



ESTEROIDES ANABOLIZANTES E COMPORTAMENTO – PAPEL DA DOPAMINA

Nilcekleia da Silva Sousa

(Universidade Estadual de Goiás – UEG)

Sebastião Carlos Ferreira de Almeida

(Universidade Estadual de Goiás – UEG)

Patrícia Ferreira da Silva Castro

(Universidade Estadual de Goiás – UEG)

282

RESUMO

Introdução: O uso de esteroides androgênicos anabolizantes para a hipertrofia muscular tem sido relacionado ao aparecimento de alterações neuropsiquiátricas. Entretanto, a compreensão do uso indiscriminado sobre os mecanismos neurais envolvidos nessas alterações de comportamento nos homens ainda não está bem estabelecida. **Objetivo:** Este trabalho objetiva discorrer sobre os eventos bioquímicos que indicam a participação da testosterona na produção e regulação da dopamina e suas consequências para a saúde mental. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que buscou em artigos científicos e livros discorrer sobre eventos bioquímicos relacionados à influência da testosterona sobre as vias dopaminérgicas. **Resultados e discussão:** Os dados encontrados permitem inferir que a testosterona: i) exerce influência sobre a neurotransmissão dopaminérgica, modulando indiretamente a recaptação da dopamina via alterações na expressão ou funcionamento do transportador de dopamina, sobretudo na via mesolímbica; ii) ao se ligar a receptores androgênicos em neurônios dopaminérgicos, é capaz de modular a intensidade e/ou duração do sinal dopaminérgico que produz, sob a ação de concentrações aumentadas desse hormônio, respostas exacerbadas de prazer, reforço e motivação. **Conclusão:** Tais achados apontam para a relevância do reforço positivo em presença de derivados de testosterona que ultrapassam os limites fisiológicos gerando transtornos comportamentais. Assim, compreender os impactos da testosterona sobre a dimensão neuropsiquiátrica favorece o combater o uso inadvertido de seus derivados sintéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Aumento do Músculo Esquelético; Abuso de Substâncias; Distúrbios do Comportamento Social.

INTRODUÇÃO

As vias dopaminérgicas mesolímbica e mesocortical, originadas na área tegmental ventral (VTA – *ventral tegmental area*), regulam comportamentos motivacionais, afetivos e cognitivos. A via mesolímbica projeta-se do VTA para o núcleo accumbens, amígdala e hipocampo, sendo ativada por estímulos recompensadores que aumentam a liberação de dopamina e produzem sensações prazerosas. Já a via mesocortical alcança o córtex pré-frontal, região essencial para o comportamento social e a tomada de decisões. Ambas são moduladas por neurônios



dopaminérgicos que expressam receptores androgênicos (ARs – *androgen receptors*), sensíveis à ação da testosterona, que, ao penetrar a célula, forma com esses receptores um complexo que atua no DNA, modulando genes ligados à excitabilidade e plasticidade sináptica. Nesse contexto, o uso abusivo de derivados sintéticos da testosterona ou esteroides androgênicos anabolizantes (EAAs) – utilizados com fins estéticos – tem sido associado a alterações neuropsiquiátricas. Os mecanismos neurais que explicam como a exposição a doses suprafisiológicas de testosterona afeta o comportamento ainda não estão plenamente elucidados. Isso ressalta a necessidade de investigar como esse hormônio interage com os circuitos dopaminérgicos ligados à regulação emocional, motivacional e ao risco de dependência.

OBJETIVO

Em vista do exposto, esse trabalho objetiva discorrer sobre os eventos bioquímicos que indicam a participação da testosterona na produção e regulação da dopamina e suas consequências para a saúde mental.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura fundamentada em artigos científicos e livros, que apresenta uma discussão dos mecanismos de interação entre testosterona e dopamina e conclui com reflexões sobre os impactos neurocomportamentais dessa interface hormonal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por ser um hormônio lipofílico, a testosterona atravessa a membrana das células neurais e liga-se a receptores androgênicos (ARs) localizados no citoplasma ou no núcleo. O complexo formado migra ao núcleo, atuando como fator de transcrição, regulando genes ligados à plasticidade sináptica, à excitabilidade neuronal e à síntese de neurotransmissores. Destaca-se, nesse contexto, a modulação de cofatores essenciais para a atividade da tirosina hidroxilase (TH – *tyrosine hydroxylase*), enzima responsável pela conversão de tirosina em L-DOPA, precursora da dopamina, reforçando o papel da testosterona na regulação da síntese dopaminérgica (Becker; Taylor, 2008). Esse mecanismo é relevante em neurônios dopaminérgicos das vias mesolímbica e mesocortical, que expressam simultaneamente ARs e TH, favorecendo o aumento da produção de dopamina (Kritzer, 1997). Em contextos de exposição a concentrações suprafisiológicas, como no uso abusivo de EAAs, esse processo é intensificado.



Ao se ligar a ARs em neurônios dopaminérgicos, a testosterona pode reduzir a eficiência ou a expressão dos transportadores de dopamina (DAT – *dopamine transporter*) na membrana pré-sináptica. Isso retarda a recaptação do neurotransmissor, prolongando sua permanência na fenda sináptica e intensificando a ativação dos receptores pós-sinápticos. Em altas concentrações, esse prolongamento do sinal dopaminérgico está associado à potencialização de estímulos recompensadores, sensações de prazer e reforço comportamental (Arias-Carrión *et al.*, 2010). Com o tempo, a exposição crônica a níveis elevados de dopamina desencadeia a regulação negativa dos receptores D1 e D2 (DRs – *dopamine receptors*), reduzindo sua sensibilidade como forma de compensação. Essa dessensibilização prejudica a eficácia do sistema de recompensa e contribui para o desenvolvimento de tolerância e dependência.

A exposição prolongada a níveis elevados de dopamina pode reduzir a expressão do gene do receptor D3 — de função inibitória — especialmente em homens expostos intermitentemente ao álcool, em um padrão semelhante ao uso abusivo de EAAs, marcado pela ativação crônica do sistema de recompensa (Santos-Toscano *et al.*, 2023). A analogia entre os dois contextos se apoia na sobreposição de mecanismos hormonais e dopaminérgicos, bem como em evidências de alterações epigenéticas duradouras. Esses achados sugerem que o uso indiscriminado de EAAs pode afetar a responsividade ao reforço, o controle do comportamento impulsivo e a regulação de genes ligados à dopamina, ao sistema opioide e ao sistema serotoninérgico — reforçando o caráter desregulador desse processo.

A regulação genômica da testosterona pode provocar uma elevação sustentada do tônus dopaminérgico, intensificando a atividade basal desses circuitos ao estimular a síntese e reduzir a recaptação de dopamina. Essa hiperativação prolongada compromete a regulação fisiológica do sistema, favorecendo respostas comportamentais exageradas a estímulos cotidianos. Como adaptação, o cérebro tende a dessensibilizar receptores D1 e D2 ou reduzir a expressão do receptor D3, alterando o equilíbrio entre reforço e controle inibitório. Tais disfunções estão associadas a uma maior vulnerabilidade à dependência química, como na exposição crônica a doses supra-fisiológicas de testosterona (Kanayama *et al.*, 2009).

Além de suas ações genômicas, a testosterona também atua por meio de mecanismos não genômicos, com efeitos rápidos e localizados. Esses efeitos envolvem a ativação imediata de vias de sinalização intracelular que modulam a excitabilidade dos terminais dopaminérgicos e promovem a liberação de dopamina em poucos minutos (PFAFF *et al.*, 2004). Esse mecanismo contribui para explicar como flutuações hormonais rápidas podem desencadear comportamentos



impulsivos e de busca por recompensa. Ainda que agudos, esses efeitos também podem levar a modificações duradouras na regulação dopaminérgica e na expressão gênica, favorecendo padrões comportamentais desregulados (Carre; Olmstead, 2015; Hauger *et al.*, 2019).

A exposição crônica à testosterona pode alterar a densidade e a sensibilidade de D1 e D2, afetando a excitabilidade de circuitos envolvidos na motivação e na tomada de decisão. Essas mudanças favorecem processos duradouros de plasticidade sináptica, especialmente no córtex pré-frontal – associado ao controle inibitório e planejamento – e no estriado ventral, que inclui o núcleo accumbens e está relacionado à motivação e ao comportamento orientado a metas (Becker *et al.*, 2008). Em concentrações elevadas, a testosterona pode comprometer a aprendizagem de respostas a estímulos recompensadores ou aversivos, contribuindo para padrões comportamentais desadaptativos.

No sistema nervoso central, a testosterona, convertida em estradiol pela enzima aromatase ou em di-hidrotestosterona (DHT) pela 5 α -redutase, atua sobre receptores estrogênicos (ER α e ER β) ou modulam a afinidade pelos ARs, influenciando a excitabilidade neuronal e o remodelamento sináptico (Santos-Toscano *et al.*, 2023). Essa ação estrogênica, embora relevante durante o desenvolvimento, na vida adulta, afeta funções cognitivas e comportamentais ligadas à motivação, recompensa e regulação emocional (Purves *et al.*, 2004). O estradiol derivado da testosterona exerce ação neuromoduladora sobre as vias mesolímbica e mesocortical, ampliando a liberação de dopamina, prolongando sua ação sináptica e intensificando a sensibilidade dos DRs (Becker; Taylor, 2008). Além disso, tanto a testosterona quanto seus metabólitos promovem alterações estruturais duradouras, como o aumento da densidade de espinhas dendríticas no hipocampo (CA1), córtex pré-frontal e núcleo accumbens, fortalecendo a plasticidade sináptica em regiões fundamentais para o comportamento orientado por recompensas.

O aumento da densidade de espinhas dendríticas induzido pela testosterona em regiões como o hipocampo, o córtex pré-frontal e o núcleo accumbens intensifica os efeitos sobre agressividade, impulsividade e vulnerabilidade à dependência (Becker *et al.*, 2008). Isso é resultado da sinalização dopaminérgica elevada nas vias mesolímbica e mesocortical, que regulam motivação, busca de recompensas e comportamento orientado a metas (Arias-Carrión *et al.*, 2010). Esse processo é mais pronunciado em homens, contribuindo para a maior prevalência de comportamentos externalizantes e transtornos por uso de substâncias nesse grupo. Tal vulnerabilidade reflete não apenas a ação direta da testosterona sobre os circuitos de recompensa, mas também fatores epigenéticos e organizacionais do desenvolvimento neuroendócrino



masculino (Sher *et al.*, 2005). Esses mecanismos estruturais e moleculares ajudam a explicar os efeitos duradouros do uso crônico de EAAs sobre o comportamento social e a suscetibilidade ampliada à dependência química (Kanayama *et al.*, 2009; Hauger *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição crônica à testosterona em níveis suprafisiológicos, como ocorre no uso abusivo de EAAs, altera o funcionamento do sistema dopaminérgico. Esses efeitos se manifestam na modulação da síntese e recaptação de dopamina, na sensibilidade dos DRs e na plasticidade sináptica de regiões-chave como o córtex pré-frontal, o núcleo accumbens e o hipocampo. Esses mecanismos – mediados por ações genômicas, não genômicas e epigenéticas – intensificam o reforço positivo diante de estímulos recompensadores e comprometem o controle inibitório, favorecendo a impulsividade, a agressividade e o desenvolvimento de padrões de comportamento compulsivo e dependente.

Tais achados reforçam a necessidade de compreender os efeitos neuropsiquiátricos da testosterona para além de suas funções fisiológicas, sobretudo em contextos de uso não terapêutico. A análise integrada das vias mesolímbica e mesocortical sob ação dos derivados sintéticos desse hormônio evidencia como a hiperativação prolongada do sistema de recompensa pode contribuir para desfechos comportamentais severos, semelhantes aos observados em transtornos por uso de substâncias. Assim, o aprofundamento desses mecanismos biológicos é essencial não apenas para o avanço da neurociência, mas também para a formulação de estratégias educativas e preventivas contra o uso inadvertido de compostos androgênicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIAS-CARRIÓN, O. et al. Dopaminergic reward system: a short integrative review. **International Archives of Medicine**, London, v. 3, n. 24, p. 1–6, 2010.

BECKER, J. B. et al. **Sex Differences in the Brain: From Genes to Behavior**. Oxford: Oxford University Press, 2008.

BECKER, J. B.; TAYLOR, Jane R. Sex differences in motivation. In: BECKER, J. B. et al. (org.). **Sex differences in the brain: from genes to behavior**. New York: Oxford University Press, 2008. p. 177–200.

CARRE, J. M.; OLMSTEAD, N. A. Social neuroendocrinology of human aggression: Examining the role of competition-induced testosterone dynamics. **Neuroscience**, v. 286, p. 171–186, 2015.



HAUGER, L. E. et al. Anabolic androgenic steroid dependence is associated with impaired emotion recognition. **Psychopharmacology**, v. 236, p. 2667–2676, 2019.

KANAYAMA, G. et al. Features of men with anabolic-androgenic steroid dependence: A comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. **Drug Alcohol Depend.**, v. 102, p. 130–137, 2009.

KRITZER, Mary F. Selective colocalization of immunoreactivity for intracellular gonadal hormone receptors and tyrosine hydroxylase in the ventral tegmental area, substantia nigra, and retrorubral fields in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, v. 379, n. 2, p. 247-260, 1997.

PFAFF, D. et al. **Principles of Hormone/Behavior Relations**. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004.

PURVES, D. et al. **Neuroscience**. 3. ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2004.

SANTOS-TOSCANO, Raquel et al. Interaction of gonadal hormones, dopaminergic system, and epigenetic regulation in the generation of sex differences in substance use disorders: a systematic review. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 71, 2023.

SHER, Leo. Testosterone and suicidal behavior in bipolar disorder. **International journal of environmental research and public health**, v. 20, n. 3, p. 2502, 2023.