

Polimorfismo e esteroides androgênicos anabólicos: uma revisão integrativa**Polymorphism and anabolic androgenic steroids: an integrative review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-209

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:04/08/2020

Cláudio José Mendes Júnior

Graduando em Biomedicina pelo centro Universitário Unifavip.

Instituição: Centro Universitário Unifavip

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740 – Brasil

E-mail: jr_chininha@hotmail.com

Alcides Euzebio Tavares Xavier

Graduando em Biomedicina pelo centro Universitário Unifavip.

Instituição: Centro Universitário Unifavip

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740 – Brasil

E-mail: alcidestavaresx@outlook.com

Mi Hwa Morais Oliveira

Graduanda em Biomedicina pelo centro Universitário Unifavip.

Instituição: Centro Universitário Unifavip

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740 – Brasil

E-mail: mihwaoliveira@gmail.com

Milena Gouveia Soares

Graduanda em Biomedicina pelo centro Universitário Unifavip.

Instituição: Centro Universitário Unifavip

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740 – Brasil

E-mail: milenagouveiasoares@gmail.com

Lidiane Gomes da Silva

Doutora em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Centro Universitário Unifavip

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis, Caruaru - PE, 55024-740 – Brasil

E-mail: lidianegomesp@hotmail.com

Nathalia Joanne Bispo Cezar

Doutora em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade de São Paulo

Instituição: Centro Universitário Unifavip

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800 – Indianópolis

E-mail: nathalia.cezar@unifavip.edu.br

RESUMO

Esteroides androgênicos anabólicos (EAAs) são substâncias relacionadas a testosterona que estimularão o crescimento dos tecidos corporais e aumento da performance em exercícios. O uso desses esteroides por frequentadores de academia e fisiculturistas tem se tornado um problema de saúde pública. Determinados polimorfismos genéticos (SNPs), causam alterações no metabolismo destas substâncias podendo agravar os efeitos colaterais. Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa é descrever a influência dos SNPs bem como a potencialização dos efeitos colaterais após uso contínuo de EAAs. Este estudo consiste em uma revisão narrativa realizada entre os meses de março e abril de 2019 utilizando-se artigos publicados entre os anos de 2008 e 2019 obtidos a partir do banco de dados PubMed utilizando os descritores obtidos através do DeCs: "Polymorphism" AND "Anabolic Agents". Foram incluídos artigos que fizessem relação direta com o tema proposto e apresentasse resultados em humanos. Artigos que não abordavam a temática central desta pesquisa foram excluídos. Foram encontrados 29 artigos, após leitura prévia apenas 11 foram selecionados. Dentre os resultados obtidos, o polimorfismo no gene UGT2B17 foi o mais citado, o mesmo causa uma diminuição da excreção de testosterona pela urina, permitindo uma maior concentração no sangue podendo assim agravar os efeitos colaterais. Além deste, polimorfismos nos genes ATP8B1/ABCB11, CYP17 e receptores β -adrenérgicos também foram citados como responsáveis por alterações metabólicas destas substâncias. Diante do exposto, este estudo possibilitou identificar quais são os polimorfismos relatados com maior frequência na literatura quando associado a EAAs. De toda forma, faz-se necessário novos estudos com o intuito de elucidar de forma clara quais prejuízos o uso indiscriminado destas substâncias pode trazer ao indivíduo em longo prazo.

Palavras chave: EAA, Polimorfismo, Gene, Esteroides androgênicos anabólicos.

ABSTRACT

Anabolic androgenic steroids (EAAs) are testosterone-related substances that will stimulate body tissue growth and increase performance in exercise. The use of these steroids by gymgoers and bodybuilders has become a public health problem. Certain genetic polymorphisms (SNPs), cause changes in the metabolism of these substances and can worsen side effects. In view of the above, the objective of this research is to describe the influence of SNPs as well as the potentiation of side effects after continuous use of EAAs. This study consists of a narrative review conducted between March and April 2019 using articles published between 2008 and 2019 obtained from the PubMed database using the descriptors obtained through DeCs: "Polymorphism" AND "Anabolic Agents". Articles were included that had a direct relation with the proposed theme and presented results in humans. Articles that did not address the central theme of this research were excluded. Twenty-nine articles were found, after previous reading only 11 were selected. Among the results obtained, polymorphism in the UGT2B gene17 was the most cited, it causes a decrease in the excretion of testosterone by the urine, allowing a higher concentration in the blood, thus aggravating the side effects. In addition, polymorphisms in ATP8B1/ABCB11, CYP17 and β -adrenergic receptors were also cited as responsible for metabolic changes in these substances. In view of the above, this study made it possible to identify which polymorphisms are most frequently reported in the literature when associated with ASAs. In any case, new studies are necessary in order to clearly elucidate what damage the indiscriminate use of these substances can bring to the individual in the long term.

Keywords: EAA, Polymorphism, Gene, anabolic androgenic steroids.

1 INTRODUÇÃO

Esteroides androgênicos anabólicos (EAAs) são uma classe de substâncias que incluem algumas drogas ou substâncias hormonais, químicas e farmacológicas relacionadas a testosterona. Tais substâncias irão estimular o crescimento dos tecidos corporais (SCALLY, 2008), exibindo efeitos anabólicos (síntese proteínas) e androgênicos (masculinização) (DESHMUKH et al., 2010). Alguns atletas utilizam para ganho de massa muscular e aumento da performance em exercícios (ERICSSON et al., 2015), mesmo não sendo uma opinião unânime entre os pesquisadores o ganho significativo (DAVIS; LOIACONO; SUMMERS, 2008).

O consumo de substâncias dessa categoria por atletas amadores ou profissionais é proibido, porém, estes componentes são frequentemente detectados em doses mais elevadas que o permitido pela Agência Mundial *Antidoping* (WADA) sendo assim, um problema no mundo dos esportes (STARCEVIC; BUTCH, 2008; DESHMUKH et al., 2010; GREVIK et al., 2011; ERICSSON et al., 2015; FABREGAT et al., 2016).

O abuso destas substâncias classificadas como ilícitas para fins estéticos e recreacionais por fisiculturistas profissionais e amadores, ou até mesmo por frequentadores de academias que visam um aprimoramento corporal de forma mais rápida, passa a ser uma grande preocupação da sociedade, tornando-se um crescente problema de saúde pública (GREVIK et al., 2011).

Por se tratar de substâncias semelhantes à produzidas de forma endógena, o corpo tem seus próprios mecanismos de excreção. Porém, mutações genéticas podem modificar esse processo dificultando a eliminação. Polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) são variações na sequência de ácidos desoxirribonucleicos (DNA) que podem resultar em alterações na estrutura das proteínas e alterar seu funcionamento (DAVIS; LOIACONO; SUMMERS, 2008).

Genes relacionados com a excreção da testosterona podem apresentar variações, as quais ocasionam no indivíduo portador uma menor excreção urinária de testosterona. A diminuição da excreção desta substância, incorre em altas concentrações no organismo e pode estar diretamente relacionada ao surgimento do câncer de próstata (KARYPIDIS et al., 2008). Outros efeitos colaterais causados por doses supra fisiológicas de testosterona são atrofia testicular, azoospermia, acne, ginecomastia, entre outros (SCALLY, 2008).

Sendo assim, esta pesquisa tem como objetivo descrever a influência de SNPs e a potencialização dos efeitos colaterais após uso contínuo de EAAs.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa produzida durante o período de março e abril de 2019. Foram utilizados para elaboração do presente manuscrito, artigos obtidos a partir do banco de dados PubMed, publicados entre os anos de 2008 e 2019. Nesta pesquisa, foram usados os seguintes descritores: “*Polymorphism*” e “*Anabolic Agents*” consultados através do DeCS e que foram combinados via indicador booleano *AND*. Utilizando dos mesmos descritores, foram feitas pesquisas no EBSCO e Bireme, porém os artigos encontrados foram iguais aos obtidos no PubMed. Foram incluídos artigos que relacionaram diretamente os temas e que apresentaram resultados em humanos. Artigos que não abordavam a temática central desta pesquisa foram excluídos. Foram encontrados 29 artigos e após uma leitura prévia destes, apenas 11 apresentaram-se diretamente relacionados ao tema proposto neste estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido a semelhança com a testosterona, esteroides androgênicos anabólicos tem propriedades análogas a este hormônio e apresentam alta afinidade com receptores androgênicos. Essa ligação modula tanto os efeitos androgênicos como os anabólicos (SCALLY, 2008). Mutações nos genes responsáveis por gerar esses receptores podem influenciar a sinalização celular e a dessensibilização, podendo aprimorar os efeitos anabólicos e intensificar os efeitos colaterais (DAVIS; LOIACONO; SUMMERS, 2008).

Polimorfismos nos genes dos receptores β -adrenérgicos (β -AR), causam uma dessensibilização nestes receptores que influencia na eficácia e regulação na exposição aos agonistas. Estudos que realizaram ensaios utilizando drogas que estimulam estes receptores em indivíduos portadores de polimorfismos neste gene (β -AR), não apresentaram melhoria convincente de atletas treinados, além de ter sido observado um risco real de dano cardíaco associado ao uso prolongado de drogas agonistas com relação a esses receptores (DAVIS; LOIACONO; SUMMERS, 2008).

Nos receptores β_1 -AR dois polimorfismos são os mais frequentes. O primeiro é a substituição de uma citosina por uma guanina no nucleotídeo 1165. Essa substituição produz uma arginina ao invés de uma glicina e apresenta-se como uma variante hipofuncional. Essa proteína não parece estar associada às alterações na resposta hemodinâmica à noradrenalina, pressão arterial ou frequência cardíaca, mas em indivíduos com essa variante mostram maiores alterações na pressão arterial quando tratados com antagonistas do β -AR. O

segundo polimorfismo consiste na alteração no nucleotídeo 145, onde há troca de uma adenina por uma guanina, gerando uma glicina no lugar de uma serina, havendo uma atividade maior estimulada por agonistas e basais e maior regulação negativa do que a variante Ser49. Nesse caso, existe uma associação alternativa para a pressão arterial e frequência cardíaca, mas não para hipertensão ou efeitos estimulantes da noradrenalina (DAVIS; LOIACONO; SUMMERS, 2008). Adicionalmente, nos receptores β_2 -AR a mutação mais comum relatada é a substituição de uma arginina por uma glicina, causada pela troca de uma adenina por uma guanina no nucleotídeo 46. Esse polimorfismo produz uma variante mais susceptível à regulação negativa promovida por agonistas do tipo selvagem. Neste caso, os indivíduos podem apresentar rápida regulação negativa dos β_2 -AR e perda de resposta aos agonistas do β_2 -AR. Se tratando de receptores β_3 -AR, o único polimorfismo relatado T>C no nucleotídeo 190, produz uma arginina ao invés de um triptofano, causando uma redução na resposta a estimulação da produção de adenosina monofosfato cíclica. Esse tipo de mutação pode ser um determinante genético para obesidade e diabetes tipo 2. (DAVIS; LOIACONO; SUMMERS, 2008).

El Sherrif e colaboradores (2013), avaliaram dois pacientes com função hepática diminuída e relacionaram EAAs comercializados como suplementos alimentares e mutações no gene *ATP8B1/ABCB11*, porém, não foi vinculada a relação entre este polimorfismo e hepatotoxicidade. O caso 1 apresentou a substituição de guanina por adenina no nucleotídeo 3 do gene *ABCB11*, gerando a troca de uma arginina por uma histidina. O caso 2 não apresentou nenhuma anormalidade nos genes *ATP8B1* ou *ABCB11*.

Neste contexto, perturbações no perfil endócrino e metabolismo de colesterol em usuários de EAAs foram estudadas por Gärevik et al. (2011). Os genótipos dos indivíduos foram separados em alelos homocigotos (del/del e ins/ins) e heterocigotos (ins/del) nos exons 1 e 6 deste gene. Os autores observaram que o uso de EAAs induz a polimorfismos deletérios no gene *UGT2B17*, resultando em altos níveis de hormônio luteinizante (LH) e HDL baixo.

O gene receptor de vitamina D (VDR), é responsável por sintetizar uma proteína que irá atuar como receptor de vitamina D e está associado aos níveis de hormônio luteinizante (LH). O SNP *rs2228570*, substituição de T>C localizado no éxon 9 altera a expressão do receptor de vitamina D. Por outro lado, o SNP T>C situado no sítio de iniciação de tradução, resulta em uma proteína com três aminoácidos a menos, levando a diminuição nos níveis de LH circulante. Em contrapartida, o polimorfismo C>T neste mesmo sítio causa a baixa

atividade da proteína VDR e torna o indivíduo mais susceptível à cânceres hormonais (BJÖRKHEM-BERGMAN et al., 2018).

Dentre os polimorfismos associados a EAA analisados, os mais observados são os SNPs no gene *UGT2B17*. Este gene está expresso em altos níveis na próstata e está relacionando com a eliminação da testosterona na urina, pois trata-se da principal enzima da subfamília UGT2B a conjugar o glucuronídeo em testosterona, facilitando sua excreção. Indivíduos portadores de SNP deletério neste gene apresentavam concentrações menores de testosterona e epitestosterona (derivado da testosterona) na urina e concentrações maiores presentes no organismo, aumentando os benefícios e também os malefícios (SAUGY et al., 2007; KARYPIDIS et al., 2008; STARCEVIC; BUTCH, 2008; DESHMUKH et al., 2010; ERICSSON et al., 2015; FABREGAT et al., 2016;). Adicionalmente, Martín-Escudero et al. (2019) avaliaram amostras de urina de 12 atletas que receberam uma dose única de testosterona durante 13 meses e concluíram que esta administração induziu um aumento significativo nas concentrações urinárias dos componentes alvos, independente do genótipo (ins/ins, del/del ou ins/del).

Ohlsson et al. (2009) citaram a enzima CYP17A1, onde um polimorfismo na região promotora causado pela substituição de timina por citosina pode explicar parte das relações entre testosterona e epitestosterona em diferentes populações étnicas, tendo em vista que esta enzima está envolvida na produção desta última substância. Corroborando com estes resultados, Ekström et al. (2019) demonstraram o impacto do hormônio contraceptivo no perfil de esteroide urinário. Nesse estudo foi observado que mulheres homozigotas para C apresentaram menor supressão da epitestosterona urinária em comparação aquelas portadoras do alelo T. Deste modo, a presença do alelo T pode estar relacionada com atividade menor do que a observada na presença da variante C.

4 CONCLUSÃO

Com base nos achados da literatura, fica evidente que determinados polimorfismos interferem diretamente na regulação e excreção dos esteroides androgênicos anabólicos, agravando alguns dos efeitos colaterais devido as alterações nas concentrações basais dos hormônios através da ingestão exógena. Dos polimorfismos encontrados, os observados no gene *UGT2B17* foram os mais bem estudados, devido ao fato de estarem diretamente associados à detecção dos níveis de testosterona e epitestosterona excretados na urina. Sendo assim, o entendimento do funcionamento desse gene é de extrema importância pois

poderá auxiliar na realização mais efetiva dos testes *antidoping*. Com base neste estudo foi possível compreender que o uso de EAAs de forma descontrolada e desconhecida pela população, pode acarretar graves doenças metabólicas. Portanto, são necessários novos estudos com intuito de elucidar de forma clara os prejuízos associados ao uso indiscriminado destas substâncias.

REFERÊNCIAS

BJÖRKHEM-BERGMAN, L. et al. Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism is associated with LH levels in men exposed to anabolic androgenic steroids. *BMC Research Notes*, v. 11, n. 1, p. 4–9, 2018.

DAVIS, E.; LOIACONO, R.; SUMMERS, R. J. The rush to adrenaline: Drugs in sport acting on the β -adrenergic system. *British Journal of Pharmacology*, v. 154, n. 3, p. 584–597, 2008.

DESHMUKH, N. et al. Potentially harmful advantage to athletes: A putative connection between UGT2B17 gene deletion polymorphism and renal disorders with prolonged use of anabolic androgenic steroids. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*, v. 5, n. 1, p. 1–7, 2010.

EKSTRÖM, L. et al. Impact of hormonal contraceptives on urinary steroid profile in relation to serum hormone changes and CYP17A1 polymorphism. *Drug Testing and Analysis*, v. 11, n. 9, p. 1284–1289, 2019.

EL SHERRIF, Y. et al. Hepatotoxicity from anabolic androgenic steroids marketed as dietary supplements: Contribution from ATP8B1/ABCB11 mutations? *Liver International*, v. 33, n. 8, p. 1266–1270, 2013.

ERICSSON, M. et al. Dose-dependent testosterone sensitivity of the steroidal passport and GC-C-IRMS analysis in relation to the UGT2B17 deletion polymorphism. *Drug Testing and Analysis*, v. 7, n. 11–12, p. 1063–1070, 2015.

FABREGAT, A. et al. Factors affecting urinary excretion of testosterone metabolites conjugated with cysteine. *Drug Testing and Analysis*, v. 8, n. 1, p. 111–120, 2016.

GREVIK, N. et al. Long term perturbation of endocrine parameters and cholesterol metabolism after discontinued abuse of anabolic androgenic steroids. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 127, n. 3–5, p. 295–300, 2011.

KARYPIDIS, A. H. et al. Deletion polymorphism of the UGT2B17 gene is associated with increased risk for prostate cancer and correlated to gene expression in the prostate. *Pharmacogenomics Journal*, v. 8, n. 2, p. 147–151, 2008.

MARTÍN-ESCUADERO, P. et al. Impact of the UGT2B17 polymorphism on the steroid profile. Results of a crossover clinical trial in athletes submitted to testosterone administration. *Steroids*, v. 141, n. October 2018, p. 104–113, 2019.

OHLSSON, C. et al. Genetic aspects of epitestosterone formation and androgen disposition: influence of polymorphisms in CYP17 and UGT2B enzymes. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 18, n. 6, p. 477–485, 2009.

SAUGY, M. et al. From population- to subject-based limits of T/E ratio to detect testosterone abuse in elite sports. *Forensic Science International*, v. 174, n. 2–3, p. 166–172, 2007.

SCALLY, M. *Anabolic Steroids - A question of muscle*. [s.l: s.n.].

STARCEVIC, B.; BUTCH, A. W. Genetic variations in UDP-glucuronosyl transferase 2B17: Implications for testosterone excretion profiling and doping control programs. *Clinical Chemistry*, v. 54, n. 12, p. 1945–1947, 2008.