

**ENDOCRINOLOGIA
FEMININA: MECANISMOS
MOLECULARES DE
RESISTÊNCIA ENZIMÁTICA,
DESSENSIBILIZAÇÃO
RECEPTORA E
MODULAÇÃO
TRANSCRICIONAL
ANDROGÊNICA EM
MULHERES USUÁRIAS DE
ESTEROIDES
ANABOLIZANTES**

**FEMALE ENDOCRINOLOGY: MOLECULAR MECHANISMS OF ENZYMATIC
RESISTANCE, RECEPTOR DESENSITIZATION, AND ANDROGEN
TRANSCRIPTIONAL MODULATION IN WOMEN USING ANABOLIC
STEROIDS**

Edson Carlos Zaher Rosa¹

RESUMO

A utilização de esteróides anabolizantes androgênicos em mulheres representa um fenômeno crescente e multifatorial, inserido no contexto contemporâneo da medicina do exercício, endocrinologia, farmacologia e fisiologia do esporte.

A exposição crônica a andrógenos exógenos promove alterações profundas na homeostase endócrina, desencadeando mecanismos adaptativos complexos que envolvem resistência enzimática, dessensibilização do receptor androgênico e remodelação das vias intracelulares de sinalização e transcrição gênica.

Este estudo tem como objetivo aprofundar a análise dos mecanismos moleculares que sustentam a resistência androgênica funcional em mulheres usuárias de esteróides anabolizantes, com ênfase na interação entre vias PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, AMPK, FOXO e SIRT1, além de processos epigenéticos e redox.

Trata-se de revisão narrativa analítica baseada em literatura científica contemporânea, evidenciando que a exposição crônica a andrógenos promove downregulation do receptor androgênico, alterações na expressão de coativadores nucleares, modulação enzimática e reprogramação epigenética, culminando em resistência anabólica, disfunção metabólica e variabilidade fenotípica.

A compreensão desses mecanismos é essencial para o manejo clínico e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras.

Palavras-chave: Andrógenos; receptor androgênico; resistência hormonal; esteroides anabolizantes; sinalização celular; epigenética; metabolismo esteroidal; Endocrinologia feminina.

ABSTRACT

The use of anabolic androgenic steroids in women has become

increasingly prevalent in modern exercise medicine and aesthetic endocrinology.

Chronic exposure to exogenous androgens induces profound endocrine disruptions, leading to complex adaptive mechanisms involving enzymatic resistance, androgen receptor desensitization, and intracellular signaling remodeling.

This study aims to provide an in-depth molecular analysis of functional androgen resistance in female steroid users, focusing on PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, AMPK, FOXO, and SIRT1 pathways, as well as epigenetic and redox processes.

This is an analytical narrative review based on current scientific literature.

Findings indicate that chronic androgen exposure leads to androgen receptor downregulation, altered coactivator expression, enzymatic modulation, and epigenetic reprogramming, resulting in anabolic resistance and metabolic dysfunction. Understanding these mechanisms is essential for clinical management and therapeutic innovation.

Keywords: Androgens; androgen receptor; hormonal resistance; anabolic steroids; cellular signaling; epigenetics; steroid metabolism; Female endocrinology.

1. INTRODUÇÃO

A Endocrinologia feminina contemporânea, quando analisada sob a perspectiva da fisiologia molecular metabólica, fisiopatologia e farmacologia, nos mostra um sistema altamente sensível a perturbações exógenas, especialmente aquelas relacionadas à administração de esteróides anabolizantes androgênicos.

Diferentemente do eixo hormonal masculino, cuja fisiologia apresenta maior tolerância a flutuações androgênicas, o organismo feminino opera sob um delicado equilíbrio entre estrogênios, andrógenos e progesterona, sendo particularmente vulnerável a alterações abruptas nesse sistema.

A introdução de andrógenos exógenos em níveis suprafisiológicos promove uma ruptura significativa desse equilíbrio, desencadeando uma cascata de eventos adaptativos que envolvem não apenas alterações nos níveis hormonais circulantes, mas também profundas modificações na maquinaria intracelular responsável pela interpretação e resposta ao estímulo hormonal.

Nesse contexto, a resposta biológica aos andrógenos deixa de ser linear e passa a depender de múltiplos fatores interdependentes, incluindo densidade e funcionalidade do receptor androgênico, atividade enzimática local, integridade das vias de sinalização intracelular e regulação epigenética da expressão gênica.

Um dos fenômenos mais relevantes nesse cenário é a emergência de um estado de resistência androgênica funcional, caracterizado pela redução progressiva da resposta tecidual aos andrógenos, mesmo na presença de concentrações elevadas dessas substâncias.

Esse fenômeno apresenta paralelos conceituais com outras formas de resistência hormonal, como a resistência à insulina, e envolve mecanismos complexos que incluem dessensibilização receptora, downregulation, alterações pós-traducionais e reprogramação epigenética.

A compreensão aprofundada desses mecanismos é essencial não apenas para interpretar a variabilidade clínica observada entre

mulheres usuárias de esteróides anabolizantes, mas também para orientar estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes.

2. ARQUITETURA MOLECULAR DO RECEPTOR ANDROGÊNICO (AR) E REGULAÇÃO TRANSCRICIONAL

O receptor androgênico (AR) é uma proteína pertencente à superfamília dos receptores nucleares, cuja função principal consiste em atuar como fator de transcrição dependente de ligante.

Sua estrutura apresenta elevada complexidade funcional, sendo composta por múltiplos domínios que conferem especificidade e capacidade regulatória refinada.

O domínio N-terminal contém regiões de ativação transcricional que interagem com coativadores nucleares, enquanto o domínio de ligação ao DNA reconhece seqüências específicas conhecidas como elementos de resposta androgênica.

A ligação do andrógeno ao domínio de ligação ao ligante promove uma mudança conformacional que resulta na dissociação de proteínas chaperonas, como HSP90, permitindo a dimerização do receptor e sua translocação para o núcleo.

Uma vez no ambiente nuclear, o receptor interage com regiões promotoras de genes-alvo, recrutando complexos multiproteicos que incluem coativadores, correpressores e enzimas modificadoras de cromatina.

A eficiência desse processo depende de um equilíbrio delicado entre fatores ativadores e repressivos, sendo altamente sensível a

alterações na disponibilidade de cofatores e à integridade estrutural do receptor.

Em condições de exposição crônica a andrógenos exógenos, esse equilíbrio é progressivamente alterado, levando a modificações na capacidade transcricional do receptor.

3. DESSENSIBILIZAÇÃO RECEPTORA: BASES MOLECULARES E IMPLICAÇÕES FUNCIONAIS

A dessensibilização do receptor androgênico constitui um dos principais mecanismos responsáveis pela redução da responsividade celular aos andrógenos em condições de exposição crônica.

Esse processo pode ser entendido como uma adaptação homeostática destinada a proteger a célula contra hiperestimulação hormonal, mas que, em contextos patológicos, resulta em comprometimento da resposta biológica.

Do ponto de vista molecular, a dessensibilização envolve múltiplos mecanismos interdependente, sendo que um dos principais é o downregulation da expressão do gene AR, mediado por fatores de repressão transcricional que são ativados em resposta à exposição prolongada ao ligante.

Esse processo resulta em redução da densidade de receptores disponíveis, limitando a capacidade da célula de responder ao estímulo androgênico.

Paralelamente, observa-se aumento da degradação proteossomal do receptor, frequentemente mediada por processos de ubiquitinação.

A ativação persistente do receptor favorece sua marcação para degradação, reduzindo sua meia-vida intracelular e contribuindo para a diminuição da sinalização.

Outro mecanismo relevante envolve alterações pós-traducionais, como fosforilação, acetilação e sumoilação, que modulam a atividade do receptor.

A fosforilação mediada por quinases como Akt, ERK e JNK pode alterar a conformação do receptor, comprometendo sua capacidade de ligação ao DNA e de recrutamento de coativadores.

Além disso, a modulação da interação com coativadores e correpressores nucleares desempenha papel fundamental na dessensibilização, sendo a redução da expressão de coativadores, como SRC-1 e p300, associada ao aumento de correpressores, como NCoR e SMRT, alterando o perfil de expressão gênica induzido pelos andrógenos.

4. PLASTICIDADE RECEPTORA E DINÂMICA DE UPREGULATION

Apesar da predominância de mecanismos de downregulation em estados de exposição crônica, o sistema androgênico apresenta considerável plasticidade, sendo capaz de responder a alterações no ambiente hormonal por meio de mecanismos compensatórios.

Em condições de privação androgênica, observa-se freqüentemente aumento da expressão do receptor, fenômeno conhecido como upregulation.

Esse processo é mediado por mecanismos transcricionais e epigenéticos que promovem maior acessibilidade da cromatina e

aumento da transcrição do gene AR. Entretanto, em mulheres usuárias crônicas de esteróides anabolizantes, essa capacidade adaptativa pode estar comprometida, devido a alterações epigenéticas persistentes e remodelação estrutural da cromatina.

A alternância entre períodos de exposição e privação hormonal pode gerar instabilidade na expressão do receptor, contribuindo para variabilidade na resposta clínica e para fenômenos de hipersensibilidade transitória seguidos de dessensibilização.

5. INTEGRAÇÃO COM A VIA PI3K/AKT/MTOR: BASES DA RESISTÊNCIA ANABÓLICA

A via PI3K/Akt/mTOR constitui um dos principais eixos reguladores do crescimento celular e da síntese protéica.

A ativação dessa via pelos andrógenos ocorre tanto por mecanismos genômicos quanto não genômicos, envolvendo interação com receptores de membrana e ativação de cascatas de fosforilação.

A ativação de Akt promove a inibição de fatores catabólicos, como FOXO, e a ativação de mTOR, que regula diretamente a tradução proteica por meio da fosforilação de proteínas como p70S6K e 4E-BP1, sendo que esse processo resulta em aumento da síntese protéica e hipertrofia muscular.

Entretanto, a exposição crônica a andrógenos exógenos pode levar à dessensibilização dessa via, fenômeno caracterizado por redução da eficiência na ativação de Akt e mTOR.

A ativação persistente de mTOR pode induzir mecanismos de feedback negativo que inibem a sinalização upstream,

comprometendo a resposta anabólica.

Esse estado de resistência anabólica apresenta semelhanças com a resistência à insulina, sugerindo uma convergência entre mecanismos metabólicos e hormonais.

6. VIA MAPK/ERK E REPROGRAMAÇÃO DA SINALIZAÇÃO ANDROGÊNICA

A via das proteínas quinases ativadas por mitógenos, particularmente o eixo RAF–MEK–ERK, desempenha papel fundamental na transdução de sinais extracelulares em respostas intracelulares relacionadas à proliferação, diferenciação e sobrevivência celular.

No contexto da sinalização androgênica, essa via assume relevância significativa ao atuar como um modulador paralelo à via clássica genômica mediada pelo receptor nuclear.

A ativação da via MAPK/ERK pode ocorrer de maneira independente da translocação nuclear do receptor androgênico, por meio de mecanismos não genômicos que envolvem interação com receptores de membrana e proteínas adaptadoras.

Em condições fisiológicas, essa via contribui para a amplificação do sinal androgênico e para a coordenação de respostas celulares rápidas.

Contudo, a exposição crônica a hormônios esteróides anabolizantes promove uma hiperativação sustentada dessa cascata, resultando em alterações adaptativas que comprometem a eficiência da sinalização.

A ativação persistente de ERK leva à fosforilação de múltiplos substratos nucleares e citoplasmáticos, incluindo fatores de transcrição que modulam a expressão gênica de maneira não específica.

Esse fenômeno pode induzir uma espécie de “ruído transcricional”, no qual a especificidade da resposta androgênica é reduzida, contribuindo para a dessensibilização funcional.

Além disso, a hiperativação da via MAPK/ERK pode interferir na estabilidade do receptor androgênico, promovendo sua fosforilação em sítios que favorecem a degradação proteossomal.

Esse mecanismo estabelece uma conexão direta entre a sinalização não genômica e a redução da disponibilidade de receptores funcionais.

Outro aspecto relevante envolve a interação da via MAPK com fatores inflamatórios, particularmente NF- κ B, criando um ambiente intracelular pró-inflamatório que compromete a eficiência das vias anabólicas e favorece a resistência funcional.

7. AMPK, HOMEOSTASE ENERGÉTICA E CONFLITO ANABÓLICO-CATABÓLICO

A proteína quinase ativada por AMP, conhecida como AMPK, atua como um sensor central do estado energético celular, sendo ativada em condições de aumento da relação AMP/ATP.

Sua função primária consiste em restaurar o equilíbrio energético por meio da inibição de processos anabólicos e da ativação de vias catabólicas.

No contexto da exposição a esteróides anabolizantes, estabelece-se um cenário de conflito metabólico entre a ativação da via mTOR, que promove anabolismo, e a ativação compensatória da AMPK, que tende a suprimir esse processo.

Esse antagonismo funcional representa um dos principais mecanismos subjacentes à resistência anabólica observada em usuárias crônicas.

A ativação persistente de mTOR, induzida por estímulo androgênico contínuo, leva ao consumo elevado de ATP e ao acúmulo de subprodutos metabólicos, o que, por sua vez, ativa a AMPK.

A via AMPK, ao ser ativada, inibe diretamente mTOR por meio da fosforilação de TSC2 e Raptor, reduzindo a síntese protéica e limitando o crescimento celular.

Esse mecanismo representa uma resposta adaptativa destinada a preservar a integridade energética da célula, mas que, em contexto de uso crônico de andrógenos, resulta em redução da eficiência anabólica.

Além disso, a AMPK influencia a expressão de genes relacionados ao metabolismo lipídico e à biogênese mitocondrial, contribuindo para a reprogramação metabólica.

8. FOXO, SIRT1 E REGULAÇÃO DA LONGEVIDADE CELULAR

Os fatores de transcrição da família FOXO desempenham papel central na regulação do equilíbrio entre sobrevivência celular, estresse oxidativo e metabolismo.

Em condições normais, a ativação de Akt promove a fosforilação de FOXO, resultando em sua exclusão do núcleo e inibição de sua atividade transcricional.

Entretanto, em estados de resistência à sinalização de Akt, como observado em exposição crônica a esteróides anabolizantes, ocorre aumento da atividade nuclear de FOXO, promovendo a expressão de genes associados ao catabolismo, apoptose e resposta ao estresse oxidativo.

Esse fenômeno contribui para a redução da síntese protéica e para a deterioração da eficiência anabólica.

A molécula Sirtuina 1, ou SIRT1, atua como uma deacetilase dependente de NAD⁺ que regula múltiplos processos metabólicos e de longevidade.

Assim sendo, a interação entre SIRT1 e FOXO modulam a resposta ao estresse oxidativo e influenciam a expressão de genes antioxidantes.

Em condições de exposição crônica a andrógenos, a atividade de SIRT1 pode ser alterada, contribuindo para a disfunção metabólica e para a persistência de alterações celulares.

9. EPIGENÉTICA AVANÇADA: METILAÇÃO, HISTONAS E MICRORNAS

A regulação epigenética representa um dos mecanismos mais sofisticados de controle da expressão gênica, permitindo adaptações duradouras sem alteração da sequência do DNA celular.

A exposição crônica a esteróides anabolizantes induz modificações epigenéticas que afetam diretamente a expressão do receptor androgênico (AR), das enzimas esteroidogênicas e de componentes das vias de sinalização intracelular.

A metilação do DNA, particularmente em regiões promotoras de genes, pode levar à repressão da transcrição do gene AR, contribuindo para o downregulation do receptor. Esse processo é mediado por DNA metiltransferases cuja atividade pode ser modulada por alterações metabólicas e inflamatórias.

As modificações em histonas, incluindo acetilação, metilação e fosforilação, influenciam a estrutura da cromatina e a acessibilidade do DNA aos fatores de transcrição.

Nesse caso, a redução da acetilação de histonas associadas ao gene AR pode resultar em cromatina mais condensada e menor expressão gênica, pois os microRNAs desempenham papel regulador adicional, modulando a tradução de mRNAs relacionados à sinalização androgênica.

Alterações na expressão de microRNAs específicos podem reduzir a tradução do receptor androgênico ou de seus coativadores, contribuindo para a resistência funcional.

10. RESISTÊNCIA ENZIMÁTICA ANDROGÊNICA: VARIABILIDADE DA 5A-REDUTASE, POLIMORFISMOS GENÉTICOS E MODULAÇÃO DA VIRILIZAÇÃO EM MULHERES USUÁRIAS DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES

A variabilidade individual na expressão de efeitos androgênicos em mulheres expostas a esteróides anabolizantes com elevado

potencial androgênico constitui um fenômeno multifatorial que transcende a simples farmacodinâmica dos compostos administrados. Entre os mecanismos mais relevantes, destaca-se a resistência enzimática funcional associada à atividade da 5 α -redutase, enzima-chave na conversão intracelular da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), cuja potência androgênica é substancialmente superior devido à maior afinidade pelo receptor androgênico e maior estabilidade do complexo receptor-ligante.

A 5 α -redutase é uma enzima expressa em múltiplos tecidos sob a forma de isoenzimas com características cinéticas e de distribuição tecidual distintas.

A isoforma tipo 2, predominante em tecidos altamente sensíveis à ação androgênica, apresenta maior eficiência catalítica em ambientes de baixa concentração de substrato, enquanto a isoforma tipo 1, mais amplamente distribuída, possui atividade mais relevante em contextos de maior disponibilidade hormonal.

Assim sendo, a presença de polimorfismos nos genes SRD5A1 e SRD5A2 pode alterar significativamente a conformação da enzima, sua afinidade pelo substrato e sua eficiência catalítica, resultando em menor produção intracelular de DHT mesmo diante de níveis elevados de testosterona ou de andrógenos exógenos.

Além das variantes genéticas estruturais, a expressão dessas enzimas é modulada por fatores transcricionais e epigenéticos, incluindo metilação de DNA e modificações de histonas, que podem reduzir a transcrição dos genes codificadores da 5 α -redutase. Esse fenômeno contribui para um estado funcional de baixa conversão androgênica, no qual a testosterona permanece

predominantemente em sua forma não reduzida, apresentando menor impacto em tecidos periféricos classicamente associados à virilização.

A disponibilidade de cofatores intracelulares, particularmente NADPH, exerce papel determinante na atividade da 5 α -redutase.

Algumas alterações no metabolismo redox celular, freqüentemente observadas em contextos de adaptação metabólica ao uso crônico de esteróides anabolizantes, podem reduzir a eficiência da reação enzimática, contribuindo para a diminuição da formação de DHT.

Adicionalmente, a presença de vias metabólicas concorrentes, como a aromatização de andrógenos em estrogênios, pode reduzir a disponibilidade de substrato para a 5 α -redutase, modulando indiretamente a intensidade dos efeitos androgênicos.

No nível receptorial, a variabilidade na resposta ao DHT é influenciada por polimorfismos no gene do receptor androgênico (AR), particularmente no número de repetições CAG no domínio de transativação.

É sabido que receptores com maior extensão dessa repetição apresentam menor eficiência transcricional, resultando em redução da expressão de genes-alvo mesmo na presença de ligantes altamente potentes.

Esse fenômeno contribui para a atenuação dos efeitos virilizantes em determinadas mulheres, independentemente da concentração de andrógenos circulantes.

Importante também destacar que a expressão diferencial da 5 α -redutase entre tecidos constitui um elemento central na dissociação entre efeitos anabólicos e androgênicos. O músculo esquelético apresenta atividade relativamente baixa dessa enzima, sendo a ação anabólica mediada predominantemente pela ligação direta de andrógenos ao receptor androgênico, sem necessidade de conversão significativa em DHT.

Em contraste, tecidos como pele e folículos pilosos dependem fortemente da presença de DHT para a expressão de efeitos androgênicos.

Dessa forma, mulheres com baixa atividade periférica da 5 α -redutase podem apresentar manutenção relativa dos efeitos anabólicos musculares, concomitantemente a uma redução expressiva dos efeitos virilizantes.

A integração desses mecanismos evidencia que a ausência de virilização em determinadas mulheres não reflete ausência de ação androgênica, mas sim uma modulação complexa da resposta biológica, determinada por fatores genéticos, enzimáticos, epigenéticos e metabólicos.

Esse entendimento reforça a necessidade de abordagens individualizadas na avaliação e manejo clínico dessas pacientes.

11. DISSOCIAÇÃO ANABÓLICA VERSUS ANDROGÊNICA: BASES MOLECULARES, SELETIVIDADE TECIDUAL E IMPLICAÇÕES NA RESPOSTA AOS ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

A dissociação entre efeitos anabólicos e androgênicos constitui um dos conceitos centrais na farmacologia molecular dos esteróides

anabolizantes, refletindo a capacidade de determinados compostos de promover síntese protéica e hipertrofia muscular com menor expressão de efeitos virilizantes periféricos.

Esse fenômeno, embora classicamente atribuído a diferenças estruturais entre moléculas esteroidais, deve ser compreendido como resultado de uma interação complexa entre farmacodinâmica molecular, seletividade tecidual e modulação intracelular da sinalização androgênica.

Do ponto de vista estrutural, pequenas modificações na molécula esteroidal, como alterações na posição de ligações duplas, introdução de grupos alquila ou modificações na posição C19, podem alterar significativamente a afinidade do composto pelo receptor androgênico e sua suscetibilidade à metabolização enzimática.

Compostos com menor afinidade pela 5 α -redutase ou que não são substratos eficientes para essa enzima tendem a gerar menor formação de DHT em tecidos periféricos, reduzindo a intensidade dos efeitos androgênicos.

A seletividade tecidual desempenha papel fundamental nesse processo, sendo que o músculo esquelético apresenta características únicas que favorecem a ação anabólica dos andrógenos, incluindo elevada densidade de receptores androgênicos e predominância de vias de sinalização associadas à síntese protéica, como PI3K/Akt/mTOR.

Além disso, a baixa atividade da 5 α -redutase nesse tecido implica que a testosterona e seus derivados exercem seus efeitos diretamente, sem necessidade de conversão em DHT.

Em contraste, tecidos como pele, folículos pilosos e glândulas sebáceas apresentam maior atividade da 5 α -redutase, sendo altamente dependentes da presença de DHT para a expressão de efeitos androgênicos. Assim sendo, compostos que não sofrem conversão significativa em DHT ou que possuem menor afinidade por essa via metabólica apresentam menor impacto nesses tecidos, contribuindo para um perfil mais anabólico.

Outro elemento crítico nesse contexto envolve a dinâmica de recrutamento de coativadores e correpressores nucleares, pois diferentes esteróides podem induzir conformações distintas no receptor androgênico, modulando a interação com proteínas coativadoras específicas e influenciando o padrão de expressão gênica. Esse fenômeno, conhecido como “seletividade funcional do receptor”, contribui para a dissociação entre efeitos anabólicos e androgênicos.

Adicionalmente, a interação com vias de sinalização não genômicas desempenha papel relevante também, já que a ativação diferencial de cascatas como MAPK/ERK e AMPK pode influenciar a resposta celular de forma tecido-específica, modulando o equilíbrio entre anabolismo e catabolismo.

A integração dessas vias com a sinalização clássica do receptor androgênico contribui para a complexidade do efeito final observado.

A variabilidade genética individual amplifica essa dissociação, uma vez que polimorfismos no receptor androgênico, nas enzimas esteroidogênicas e em componentes das vias de sinalização intracelular podem alterar a resposta aos esteróides. Dessa forma, a

mesma substância pode apresentar perfis de ação distintos em diferentes indivíduos, refletindo a interação entre características moleculares do fármaco e o contexto biológico do paciente.

Sob a perspectiva clínica, a dissociação anabólica versus androgênica não deve ser interpretada como absoluta, mas sim como um espectro contínuo de respostas, pois alguns compostos considerados predominantemente anabólicos mantêm algum grau de atividade androgênica, sendo a magnitude desses efeitos dependente de fatores dose-dependentes e individuais.

A compreensão aprofundada desses mecanismos é fundamental para a avaliação crítica do uso de esteróides anabolizantes em mulheres, permitindo melhor previsão de efeitos colaterais e maior individualização das estratégias terapêuticas.

Além disso, esse conhecimento tem implicações relevantes no desenvolvimento de novos agentes farmacológicos com maior seletividade tecidual, como moduladores seletivos do receptor androgênico.

12. ESTRESSE OXIDATIVO E DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL

O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) constitui uma consequência freqüente da exposição crônica a esteróides anabolizantes.

Esse fenômeno resulta tanto do aumento da atividade metabólica quanto da disfunção mitocondrial induzida por alterações na dinâmica energética celular.

As mitocôndrias desempenham papel central na produção de ATP e na regulação do metabolismo celular. A exposição prolongada a andrógenos pode comprometer a eficiência da cadeia respiratória, levando ao aumento da produção de radicais livres e à redução da capacidade de fosforilação oxidativa.

O estresse oxidativo resultante promove danos a proteínas, lipídios e DNA, afetando a integridade estrutural e funcional das células.

Além disso, interfere na sinalização intracelular, particularmente nas vias dependentes de redox, como NF- κ B, contribuindo para um estado inflamatório crônico de baixo grau.

13. CROSSTALK ENDÓCRINO: INTEGRAÇÃO COM HORMÔNIOS INSULINA, CORTISOL E TIREOIDE

A resposta aos andrógenos não ocorre de forma isolada, sendo fortemente influenciada pela interação com outros sistemas hormonais.

A insulina desempenha papel fundamental na modulação da via PI3K/Akt, sendo sua resistência associada à redução da eficiência anabólica.

O cortisol, por sua vez, exerce efeito catabólico e pode antagonizar a ação dos andrógenos, especialmente em estados de estresse crônico, pois a elevação persistente do hormônio cortisol contribui para a ativação de vias catabólicas e para a inibição da síntese protéica.

Os hormônios tireoidianos influenciam o metabolismo basal e a sensibilidade dos tecidos aos hormônios esteróides.

Por outro lado, alterações na função tireoidiana podem modificar a resposta androgênica e contribuir para variabilidade clínica.

14. MODELO INTEGRADO DA RESISTÊNCIA ANDROGÊNICA FUNCIONAL

A análise integrada dos mecanismos moleculares previamente discutidos permite a construção de um modelo fisiopatológico abrangente da resistência androgênica funcional em mulheres usuárias de esteróides anabolizantes.

Esse modelo deve ser compreendido como um sistema dinâmico, no qual múltiplos níveis de regulação interagem de forma não linear, produzindo um estado de adaptação progressiva caracterizado por redução da responsividade tecidual aos andrógenos.

No nível receptorial, a exposição crônica a andrógenos exógenos induz downregulation do receptor androgênico, redução de sua estabilidade protéica e alterações pós-traducionais que comprometem sua capacidade de ligação ao DNA e de ativação transcricional.

Esse processo é amplificado pela modulação desfavorável de coativadores nucleares e pelo aumento da expressão de correpressores, resultando em diminuição da eficiência da resposta genômica.

No nível enzimático, observa-se reprogramação do metabolismo esteroidal, com alterações na atividade de enzimas-chave como 5 α -redutase, aromatase e 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase, modificando a disponibilidade intracelular de metabólitos ativos e contribuindo para a heterogeneidade da resposta.

No nível das vias de sinalização intracelular, a dessensibilização da via PI3K/Akt/mTOR, associada à ativação compensatória de AMPK e à modulação de MAPK/ERK, estabelece um ambiente de conflito metabólico que limita a eficiência anabólica. A ativação de FOXO e a modulação de SIRT1 contribuem para a indução de programas transcricionais associados ao catabolismo e à resposta ao estresse.

Adicionalmente, a reprogramação epigenética induzida pela exposição crônica a andrógenos promove alterações duradouras na expressão gênica, consolidando um estado de resistência funcional que pode persistir mesmo após a interrupção do uso.

15. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS AVANÇADAS E FENÓTIPO METABÓLICO

A manifestação clínica da resistência androgênica funcional é caracterizada por um conjunto de alterações que refletem a complexidade dos mecanismos moleculares subjacentes. Entre essas manifestações, destaca-se a redução progressiva da resposta anabólica, evidenciada pela diminuição dos ganhos de massa muscular e força, mesmo na presença de estímulo hormonal contínuo.

Esse fenômeno freqüentemente leva à escalada de doses de esteróides anabolizantes, aumentando o risco de efeitos adversos sistêmicos, incluindo hepatotoxicidade, alterações cardiovasculares e disfunções endócrinas.

A variabilidade na expressão de efeitos virilizantes, como hirsutismo, alterações vocais e hipertrofia do clitóris (clitoromegalia), reflete a heterogeneidade na sensibilidade tecidual e na atividade enzimática local.

Do ponto de vista metabólico, a resistência androgênica está frequentemente associada à resistência insulínica, dislipidemia e aumento do risco cardiovascular.

A interação entre vias inflamatórias, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial contribui para a instalação de um estado de inflamação crônica de baixo grau, que amplifica a disfunção metabólica.

Além disso, alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) podem resultar em disfunções menstruais, infertilidade e supressão da produção endógena de hormônios, evidenciando o impacto sistêmico do uso crônico de esteróides anabolizantes.

16. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS BASEADAS EM MECANISMOS MOLECULARES

A abordagem terapêutica da resistência androgênica funcional deve ser fundamentada na compreensão integrada dos mecanismos moleculares envolvidos, visando não apenas a reversão dos efeitos adversos, mas também a restauração da sensibilidade hormonal e da homeostase metabólica.

A modulação da expressão do receptor androgênico (AR) pode ser alcançada por meio de intervenções que influenciem a regulação epigenética, incluindo estratégias nutricionais e farmacológicas que atuem sobre metilação do DNA e modificações de histonas.

A restauração da atividade de coativadores nucleares e a inibição de correpressores representam alvos potenciais para intervenções futuras.

A regulação das vias de sinalização intracelular, particularmente PI3K/Akt/mTOR e AMPK, pode ser abordada por meio de intervenções que promovam equilíbrio energético e reduzam o estresse metabólico, sendo que a otimização da função mitocondrial e a redução do estresse oxidativo são componentes essenciais dessa estratégia.

Além disso, a modulação do ambiente inflamatório, por meio da redução da ativação de NF- κ B e de citocinas pró-inflamatórias, pode contribuir para a restauração da eficiência da sinalização androgênica.

17. CONCLUSÃO

A resistência androgênica funcional em mulheres usuárias de esteróides anabolizantes deve ser compreendida como um fenômeno fisiopatológico multifatorial, dinâmico e progressivo, cuja complexidade transcende os modelos tradicionais de ação hormonal linear.

A evidência acumulada ao longo desta análise demonstra que a resposta aos andrógenos não é determinada exclusivamente por sua concentração plasmática, mas resulta de uma interação altamente integrada entre disponibilidade hormonal, atividade enzimática local, densidade e funcionalidade do receptor androgênico (AR), estado epigenético da cromatina e integridade das vias de sinalização intracelular.

Sob essa perspectiva, a exposição crônica a andrógenos exógenos induz um estado adaptativo caracterizado por remodelação molecular profunda, no qual mecanismos de proteção celular,

inicialmente compensatórios, evoluem para um padrão de dessensibilização sustentada.

O fenômeno de downregulation do receptor androgênico (AR), associado à degradação proteossomal aumentada e à modulação desfavorável de coativadores nucleares, representa um eixo central dessa adaptação, sendo potencializado por alterações pós-traducionais que comprometem a capacidade transcricional do receptor.

Paralelamente, a reprogramação das vias de sinalização intracelular, particularmente a dessensibilização do eixo PI3K/Akt/mTOR e a ativação compensatória de AMPK, estabelece um estado de conflito metabólico que limita a eficiência anabólica.

Esse fenômeno, quando associado à ativação de fatores catabólicos como FOXO e à modulação de reguladores de longevidade celular como SIRT1, contribui para a instalação de um perfil metabólico caracterizado por redução da síntese protéica, aumento do estresse oxidativo e comprometimento da homeostase energética.

A dimensão epigenética desse processo assume papel de destaque, uma vez que as modificações na metilação do DNA, na acetilação de histonas e na expressão de microRNAs promovem alterações duradouras na expressão gênica, consolidando um estado de resistência funcional que pode persistir mesmo após a cessação do estímulo androgênico.

Além disso, destaca-se a resistência enzimática funcional associada à atividade da 5 α -redutase, enzima-chave na conversão intracelular da testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), cuja potência androgênica é substancialmente superior devido à maior afinidade

pelo receptor androgênico e maior estabilidade do complexo receptor-ligante.

A eventual presença de polimorfismos nos genes SRD5A1 e SRD5A2 pode alterar significativamente a conformação da enzima, sua afinidade pelo substrato e sua eficiência catalítica, resultando em menor produção intracelular de DHT mesmo diante de níveis elevados de testosterona ou de andrógenos exógenos.

Além das variantes genéticas estruturais, a expressão dessas enzimas é modulada por fatores transcricionais e epigenéticos, incluindo metilação de DNA e modificações de histonas, que podem reduzir a transcrição dos genes codificadores da 5 α -redutase.

Tal fenômeno levanta implicações clínicas relevantes, especialmente no que se refere à reversibilidade incompleta de determinadas alterações metabólicas e hormonais.

Do ponto de vista clínico, a resistência androgênica funcional manifesta-se como um espectro de respostas heterogêneas, incluindo redução progressiva da resposta anabólica, variabilidade na expressão de efeitos virilizantes e predisposição a disfunções metabólicas, como resistência insulínica e dislipidemia.

Essa heterogeneidade reflete a influência de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, reforçando a necessidade de abordagens individualizadas no manejo dessas pacientes.

Adicionalmente, a interação entre o sistema androgênico e outros eixos hormonais, incluindo insulina, cortisol e hormônios tireoidianos, evidencia a existência de um crosstalk endócrino complexo que amplifica a magnitude das alterações fisiopatológicas.

Já a integração entre inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial contribuem para a perpetuação desse estado, configurando um cenário de disfunção sistêmica progressiva.

Sob a ótica translacional, a compreensão aprofundada desses mecanismos abre perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, direcionadas à modulação epigenética, à restauração da sensibilidade receptorial e à reprogramação metabólica.

Algumas intervenções que visem otimizar a função mitocondrial, reduzir o estresse oxidativo e modular vias de sinalização intracelular podem representar abordagens promissoras na reversão parcial desse fenômeno.

Por fim, a resistência androgênica funcional deve ser reconhecida como um modelo paradigmático de adaptação hormonal adaptativa, cuja análise contribui não apenas para o entendimento da Endocrinologia feminina em contextos de uso de medicamentos esteróides anabolizantes, mas também para a ampliação do conhecimento sobre mecanismos gerais de resistência hormonal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASARIA, S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080854>

BANNISTER, A. J.; KOUZARIDES, T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research*, 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064329/>

EVANS, N. A. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *The American Journal of Sports Medicine*, 2004.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15262693/>

ESTELLER, M. Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 2008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18322243/>

HEMMERLING, A. et al. Androgen receptor signaling pathways. *Physiological Reviews*, 2012.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422992/>

HARDIE, D. G. AMPK: a key regulator of energy balance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2015.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25680376/>

JONES, P. A. Functions of DNA methylation. *Nature Reviews Genetics*, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22641018/>

KICMAN, A. T. Pharmacology of anabolic steroids. *British Journal of Pharmacology*, 2008.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884991/>

LATRES, E.; AHN, S.; CARLSON, S. M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2019.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712872/>

LAPLANTE, M.; SABATINI, D. M. mTOR signaling in growth control. *Cell*, 2012.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901870/>

MANNING, B. D.; TEWARI, M. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*, 2017.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622525/>

MILLER, W. L.; AUCHUS, R. J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*, 2011.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296960/>

POPE, H. G. et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs. *Endocrine Reviews*, 2014.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423981/>

TRAISH, A. M. Adverse health effects of anabolic steroids. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2018.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210838/>

VALENTINE, R. J.; RAVUSSIN, E. Role of skeletal muscle in metabolic regulation. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24631555/>

¹ Mestre em Medicina e Cirurgia (MSc). Doutor em Medicina (MD). Doutor em Medicina e Cirurgia (PhD). Pós-doutor em Medicina e Cirurgia (Post-doc). Pós graduado em Medicina Interna, Endocrinologia, Medicina do Esporte, Fisiologia Geral, Fisiologia do Exercício e Farmacologia Clínica. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#). Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-2556-5846>