

Esteroides sexuais e músculo esquelético

Hans Wolfgang Halbe^I, Donaldo Cerci da Cunha^{II}, Adriana Halbe Mori^{III}

Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo

INTRODUÇÃO

O músculo esquelético (doravante apenas músculo) integra 40-55% da massa corporal.^{1,2} Serve à movimentação, ao metabolismo energético e à qualidade de vida particularmente do idoso, em termos de independência e performance física.² Alimentos e exercícios adequados otimizam-no prevenindo a obesidade.¹ A manutenção muscular envolve hormônios, citocinas, nutrientes e carga mecânica que determinam a síntese ou degradação proteica.²

OBJETIVO

Analisar a interação entre esteroides sexuais e fatores que influenciam a manutenção muscular.

MÉTODOS

Busca bibliográfica na United States National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Cochrane, Biblioteca de Medicina Baseada em Evidência do British Medical Journal, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), selecionando-se 58 artigos preferencialmente a partir de 2008, utilizando as seguintes palavras-chave: estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone, skeletal muscle, mitochondria (**Tabela 1**). Os artigos foram escolhidos pelo grau de esclarecimento sobre o mecanismo de ação hormonal na manutenção e crescimento muscular, e obtidos por meio da conexão VPN2 da Universidade de São Paulo. Os níveis de evidência,

quando especificados no texto, basearam-se no Oxford Centre for Evidence-based Medicine (maio 2001);³ quando o nível não estiver especificado, será considerado como de nível 5.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com finalidade didática, os resultados e a respectiva discussão serão apresentados em tópicos como segue abaixo.

Níveis circulantes de esteroides sexuais

No homem, aos 35-50 anos de idade, o nível de testosterona circulante diminui anualmente em 1-3%, acompanhando-se de redução da massa e qualidade muscular (força por unidade de massa). Depois dos 50 anos de idade, a perda é avaliada em 1-2% anuais, chegando a 49% aos 80 anos (**Figura 1**) (nível 3).^{4,5} Na mulher, aos 35-40 anos de idade, sucede a diminuição gradual dos níveis de estradiol-17 β (doravante apenas estradiol) e testosterona, intensificando-se após os 55 anos com perda de massa e qualidade muscular. A diminuição de estradiol afetaria particularmente a qualidade muscular.^{6,7}

No homem, 2-2,5% do nível circulante de testosterona constituem a fração livre (não ligada a proteínas); 44-73,8% ligam-se à globulina ligante de esteroides sexuais e 23,7-54% à albumina.^{8,9} Na mulher, 1-1,9% do nível circulante de estradiol constituem a fração livre; 39,7-69% estão unidos à globulina ligante de esteroides sexuais e 30-58,3% à albumina. A fração biodisponível é a soma das frações livre e ligada à albumina (**Tabela 2**).^{8,9}

Tabela 1. Estratégia de busca para *sexual steroids and skeletal muscle* por meio dos bancos de dados PubMed, Biblioteca Cochrane, Biblioteca de Medicina Baseada em Evidência do British Medical Journal (BMJ), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) com auxílio da conexão USP VPN2 e também do Google, preferencialmente entre 2008 e 2011

Banco de dados	Pub Med [*]	Cochrane [†]	BMJ [‡]	LILACS [§]	SciELO
Revisão narrativa	31		1	1	1
Protocolo clínico	11				
Estudo experimental	8				
Comentário	1				
Revisão sistemática	1	3			
Total	52	3	1	1	1

Medical Subject Headings (MeSH): *estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone, skeletal muscle, mitochondria*; ^{*}Serviço da United States National Library of Medicine; [†]Biblioteca Cochrane; [‡]Biblioteca de Medicina Baseada em Evidência do British Medical Journal (BMJ); [§]Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e ^{||}Scientific Electronic Library Online.

^ILivre-docente em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Professor *Honoris Causa*, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, autarquia da Secretaria de Ensino Superior do Estado de São Paulo.

^{II}Chefe de Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, autarquia da Secretaria de Ensino Superior do Estado de São Paulo.

^{III}Fisioterapeuta. Especialista em Reorganização Tônica e Física da Postura (RTFP).

Nos capilares, as proteínas ligantes interagiriam com a glicálix endotelial determinando a liberação e difusão dos esteroides sexuais; também haveria a união do complexo esteroide globulina ligante com a megalina, realizando a endocitose aparentemente mais eficaz que a difusão.⁹

Esteroides sexuais e crescimento muscular

O emprego de esteroides para aumentar a massa muscular iniciou-se ao redor de 1940 tanto em animais de corte como em fisiculturistas.^{10,11} Implantes contendo estrógenos ou andrógenos determinam aumento de aproximadamente 20% da massa muscular (carne) no gado bovino, mais acentuado quando se associam ambos esteroides (nível 3).¹²⁻¹⁴

O crescimento muscular pós-natal decorre de hipertrofia das miofibras preexistentes cujo pré-requisito é a multiplicação dos mionúcleos em virtude da existência do domínio nuclear, cada mionúcleo regulando determinado volume de miofibrilas.¹⁵ Como os mionúcleos não se multiplicam em condições naturais, as células satélites ou mio-satélites, situadas entre o sarcolema e a lamina basal das miofibras, multiplicam e diferenciam-se em mioblastos, que se integram às miofibras, fornecendo os núcleos necessários ao crescimento muscular (Figura 2).^{1,12,13,15}

Costumeiramente atribuem-se, à classe dos esteroides androgênico-anabólicos constituídos por testosterona e afins, os efeitos ligados à diferenciação sexual (androgênicos) e retenção de nitrogênio (anabólicos).¹⁶ Como estradiol e afins também são anabólicos, há necessidade de reciclar este conceito (nível 3).^{17,18} No homem, os androgênico-anabólicos são usados no hipogonadismo e na perda muscular progressiva associada à idade (sarcopenia) ou ligada à enfermidade em qualquer idade (miopenia), decorrente de diminuição da síntese proteica e ativação da apoptose muscular, com

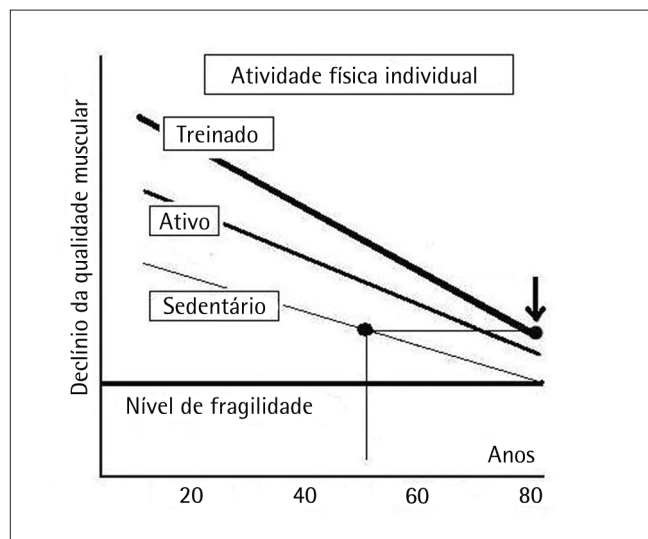


Figura 1. Diminuição etária da qualidade muscular conforme a atividade física (treinamento, atividade normal e sedentarismo). A qualidade muscular do indivíduo de 80 anos que treina (seta) corresponde à do sedentário de 50 anos de idade.⁵

diminuição progressiva da capacidade funcional e aumento do risco de quedas, fraturas, dependência e morte precoce.^{4,19} O exercício físico concomitante facilita a adaptação muscular (desenvolvimento por carga) e diminui este risco (nível 1).²⁰⁻²⁵ Na mulher adulta com hipogonadismo e na menopausada, em que o músculo está comprometido, além de estradiol é possível o uso de testosterona e seus precursores para tratar ou prevenir a astenia e sarcopenia.^{4,19} *Doping* (aumento ilícito do rendimento muscular) é o uso de esteroides androgênico-anabólicos para aumentar a massa e qualidade muscular além do natural em doses supra-fisiológicas.^{11,16,26}

Estradiol também aumenta o desenvolvimento muscular, ativando a proliferação e diferenciação de células satélites, e preservando a população de mioblastos através de ação antiapoptótica (nível 3).^{17,27} Adicionalmente, o estradiol fortalece a ligação da miosina a actina, essencial à contração muscular (Figura 3) (nível 3).²⁷

Pró-hormônios e ação hormonal

Deidroepiandrosterona e seu sulfato são pró-hormônios de testosterona e estradiol.^{28,29} No homem adulto, os níveis circulantes do sulfato de deidroepiandrosterona atingem o zênite aos 20 anos de idade e começam a declinar aos 30. Em menopausadas,

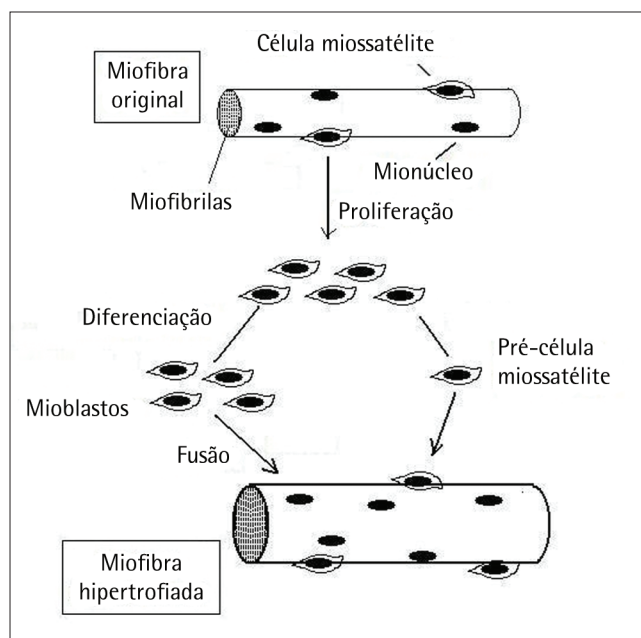


Figura 2. Processo de hipertrofia das miofibras.¹⁵

Tabela 2. As frações circulantes de testosterona no homem e estradiol na mulher^{8,9}

Fração	Homem (testosterona) (%)	Mulher (estradiol) (%)
Livre ^A	2-2,5	1-1,9
Ligada à SHBG	44-73,8	39,7-69
Ligada à albumina ^B	23,7-54	30-58,3
Biodisponível (A+B)	25,7-56,5	31-60,2

SHBG = proteína ligadora de hormônios sexuais.

os níveis circulantes são em média 80% menores àqueles existentes em mulheres de 20 anos de idade (nível 3).³⁰

Deidroepiandrosterona é secretada principalmente na zona reticular das ad-renais onde, como também no fígado, é sulfatada pela sulfotransferase, aumentando sua meia-vida; nos tecidos-alvo, o sulfato de didroepiandrosterona é hidrolisado pela sulfatase (nível 3).³¹

Receptores esteroidianos

Testosterona atua no músculo em parte após conversão em di-hidrotestosterona pela 5 α -reductase, e estradiol pela aromatase.²⁹ É desconhecida a proporção do efeito muscular devida à testosterona, di-hidrotestosterona e ao estradiol, mas ratos orquiectomizados tratados com estradiol ou testosterona ou di-hidrotestosterona ganham músculo, sendo o efeito mais acentuado com as últimas; acredita-se haver divisão funcional entre os hormônios com superposição de efeitos.^{4,18} Assim, por exemplo, a modulação de genes que aumentam a síntese de glicogênio e utilização de ácidos graxos pelo músculo é feita pelo estradiol, cabendo à di-hidrotestosterona modular genes que geram a sinapse neuromuscular, transmissão do sinal neural, transporte de oxigênio e síntese de poliaminas.¹⁸

Testosterona e di-hidrotestosterona atuam por mecanismos genômico e não genômico, este sem ativação gênica imediata. No genômico, de ação mais lenta, a ligação com receptor ativa diretamente o gene.³² No não genômico, de ação mais rápida, há interação com receptor androgênico membranar acoplado à proteína G ou com vias sinalizadoras.^{33,34} No exercício físico há aumento temporário dos níveis circulantes de testosterona total e livre que estimulam a síntese e diminuem a degradação proteica, aumentam o reaproveitamento de aminoácidos e ativam as células satélites (nível 3).^{35,36}

Estradiol atua por meio de três receptores: α , β e receptor estrogênico acoplado à proteína G localizado no retículo endoplasmático.³⁷ Os efeitos não genômicos de estradiol elicitam respostas rápidas envolvendo vias sinalizadoras, ativadas de modo dependente ou

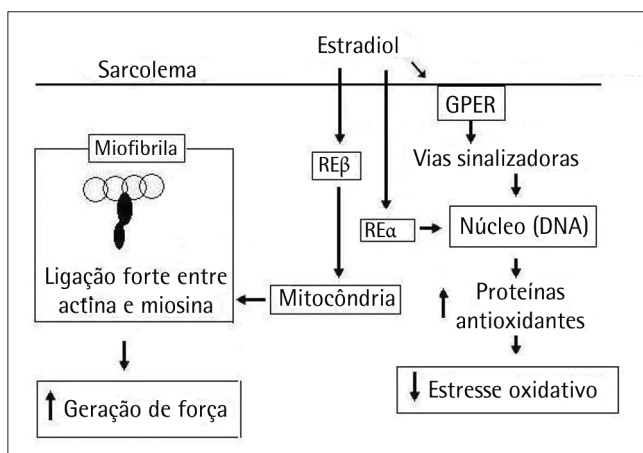


Figura 3. Efeitos do estradiol sobre a qualidade muscular.⁶ RE = receptor estrogênico. DNA = ácido desoxirribonucleico. GPER = receptor estrogênico acoplado à proteína G1 localizado no retículo endoplasmático.

independente do receptor estrogênico.^{38,39} A aromatase também se localiza no retículo endoplasmático, próxima ao receptor estrogênico.⁴⁰

Esteroidogênese muscular

O nível de deidroepiandrosterona muscular depende do teor deste esteroide circulante, mas os níveis de testosterona e estradiol dependem da esteroidogênese local.^{30,31} As células satélites e miofibras contêm sulfatase, aromatase, 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase e 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (Figura 4).³¹

Em ratos, os níveis basais musculares de testosterona livre e di-hidrotestosterona são maiores em machos, mas, quanto à deidroepiandrosterona não diferem entre os sexos.³⁰ Os níveis musculares de deidroepiandrosterona, testosterona e di-hidrotestosterona, bem como a expressão muscular de 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase e 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase aumentam em ambos os sexos após o exercício, o mesmo acontecendo com o sulfato de deidroepiandrosterona também nos dois sexos.³⁰ Graças ao exercício, esses estímulos aumentam massa, qualidade, metabolismo energético e capacidade antioxidante muscular.³⁰

Di-hidrotestosterona ativa a expressão de genes associados com a síntese proteica e proliferação celular aumentando a massa muscular e, através de mecanismo não genômico, ativaria vias sinalizadoras, elevando a produção de adenosina trifosfato, responsável pela qualidade muscular.³⁰ Esse mecanismo acaba falhando no idoso em razão do hipogonadismo. Na menopausa, a mulher preenche suas necessidades musculares, convertendo deidroepiandrosterona em testosterona, a seguir em estradiol e di-hidrotestosterona. Por isso, apesar de o nível circulante de testosterona ser mais elevado no homem, cujo desenvolvimento muscular é maior, a adaptação muscular também ocorre na mulher. Mas na menopausada, a esteroidogênese local seria insuficiente para sanar o déficit estrogênico e manter a qualidade muscular.⁶ Neste contexto, o metabólito da di-hidrotestosterona com ação estrogênica, 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol, ainda não tem um papel definido.⁴¹

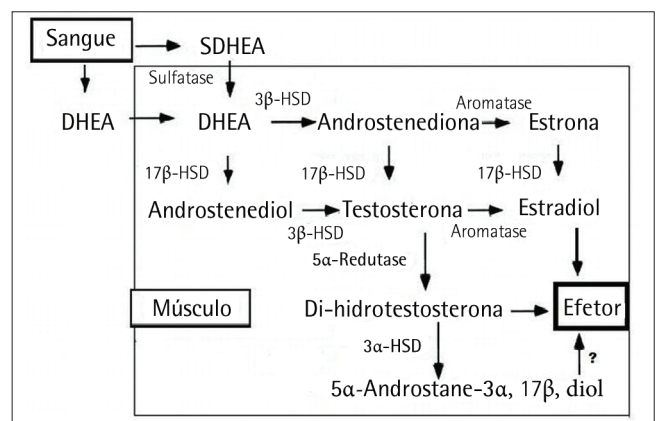


Figura 4. Esteroidogênese muscular. DHEA, SDHEA = deidroepiandrosterona e seu sulfato; 17 β -HSD = 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase; 3 β -HSD = 3 β - hidroxiesteroide desidrogenase; 3 α -HSD = 3 α -hidroxiesteroide desidrogenase.

SISTEMA HORMÔNIO SOMATOTRÓPICO/FATOR INSULINOIDE DE CRESCIMENTO 1

Na produção de hormônio somatotrópico atuam no mínimo seis fatores: dois hormônios hipotalâmicos (hormônio liberador de hormônio somatotrópico e somatostatina), três hormônios esteroidianos (testosterona, di-hidrotestosterona e estradiol) e o teor de gordura abdominal visceral, associada com menor produção de grelina (do inglês *ghrelin* onde *gh* indica a sua ação liberadora do hormônio de crescimento).^{38,39,42,43} Grelina teria o duplo efeito de aumentar a liberação de hormônio do crescimento e inibir a ação de somatostatina (nível 3).⁴⁴ Hormônio somatotrópico aumenta a massa e qualidade muscular por meio das células satélites e mitocôndrias.⁴⁵ Seu nível circulante diminui em 1% ao ano após os 30 anos de idade e cerca de 30% dos idosos com mais de 60 anos têm déficit do hormônio e fator insulinoide de crescimento 1; a diminuição decorreria do aumento do tônus somatostatinérgico.⁴²

As ações do hormônio somatotrópico são realizadas através de seu receptor, porém, muitos efeitos são mediados por fator insulinoide de crescimento 1 de origem hepática ou suas isoformas produzidas no músculo, sob ação de di-hidrotestosterona por *splicing* alternativo, principalmente a isoforma 1Ea, similar ao fator hepático, e a isoforma 1Ec, conhecida como fator mecano de crescimento, recrutada quando há dano ou estresse mecânico muscular (nível 3).^{45,46} O fator mecano estimula a proliferação de células satélites e síntese de miofibrilas, ao passo que a isoforma 1Ea modula a diferenciação de células satélites em mioblastos e a respectiva fusão às miofibras.^{12,35,47} Os principais determinadores do crescimento corporal pós-natal seriam o fator insulinoide de crescimento 1 e suas isoformas de origem autócrina ou parácrina.⁴⁸

O efeito muscular da coadministração de testosterona e somatotrópico seria maior que o uso isolado de ambos (nível 2).⁴⁹ No envelhecimento associado com diminuição da sensibilidade à insulina devido à alteração pós-receptora, a atividade de fator insulinoide de crescimento 1 diminui, aumentando o déficit muscular.⁵⁰

Mesmo na ausência de estradiol, o fator insulinoide de crescimento 1 ativaria o receptor estrogênico por meio de vias sinalizadoras.³⁶ Estradiol também aumenta a concentração de receptores de fator insulinoide de crescimento 1, favorecendo a ativação das proteínas do substrato do receptor de insulina, mediadoras de vias sinalizadoras.⁵¹

Citocinas

Há equilíbrio entre os efeitos anabólicos do sistema hormônio somatotrópico/fator insulinoide de crescimento 1 e os efeitos catabólicos, principalmente de interleucina-6, na proteína muscular.³⁶ Esta citocina é pró-inflamatória e aumenta a produção de proteínas ligantes de fator insulinoide de crescimento 1 no músculo, diminuindo a sua ação. Este efeito é recíproco porque o fator insulinoide infraregula a produção de citocinas pró-inflamatórias (nível 3).⁵² O hipogonadismo menopausal aumenta as citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 e fator de necrose tumoral α , responsáveis pela inflamação muscular de baixo grau nesta fase. A ação anti-inflamatória do estradiol resulta da redução local destas citocinas.⁵³

Mitocôndrias e radicais oxidantes

As mitocôndrias regulam a respiração celular e a fosforilação oxidativa que origina os elétrons responsáveis pelo gradiente eletroquímico que sintetiza trifosfato de adenosina. O produto colateral é a produção da maior parte de radicais oxidantes no organismo.⁵³

O receptor β localiza-se na matriz mitocondrial, participando da regulação do gradiente eletroquímico e da expressão do genoma da organela (nível 3).⁵⁴ A exclusão experimental do receptor β determina diminuição da qualidade muscular.¹⁸ A aromatase também se situa na matriz mitocondrial, facilitando a utilização do estradiol.⁵³

A diminuição do nível circulante de estradiol na menopausa eleva a vulnerabilidade celular ao estresse oxidativo pelo aumento da fração de receptor β livre, pois a ligação dos estrógenos ao receptor β estabilizaria o potencial de membrana das mitocôndrias, reduzindo tal vulnerabilidade.⁵³ Através de mecanismo genômico, estradiol promoveria a produção de energia por fosforilação oxidativa e diminuiria a geração mitocondrial de radicais oxidantes que afetariam o ácido desoxirribonucleico mitocondrial, induzindo a mutações responsáveis por doenças relacionadas à idade.⁵⁴ Todavia, falta ao estradiol a capacidade de reverter as mutações acumuladas, constituindo uma explicação de sua impotência na reversão de doenças cardiovasculares nos estudos da Womens' Health Initiative.⁵⁴

O mecanismo da influência de testosterona sobre as mitocôndrias dos miócitos seria a conversão para estradiol, estímulo genômico da biogênese mitocondrial, estímulo da interação com cofatores que regulam a expressão de proteínas de desacoplamento ou associação direta com o genoma mitocondrial, alterando a formação de radicais oxidantes.⁵⁵

As mitocôndrias estão envolvidas na apoptose, forma de morte celular responsável pela remoção de células de tecidos, desempenhando papel crítico no desenvolvimento e manutenção do músculo, sobretudo na atrofia resultante do desuso muscular crônico e sarcopenia. O exercício atenuaria algumas etapas pró-apoptóticas que ocorrem nestas condições.⁵⁶

CONCLUSÃO

Estradiol e testosterona atuam no músculo, efeito otimizado por alimentos e exercícios adequados. O dispositivo esteroidogênico local converte pró-hormônios em testosterona, di-hidrotestosterona e estradiol, fomentando a manutenção e crescimento muscular. O maior desenvolvimento muscular no homem é determinado por nível circulante mais elevado de testosterona, mas a esteroidogênese local possibilita a adaptação muscular na mulher. A ação do hormônio somatotrópico seria direta ou através do fator insulinoide de crescimento 1 ou suas isoformas produzidas localmente. Estradiol beneficiaria o músculo diminuindo o efeito catabólico local de citocinas. Enquanto estradiol ativaria a fosforilação oxidativa através do receptor estrogênico β situado na matriz mitocondrial, o mecanismo de ação mitocondrial de testosterona é menos esclarecido. Reduzindo a concentração de radicais oxidantes, estradiol diminuiria a geração de mutações do ácido desoxirribonucleico mitocondrial no decorrer da vida, mas não reverteria a

mutação já ocorrida. Dada a sua importância, deve ser enfatizada a necessidade de exercício constante para a preservação da qualidade muscular, estando também indicado o uso de esteroides androgênicos-anabólicos no hipogonadismo e sarcopenia.

REFERÊNCIAS

- Shavlakadze T, Grounds M. Of bears, frogs, meat, mice and men: complexity of factors affecting skeletal muscle mass and fat. *Bioessays*. 2006;28(10):994-1009.
- Jiang LQ, Garcia-Roves PM, de Castro Barbosa T, Zierath JR. Constitutively active calcineurin in skeletal muscle increases endurance performance and mitochondrial respiratory capacity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(1):E8-E16.
- Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (May 2001). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2012 (19 jul).
- Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*. 2010;15(12):628-38.
- Thornell LE. Sarcopenic obesity: satellite cells in the aging muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(1):22-7.
- Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010;38(2):61-7.
- Vingren J, Kraemer W J, Ratamess NA, et al. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med*. 2010;40(12):1037-53.
- Plowchalk DR, Teeguarden J. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for estradiol in rats and humans: a biologically motivated quantitative framework for evaluating responses to estradiol and other endocrine-active compounds. *Toxicol Sci*. 2002;69(1):60-78.
- Weinbauer GF, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. Physiology of testicular function. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology, male reproductive health and dysfunction*. Berlin: Springer-Verlag; 2010. p. 11-59.
- Raun AP, Preston RL. History of diethylstilbestrol use in cattle. Disponível em: <http://www.asas.org/Bios/Raunhist.pdf>. Acessado em 2012 (19 jul).
- Hoffman JR, Kraemer WJ, Bhasin S, et al. Position stand on androgen and human growth hormone use. *J Strength Cond Res*. 2009;23(5 Suppl):S1-S59.
- Dayton WR, White ME. Cellular and molecular regulation of muscle growth and development in meat animals. *J Anim Sci*. 2008;86(14 Suppl):E217-25.
- McCarthy JJ, Esser KA. Anabolic and catabolic pathways regulating skeletal muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):230-5.
- Meyer HH, Rapp M. Estrogen receptor in bovine skeletal muscle. *J Anim Sci*. 1985;60(1):294-300.
- Shenkman BS, Turtikova OV, Nemirovskaya TL, Grigoriev AI. Skeletal muscle activity and the fate of myonuclei. Disponível em: <http://actanaturae.ru/article.aspx?id=192>. Acessado em 2012 (19 jul).
- Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Horm Behav*. 2010;58(1):111-21.
- Vasconsuelo A, Pronsato L, Ronda AC, Boland R, Milanesi L. Role of 17 β -estradiol and testosterone in apoptosis. *Steroids*. 2011;76(12):1223-31.
- Svensson J, Movérare-Skrtic S, Windahl S, Swanson C, Sjögren K. Stimulation of both estrogen and androgen receptors maintains skeletal muscle mass in gonadectomized male mice but mainly via different pathways. *J Mol Endocrinol*. 2010;45(1):45-57.
- Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(1):1-3.
- Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002759.
- McClure RJ, Turner C, Peel N, et al. Population-based interventions for the prevention of fall-related injuries in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004441.
- Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JC, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *N S W Public Health Bull*. 2011;22(3-4):78-83.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007146.
- Auyeung TW, Lee JS, Kwok T, et al. Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):811-7.
- Mäkinen JI, Huhtaniemi I. Androgen replacement therapy in late-onset hypogonadism: current concepts and controversies – a mini-review. *Gerontology*. 2011;57(3):193-202.
- Wu FC. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem*. 1997;43(7):1289-92.
- Ronda AC, Vasconsuelo A, Boland R. Extracellular-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinases are involved in the antiapoptotic action of 17 β -estradiol in skeletal muscle cells. *J Endocrinol*. 2010;206(2):235-46.
- Goel RM, Cappola AR. Dehydroepiandrosterone sulfate and postmenopausal women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(3):171-6.
- Zahavi A, Perel M. The information encoded by the sex steroid hormones testosterone and estrogen: a hypothesis. *J Theor Biol*. 2011;280(1):146-9.
- Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, et al. Acute exercise activates local bioactive androgen metabolism in skeletal muscle. *Steroids*. 2010;75(3):219-23.
- Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, et al. Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(2):E577-84.
- Gao W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(13):1277-84.
- Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1557-69.
- Prossnitz ER, Maggiolini M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via GPR30. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;308(1-2):32-8.
- Ahtiainen JP, Lehti M, Hulmi JJ, et al. Recovery after heavy resistance exercise and skeletal muscle androgen receptor and insulin-like growth factor-I isoform expression in strength trained men. *J Strength Cond Res*. 2011;25(3):767-77.
- Ahtiainen JP, Hulmi JJ, Kraemer WJ, et al. Heavy resistance exercise training and skeletal muscle androgen receptor expression in younger and older men. *Steroids*. 2011;76(1-2):183-92.
- Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*. 2008;60(2):210-41.
- de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:93.
- Boland R, Vasconsuelo A, Milanesi L, Ronda AC, de Boland AR. 17 β -estradiol signaling in skeletal muscle cells and its relationship to apoptosis. *Steroids*. 2008;73(9-10):859-63.
- Prossnitz ER, Barton M. Signaling, physiological functions and clinical relevance of the G protein-coupled estrogen receptor GPER. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;89(3-4):89-97.
- Fargo KN, Pak TR, Foccing EM, Jones KJ. Molecular biology of androgen action. In: Etgen AM, Pfaff DW, editors. *Molecular mechanisms of hormone actions on behavior*. Oxford: Academic Press; 2009. p. 127-30.
- Osterstock G, Escobar P, Mitutsova V, et al. Ghrelin stimulation of growth hormone-releasing hormone neurons is direct in the arcuate nucleus. *PLoS One*. 2010;5(2):e9159.
- Sondergaard E, Gormsen LC, Nellesmann B, et al. Visceral fat mass is a strong predictor of circulating ghrelin levels in premenopausal women. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):375-9.
- Veldhuis JD, Mielke KL, Cosma M, et al. Aromatase and 5 α -reductase inhibition during an exogenous testosterone clamp unveils selective sex steroid modulation of somatostatin and growth hormone secretagogue actions in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):973-81.

45. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(10):593-601.
46. Hameed M, Lange KH, Andersen JL, et al. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-1 mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol.* 2004;555(Pt 1):231-40.
47. Serra C, Bhasin S, Tangherlini F, et al. The role of GH and IGF-I in mediating anabolic effects of testosterone on androgen-responsive muscle. *Endocrinology.* 2011;152(1):193-202.
48. Camacho-Hubner C. Normal physiology of growth hormone and insulin-like growth factors in childhood. *Endotext.org.* Disponível em: www.endotext.org/neuroendo5a/neuroendo5a.htm. Acessado em 2012 (20 jul).
49. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):477-84.
50. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol.* 2010;205(3):201-10.
51. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):225-9.
52. Ahtiainen M, Pöllänen E, Ronkainen PH, et al. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age (Dordr).* 2011. [Epub ahead of print].
53. Yang SH, Sarkar SN, Liu R, et al. Estrogen receptor as a mitochondrial vulnerability factor. *J Biol Chem.* 2009;284(14):9540-8.
54. Simpkins JW, Yi KD, Yang SH, Dykens JA. Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(10):1113-20.
55. Musa M, Fernando SM, Chatterjee D, Monks DA. Subcellular effects of myocyte-specific androgen receptor overexpression in mice. *J Endocrinol.* 2011;210(1):93-104.
56. Adhietty PJ, O'Leary MF, Hood DA. Mitochondria in skeletal muscle: adaptable rheostats of apoptotic susceptibility. *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(3):116-21.

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Hans Wolfgang Halbe
Rua Benta de Andrade, 146
São Paulo (SP)
CEP 04503-000
Tel. (11) 3885-8394
E-mail: hwhalbe@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

Data de entrada: 11 de janeiro de 2012

Data da última modificação: 9 de agosto de 2012

Data de aceitação: 15 de agosto de 2012

PALAVRAS-CHAVE:

Estradiol.
Testosterona.
Desidroepiandrosterona.
Músculo esquelético.
Mitocôndrias.

RESUMO

Antecedentes: Exercício físico, *doping*, sarcopenia e astenia menopausal envolvem alterações significativas dos níveis de esteroides sexuais.

Objetivo: Estudo das interações entre esteroides sexuais e fatores que influenciam a manutenção muscular.

Metodologia: Busca bibliográfica na United States National Library of Medicine, Biblioteca Cochrane, Biblioteca de Medicina Baseada em Evidência do British Medical Journal, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Scientific Electronic Library Online, selecionando-se 58 artigos preferencialmente a partir de 2008.

Resultados: Os esteroides sexuais ativam massa, qualidade (força por unidade de massa), metabolismo energético e capacidade antioxidante muscular. O nível superior de testosterona determina maior desenvolvimento muscular no homem, mas a adaptação (desenvolvimento por carga) ocorre nos dois sexos, modulada pela síntese esteroidiana local. O exercício ativa esta síntese para aumentar a massa e a qualidade muscular, elevando o gasto energético e a capacidade antioxidante do músculo. No músculo, testosterona é convertida parcialmente em di-hidrotestosterona e estradiol, possivelmente todos estes hormônios contribuindo para manter e aumentar a massa e qualidade muscular, pois em animais de corte, o tratamento com testosterona ou estradiol aumenta a produção de carne, principalmente quando ambos são associados. O *doping* decorre do uso de doses suprafisiológicas de esteroides androgênico-anabólicos. Vários efeitos do hormônio somatotrópico, cuja secreção é estimulada pelos esteroides sexuais, são mediados por fator insulinoide de crescimento 1 ou suas isoformas produzidas localmente.

Conclusões: Na astenia menopausal e sarcopenia são necessários exercício físico e alimentação adequados, e correção do déficit esteroidiano sexual para adaptar a integridade morfofuncional do músculo.