enzimas 5- α -redutase e aromatase, respectivamente.

Os testículos produzem em torno de 3 a 10 mg de testosterona diariamente que correspondem a uma concentração plasmática de 10,4 - 34,7 nmol/L, obtendo seu pico no período matutino.¹¹ Por ser um hormônio esteroide derivado de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), o transporte sanguíneo depende de proteínas carreadoras, onde 58% da testosterona total (TT) estão ligadas à albumina, 40% ligadas à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e apenas 2% estão na sua forma livre, sendo esta quantidade responsável, de fato, pela resposta biológica direta nos tecidos alvos.

As concentrações plasmáticas de testosterona são controladas por um sistema de alça fechada, no qual a concentração plasmática de testosterona exerce uma retroalimentação negativa (*feedback* negativo), sinalizando ao hipotálamo e à hipófise anterior o quanto o sistema necessita, e dessa forma, reduzindo ou aumentando a secreção dos hormônios gonadotróficos (GnRH, FSH e LH).

As células de *Leydig*, situadas no interstício do testículo maduro, produzem aproximadamente 95% da TT (eixo hipotálamo-hipófise-gonadal), e outros 5% correspondem à liberação de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), produzido na zona reticular das glândulas adrenais (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), as quais são estimuladas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise anterior. De forma complementar, há um terceiro eixo responsável pela resposta anabólica (eixo somatotrófico), em que ocorre a secreção do hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) pelo hipotálamo. Este, por sua vez, estimula a hipófise anterior a liberar GH, que no fígado estimula a produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O IGF-1 também exerce efeitos similares à insulina, promovendo síntese proteica no músculo esquelético.

HIPOGONADISMO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

As concentrações plasmáticas de testosterona reduzem com a idade. Embora exista variação no ponto de corte entre laboratórios, o hipogonadismo geralmente é definido como a redução nas concentrações de TT abaixo de 300 ng/dL, associado com a presença de sinais e sintomas, como fadiga exacerbada, redução de vitalidade, infertilidade, disfunção erétil, redução em motivação, redução de libido, depressão, entre outros.⁵ Embora, nenhum desses sintomas sejam específicos do hipogonadismo, a presença de um ou mais desses sintomas pode estar relacionada com baixas concentrações de testosterona. O hipogonadismo pode ser classificado como primário (deficiência dos testículos em secretar testosterona) ou secundário (deficiência no hipotálamo ou hipófise anterior em produzir seus respectivos hormônios).

A prevalência de hipogonadismo em homens com idade igual ou superior a 45 anos é de aproximadamente 38,7%, sendo que, pacientes com doenças crônicas tem maior chance de apresentar baixas concentrações de testosterona do que indivíduos saudáveis.¹³ Em meta-análise incluindo 28.015 sujeitos, a redução nas concentrações plasmáticas de testosterona foi associada ao aumento no

risco de mortalidade em homens por todas as causas e por causas cardiovasculares.¹⁴

As baixas concentrações de testosterona são correlacionadas com uma maior espessura da camada íntima da artéria carótida em indivíduos idosos, com média de idade de 77 anos, sendo 29,2% dessa população pacientes com doenças cardiovasculares conhecidas e 21,5% hipertensos.¹⁵

Em estudos transversais entre pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca (IC) comparados com indivíduos saudáveis pareados pela idade, as concentrações plasmáticas de TT e testosterona livre (TL) mostravam-se reduzidas, enquanto as concentrações plasmáticas de LH e FSH estavam aumentadas.^{16,17} Os resultados desses estudos sugerem que em pacientes com DAC e IC ocorre uma supressão na secreção de hormônios androgênicos anabólicos por hipogonadismo primário, devido à redução das concentrações plasmáticas de testosterona por baixa produção gonadal com consequente aumento reflexo nos hormônios gonadotróficos (GnRH, FSH e LH).

Adicionalmente, em estudo com autópsia, a expressão de receptores androgênicos na artéria coronariana de pacientes com doenças cardiovasculares parece estar reduzida em comparação com pacientes controles saudáveis e naqueles com doenças cardiovasculares, mas que não morreram por causas cardíacas.¹⁸ As concentrações de testosterona também são correlacionadas inversamente com o aumento na duração do intervalo QT,¹⁹ com a reposição exercendo efeito positivo na redução deste intervalo em pacientes com IC.²⁰

Além do mais, as concentrações plasmáticas de testosterona têm sido inversamente correlacionadas com a severidade da DAC,²¹ uma vez que quando maior o número de artérias acometidas menor a concentração plasmática de testosterona.¹⁶ De forma similar, em pacientes com IC, Jankowska e Cols²² demonstraram que múltiplas deficiências anabólicas hormonais no eixo gonadal (TT e TL), adrenal (DHEA-S) e somatotrófico (IGF-1) estavam relacionados com pior prognóstico dessa população. Além disso, a adição de eixos anabólicos afetados mostrou impacto na sobrevida dos pacientes com IC em 74%, 55% e 27% para 1, 2 e 3 eixos acometidos, respectivamente, em um período de três anos de acompanhamento.

Em estudo publicado pelo nosso grupo, além de demonstrarmos maior mortalidade em pacientes com IC e baixas concentrações de testosterona, foi observado que estes pacientes apresentavam maior tempo de internação e maior frequência de readmissões hospitalares em um período de um ano.²³

As concentrações plasmáticas de TT e TL reduzidas em pacientes com IC são associadas, independentemente da idade, marcadores de injúria cardíaca e massa muscular, com a maior redução no consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$), pulso de oxigênio (PO_2) e aumento do equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2).²⁴ Adicionalmente, ficou demonstrada a influência adrenal (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) sobre a intolerância ao exercício físico através da correlação positiva entre DHEA-S e $VO_{2\text{máx}}$, e correlação negativa entre DHEA-S e VE/VCO_2 .²⁵ Estes resultados demonstram que a testosterona possui efeito sobre marcadores de capacidade funcional de pior prognóstico em pacientes com IC.

O aumento do volume da próstata tem sido um ponto constantemente discutido quando a reposição de testosterona

(RT) é proposta como uma forma alternativa de tratamento em pacientes com doenças cardiovasculares. Até o momento, apenas um estudo foi capaz de evidenciar um aumento das concentrações de antígeno prostático específico (PSA - termo em inglês) com a administração crônica deste hormônio,²⁶ enquanto alguns estudos não demonstram tal alteração²⁷ ou um aumento até o limite estabelecido, que deve ser inferior a 4 ng/mL,^{4,28-31} sendo este valor utilizado também como critério de inclusão e exclusão na maioria dos estudos.

Entretanto, a redução nas concentrações plasmáticas de testosterona, como marcador independente de mortalidade em pacientes com doenças cardiovasculares ainda é controverso, enquanto alguns estudos confirmam esse achado,^{22,32,33} outros não conseguiram demonstrar tal associação.^{34,35}

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA E DAC

A restauração do balanço entre anabolismo e catabolismo, por meio da reposição hormonal de testosterona, tem sido proposta por diversos estudos no tratamento de pacientes com DAC e deficiência anabólica hormonal.³⁶ O objetivo da RT é normalizar as concentrações fisiológicas de testosterona e reduzir os sintomas/sinais do hipogonadismo nestes pacientes.

A administração de testosterona pode ser realizada por meio de injeções intramusculares, com algumas alternativas como adesivos, ingestão oral e gel mostrando-se seguras e efetivas no tratamento de pacientes com hipogonadismo.³⁷ Os benefícios observados com a reposição de testosterona não são limitados ao aumento de massa muscular, força muscular, conteúdo mineral ósseo e capacidade funcional.³⁴

O impacto da RT na mortalidade/eventos cardiovasculares têm sido evidenciado por diversos estudos que mostram resultados positivos^{38,39} e negativos.^{40,41} Entretanto, o real risco dessa substância sobre o sistema cardiovascular continua desconhecido.

O tratamento com 7,5g de testosterona gel em uma coorte de 306 indivíduos em um período de três anos aumentou as concentrações de TT e TL, com essas mudanças não apresentando correlação com as alterações de espessura da camada íntima da artéria carótida e escore de cálcio, independente da presença de DAC, diabetes e obesidade.³⁰ Entretanto, em outro estudo que utilizou 5g de testosterona gel em 138 sujeitos por um ano, houve um aumento no volume de placas não calcificadas na artéria coronária, embora os autores não tenham observado mudanças no escore de cálcio. (Tabela 1)⁴²

Estudos têm demonstrado um efeito positivo da testosterona sobre o tônus vascular coronário em pacientes com DAC.^{43,44} Em estudo com administração aguda de testosterona foi observado, em pacientes com DAC, associação negativa entre as concentrações de testosterona e tempo, até aparecimento da depressão no segmento ST > 1mm. Outras alterações como maior frequência cardíaca no ponto de isquemia, menor magnitude eletrocardiográfica e tempo de recuperação do segmento ST foram reportadas nesse trabalho após a administração intravenosa de 2,5mg de testosterona. (Tabela 1)⁴³ Este efeito parece não ser dose-dependente, mas está relacionado com a restauração das concentrações fisiológicas de testosterona que exercem efeito sobre a isquemia miocárdica.⁴⁴

Estes achados também são observados com a administração crônica de testosterona em pacientes com DAC, embora seja apenas em artérias que estejam "íntegras", uma vez que

Tabela 1. Efeitos da reposição de testosterona sobre variáveis relacionadas com o sistema cardiovascular em pacientes com DAC e IC.

	DAC	IC
Reposição de testosterona isolada	↓PCR, ↓IL-1β, ↓TNFα, ↔espessura da íntima média da artéria carótida, ↔escore de cálcio na artéria coronária, ↑perfusão miocárdica, ↓ <i>Angina pectoris</i> , ↓Episódios de isquemia, ↓HOMA-IR, ↓CT, ↓TG.	↓PAD, ↓VE/VO ₂ , ↓HOMA-IR, ↑BRS, ↑VO _{2máx} , ↑6MWT, ↓QTd.
Reposição de testosterona associada ao treinamento físico		↓ANSM, ↑carga de trabalho, ↑massa muscular, ↑CSA tipo I e II.

ANSM, atividade nervosa simpática muscular; BRS, sensibilidade barorreflexa; CSA, área de secção transversa; CT, colesterol total; DAC, doença arterial coronariana; HOMA-IR, índice de resistência insulínica; IC, insuficiência cardíaca; IL-1β, interleucina 1 beta; PAD, pressão arterial diastólica; PCR, proteína C-reativa; QTd, intervalo QT prolongado; TG, triglicérides; TNF-α, fator de necrose tumoral alfa; VE/VO₂, equivalente ventilatório de CO₂; VO_{2máx}, consumo máximo de oxigênio; 6MWT, 6-minute walk test.

as artérias com placas de ateroma parecem não responder de forma significativa ao tratamento com testosterona.⁴⁵

Parte do efeito antiaterogênico da testosterona sobre o leito vascular é atribuído a sua conversão em estrogênio, pela ação da enzima aromatase, enquanto alguns estudos sugerem também que essa melhora seja por meio da alteração no perfil lipídico e inflamatório desses pacientes.³⁶

Portanto, o mecanismo por trás destes benefícios e o efetivo da exposição crônica à testosterona ainda precisam ser elucidados em pacientes com DAC. Adicionalmente, não há estudos na literatura que tenham associado o treinamento físico com a administração de testosterona nesses pacientes, uma vez que a prática regular de exercício físico pode gerar efeitos adicionais no incremento das concentrações de testosterona. (Tabela 1)

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA E IC

Estudos têm demonstrado que a deficiência anabólica hormonal parece não afetar diretamente a função cardíaca,⁴⁶ em contrapartida, outros trabalhos observam uma forte associação positiva entre a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a deficiência anabólica hormonal em pacientes com IC.^{23,34}

As alterações anabólicas hormonais também podem estar relacionadas com a evolução fisiopatológica da IC, onde ocorre a redução da massa e da força muscular, caracterizada clinicamente como caquexia cardíaca e/ou sarcopenia (*muscle wasting* - termo em inglês) tão frequente nessa população. Um dos mecanismos propostos para explicar essa redução de massa muscular é um aumento de marcadores inflamatórios, tais como, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6).⁴⁷ Em estudo experimental com ratos, o aumento significativo de TNF-α parece inibir a secreção gonadal de testosterona pelas células de *Leydig*.⁴⁸ Em estudo do nosso grupo com pacientes com IC e hipogonadismo, demonstramos que a RT pode ter um efeito promissor sobre a melhora da área de secção transversa das fibras do tipo I e II do músculo vasto lateral, principalmente quando associado a um programa regular de treinamento físico.³¹

Alguns estudos têm demonstrado o efeito da RT na melhora do perfil inflamatório de pacientes com doenças cardiovasculares, reduzindo assim, marcadores pro-inflamatórios como TNF-α, IL-6 e PCR, e elevando marcadores anti-inflamatórios, tal como a interleucina-10 (IL-10).^{27,49}

Além da melhora no ganho de força e massa muscular amplamente relatado com o uso da testosterona, a administração crônica de testosterona também exerce efeito na capacidade funcional de pacientes com IC. Diversos estudos têm demonstrado essa melhora com aumento na distância percorrida em

testes de caminhada,^{4,50} ou variáveis do teste cardiopulmonar, como aumento do VO_{2máx} e redução do VE/VO₂.⁴

Em estudo com a administração de 1000 mg de undecanoato de testosterona três vezes em 12 semanas, houve um aumento da sensibilidade barorreflexa em pacientes com IC. Estes achados são de extrema importância, porque além do melhor controle barorreflexo, marcadores de capacidade funcional e ventilatória exercem impacto significativo sobre o prognóstico de pacientes com IC. (Tabela 1)

A administração de testosterona parece não afetar a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de pacientes com IC, uma vez que alguns estudos demonstram um aumento isolado de PAS,²⁸ enquanto outros uma redução de PAD,⁴ mas essas alterações relatadas não possuem impacto clínico significativo. Adicionalmente, a frequência cardíaca parece não ser afetada com o tratamento da RT em pacientes com IC.⁴

Portanto, a administração de testosterona exerce efeito sobre variáveis de capacidade funcional que melhoram a qualidade de vida dos pacientes com IC, enquanto não existem relatos na literatura do efeito crônico dessa substância no sistema cardiovascular.

Em pouco mais de uma década, a venda global de testosterona aumentou em 12 vezes, saindo de uma movimentação econômica anual de 150 milhões de dólares (2000) para 1,8 bilhões (2011).⁵¹ Nos Estados Unidos, a prescrição de testosterona aumentou quase quatro vezes em homens com idade igual ou superior a 40 anos entre 2001 (0,81%) e 2011 (2,91%).⁵² No entanto, não há estudos semelhantes realizados com a população brasileira.

Conhecendo os efeitos da testosterona no músculo esquelético, atletas começaram a utilizá-la para acelerar o processo de desenvolvimento muscular, ganho de força e aumento de desempenho físico, além de objetivar melhoras estéticas. No entanto, o uso de quantidades suprafisiológicas desta substância pode aumentar o risco cardiovascular, provocando hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda, aumento da resistência vascular periférica e alterações na função diastólica/sistólica do ventrículo esquerdo. (Tabela 2)

Tabela 2. Efeitos do uso abusivo de testosterona e análogos sobre variáveis relacionadas com o sistema cardiovascular em jovens atletas.

Uso abusivo de EAA
↓HDL, ↑LDL, ↑PAS, ↑PAD, ↑PAM, ↑ANSM, ↓FCR1, ↓FCR2, ↓BRS, ↓↔FEVE, ↓Fluxo sanguíneo muscular, ↓VO _{2máx} , ↑Incidência de aterosclerose.

ANSM, atividade nervosa simpática muscular; BRS, sensibilidade barorreflexa; EAA, esteroides androgênicos anabolizantes; FCR1/2, frequência cardíaca de recuperação 1º e 2º minuto; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; PAS, pressão arterial sistólica; VO_{2máx}, consumo máximo de oxigênio.

Em estudo publicado pelo nosso grupo, a auto administração de esteroide androgênicos anabolizantes (EAA) mostrou ter efeito sobre o aumento sustentado da PAD e PAS em um período de 24 horas, e este aumento foi associado com uma elevação da atividade nervosa simpática muscular.⁷ Outra informação importante desse estudo foi a redução do fluxo sanguíneo muscular do antebraço que os usuários de EAA apresentaram em comparação com o grupo controle saudável, podendo essa redução ser decorrente do aumento da atividade nervosa simpática observada. É comum também observarmos alterações no controle parassimpático, avaliado pela menor redução da frequência cardíaca de recuperação após teste cardiopulmonar máximo de esforço.⁸

A causa da elevação da PA e da atividade nervosa simpática não é clara, mas pode estar relacionada às alterações no controle barorreflexo arterial. Em estudo com usuários de EAA foi demonstrado pelo nosso grupo que a sensibilidade barorreflexa arterial estava diminuída nestes indivíduos em comparação com jovens saudáveis.⁵³ Este aumento da PA pode também estar associado à sobrecarga hemodinâmica dos ventrículos, gerando inclusive alterações no remodelamento cardíaco.⁵⁴ O aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo pode causar diminuição na função sistólica com impacto na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ou função diastólica sem alteração da FEVE, caracterizando dessa maneira um quadro muito similar à IC com FE reduzida ou preservada.^{6,55}

Há registros na literatura de morte súbita com associação de alta dosagem de testosterona, principalmente de origem cardiovascular. Em um estudo de caso, um jovem de 23 anos, usuário de EAA, faleceu após uma parada cardíaca sem apresentar sintomas prévios. O estudo necroscópico cardíaco revelou hipertrofia, dilatação do ventrículo esquerdo, fibrose intersticial e agregação plaquetária aumentada.⁵⁶ Outros casos de usuários de EAA que faleceram repentinamente após alguns meses de uso abusivo revelaram, após necrópsias cardíacas, alguns focos de necrose e fibrose no ventrículo esquerdo.⁵⁷

Em estudo experimental em ratos tratados com EAA, foi observado acúmulo de colágeno no tecido cardíaco. O possível mecanismo para explicar este aumento é a ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), uma vez que o tratamento com losartana evitou o aumento de tecido fibroso nos ratos que também receberam EAA.⁵⁸ Estes achados mostram claramente que o uso abusivo de EAA pode levar ao aumento da PA através de uma perda na sensibilidade barorreflexa ou por possível aumento da ativação do SRAA, promovendo implicações cardíacas importantes. (Tabela 2)

De forma complementar, os estudos nessa temática demonstram que o uso abusivo dessas substâncias leva à alteração lipídica (redução de HDL e aumento de LDL). Além da redução das partículas de HDL, nós temos observado que

a função da HDL (efluxo da HDL) está diminuída em usuários de EAA. Em outras palavras, a capacidade da HDL em realizar o transporte reverso do colesterol está diminuída, o que pode ter como consequência clínica o aparecimento precoce de DAC,⁹ que pode evoluir para o infarto agudo do miocárdio.⁵⁹ De fato, nós demonstramos em um grupo de usuários de EAA que a DAC estava presente em 25% dos usuários.⁹

Estudo clínico e observacional em que se avaliou a quantidade de cálcio nas artérias coronárias por meio de ressonância nuclear magnética mostrou que usuários de EAA apresentam aumento na quantidade de cálcio intracoronário.⁶⁰ No entanto, neste estudo não foi esclarecido se a deposição de cálcio pode provocar doença aterosclerótica do tipo obstrutiva ou se ela é dependente de um processo de fibrose intersticial.

Portanto, podemos observar com estes estudos que usuários de EAA apresentam alterações cardiovasculares e metabólicas, com sinais clínicos de DAC e IC, além de alterações comuns como na síndrome metabólica, incluindo aumento da PA e redução do HDL. Dessa maneira, o uso abusivo e indiscriminado dessas substâncias, compostos basicamente de derivados da testosterona, pode levar ao desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares em jovens usuários de EAA.

CONCLUSÃO

A administração de testosterona tem surgido com uma opção segura e efetiva no tratamento de pacientes com DAC e IC. Estudos nesta área não demonstram efeitos adversos importantes nessa população, além disso, a prática regular de exercício físico pode otimizar o aumento nas concentrações plasmáticas de testosterona nessa população. No entanto, estas adaptações são dependentes de uma série de fatores como dosagem, tipo de testosterona utilizada, forma de administração, tempo de uso, entre outros. Adicionalmente, não sabemos se a deficiência anabólica observada nestes pacientes pode ser a causa ou consequência do desenvolvimento dessas condições. Dessa maneira, há uma necessidade eminente de estudos que abordem essas questões com intuito de determinar qual o impacto da testosterona sobre o sistema cardiovascular. Por outro lado, enquanto o tratamento com doses fisiológicas pode ser benéfico em homens com deficiência anabólica hormonal, o uso indiscriminado e em doses supra fisiológicas, está associado a diversas alterações cardiovasculares importantes em jovens atletas e frequentadores de academia.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. GWPF, MRS e FRS realizaram a pesquisa bibliográfica e contribuíram para a elaboração do manuscrito, assim como a criação das tabelas. CEN e MJNNA realizaram a revisão do manuscrito e contribuíram para o conceito intelectual do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: A vascular hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013;217(3):R47-71.
2. Nieschlag E, Nieschlag S. *Endocrine history: The history of discovery, synthesis and development of testosterone for clinical use.* *Eur J Endocrinol.* 2019;180(6):R201-R212.
3. Travison TG, Basaria S, Storer TW, Jette AM, Miciek R, Farwell

- WR, et al. Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(10):1090-9.
4. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):919-27.
 5. **Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-2.**
 6. Nottin S, Nguyen LD, Terbah M, Obert P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue doppler imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(6):912-5.
 7. Alves MJ, Dos Santos MR, Dias RG, Akiho CA, Laterza MC, Rondon MU, et al. Abnormal neurovascular control in anabolic androgenic steroids users. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(5):865-71.
 8. dos Santos MR, Dias RG, Laterza MC, Rondon MU, Braga AM, de Moraes Moreau RL, et al. Impaired post exercise heart rate recovery in anabolic steroid users. *Int J Sports Med*. 2013;34(10):931-5.
 9. **Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, Lima TP, et al. Diminished cholesterol efflux mediated by hdl and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. *Atherosclerosis*. 2019;283:100-5.**
 10. **Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation*. 2017;135(21):1991-2002.**
 11. **Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250-63.**
 12. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH, Gwathmey JK, Green GE, Schiebinger RJ. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation*. 1998;98(3):256-61.
 13. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The him study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-9.
 14. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittter GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19.
 15. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation*. 2004;109(17):2074-9.
 16. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, et al. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res*. 2007;19(2):176-82.
 17. Chen Q, Li XY, Li JY, Zhang WY, Li HT, Liu F. [A comparative survey of sex hormones levels between elderly men with chronic heart failure and normal elderly subjects]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005;33(6):505-8.
 18. **Liu K, Shen C, Chen X. Expression of androgen receptor in coronary artery in the cases of sudden coronary death. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(4):3742-47.**
 19. Charbit B, Christin-Maitre S, Démolis JL, Soustre E, Young J, Funck-Brentano C. Effects of testosterone on ventricular repolarization in hypogonadic men. *Am J Cardiol*. 2009;103(6):887-90.
 20. Malkin CJ, Morris PD, Pugh PJ, English KM, Channer KS. Effect of testosterone therapy on qt dispersion in men with heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92(10):1241-43.
 21. **Lai J, Ge Y, Shao Y, Xuan T, Xia S, Li M. Low serum testosterone level was associated with extensive coronary artery calcification in elderly male patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2015;26(5):437-41.**
 22. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: Prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006;114(17):1829-37.
 23. **Santos MR, Sayegh AL, Groehs RV, Fonseca G, Trombetta IC, Barretto AC, et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):256-64.**
 24. Jankowska EA, Filippatos G, Ponikowska B, Borodulin-Nadziejka L, Anker SD, Banasiak W, et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(5):442-50.
 25. Pastor-Pérez FJ, Manzano-Fernández S, Garrido Bravo IP, Nicolás F, Tornel PL, Lax A, de la Morena G, et al. Anabolic status and functional impairment in men with mild chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108(6):862-66.
 26. Holmäng S, Mårin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate*. 1993;23(2):99-106.
 27. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: The double-blinded placebo-controlled moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):602-12.
 28. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: A double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J*. 2006;27(1):57-64.
 29. **Navarro-Peñalver M, Perez-Martinez MT, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Lupón-Rosés J, Roig-Minguell E, et al. Testosterone replacement therapy in deficient patients with chronic heart failure: A randomized double-blind controlled pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(6):543-50.**
 30. **Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(6):570-81.**
 31. **Dos Santos MR, Sayegh AL, Bacurau AV, Arap MA, Brum PC, Pereira RM, et al. Effect of exercise training and testosterone replacement on skeletal muscle wasting in patients with heart failure with testosterone deficiency. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(5):575-86.**
 32. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Grammer TB, Obermayer-Pietsch B. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:482-8.
 33. Pascual-Figal DA, Tornel PL, Nicolás F, Sánchez-Más J, Martínez MD, Gracia MR, et al. Sex hormone-binding globulin: A new marker of disease severity and prognosis in men with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1381-87.
 34. Wu HY, Wang XF, Wang JH, Li JY. Testosterone level and mortality in elderly men with systolic chronic heart failure. *Asian J Androl*. 2011;13(5):759-63.
 35. Güder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Störk S. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. *Heart*. 2010;96:504-9.
 36. Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, Volterrani M, et al. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010;142(1):50-5.
 37. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):507-14.
 38. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-58.

39. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2706-15.
40. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-22.
41. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-36.
42. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, Mohler ER 3rd, Wenger NK, Bhasin S, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-16.
43. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;99(13):1666-70.
44. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999;100(16):1690-96.
45. Webb CM, Elkington AG, Kraidly MM, Keenan N, Pennell DJ, Collins P. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;101(5):618-24.
46. Han Y, Sun W, Sun G, Hou X, Gong Z, Xu J, et al. A 3-year observation of testosterone deficiency in chinese patients with chronic heart failure. *Oncotarget*. 2017;8:79835-842.
47. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*. 1997;96(2):526-34.
48. Xiong Y, Hales DB. The role of tumor necrosis factor-alpha in the regulation of mouse leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology*. 1993;132(6):2438-44.
49. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-18.
50. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*. 2004;90(4):446-7.
51. Handelsman DJ. Global trends in testosterone prescribing, 2000-2011: Expanding the spectrum of prescription drug misuse. *Med J Aust*. 2013;199(8):548-1.
52. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the united states, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med*. 2013;173(15):1465-6.
53. Santos MRD, Sayegh ALC, Armani R, Costa-Hong V, Souza FR, Toschi-Dias E, et al. Resting spontaneous baroreflex sensitivity and cardiac autonomic control in anabolic androgenic steroid users. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73:e226.
54. D'Andrea A, Caso P, Salerno G, Scarafili R, De Corato G, Mita C, et al. Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: A doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sports Med*. 2007;41(3):149-55.
55. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Picard MH, Hutter AM, et al. Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):472-76.
56. Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death--a case report and review of the literature. *Int J Legal Med*. 1998;111(5):261-64.
57. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, Silingardi E, Licata M, Beduschi G, et al. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: Morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med*. 2007;121(1):48-53.
58. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(6):H3575-83.
59. Mewis C, Spyridopoulos I, Kühnkamp V, Seipel L. Manifestation of severe coronary heart disease after anabolic drug abuse. *Clin Cardiol*. 1996;19(2):153-5.
60. Santora LJ, Marin J, Vangrow J, Minegar C, Robinson M, Mora J, et al. Coronary calcification in body builders using anabolic steroids. *Prev Cardiol*. 2006;9(4):198-201.