

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Trabalho de Conclusão de Curso

Matheus Kenzo Yoshioca

Potencial uso da suplementação com DHEA: prós e contras

São Paulo

2024

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. DHEA – síntese.....	5
1.2. DHEA – mecanismo de ação.....	8
1.3. DHEA – suplementação.....	9
1.4. DHEA – possíveis aplicações.....	10
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGIA	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	12
4.1. Efeitos no sistema cardiovascular.....	12
4.2. Efeitos no sistema endócrino.....	15
4.3. Efeitos no sistema nervoso central e cognição.....	18
4.4. Praticantes de atividades físicas.....	21
5. DISCUSSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS	24

Listas de Abreviaturas

DHEA	Deidroepiandrosterona
DHEAS	Deidroepiandrosterona Sulfato
FDA	Food and Drug Administration
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
PI3-K	Fosfoinositídeo 3-quinase
AKT	Proteína Cinase B
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
CAC	Calcificação da Artéria Coronária
GLUT-4	Transportador de glicose 4
DHT	Diidrotestosterona
Akt	Proteína quinase B
PKC	Proteína cinase C
PPAR α	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina
HST	hidroxiesteroid sulfotransferase
NMDA	N-metil D-Aspartato
SNC	Sistema Nervoso Central
WADA	World Anti Doping Agency – Agência Mundial Anti Doping
TUE	Therapeutic Use Exemptions – Isenções de uso terapêutico

YOSHIOCA. M. K. **Potencial uso da suplementação com DHEA: prós e contras.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

RESUMO

A deidroepiandrosterona ou DHEA, é um hormônio esteroide de produção endógena sintetizado no córtex da adrenal, no cérebro e gônadas desempenhando um importante papel como precursor de uma série de outros hormônios, dentre eles, os hormônios sexuais. É possível encontrar o DHEA sendo comercializado livremente como um suplemento em diversos lugares nos Estados Unidos, porém, este não é o cenário que se observa no Brasil devido ao fato deste produto não ter sido aprovado pela ANVISA como um suplemento nutricional. Entretanto, o DHEA é facilmente encontrado sendo comercializado ilegalmente no Brasil, tanto em lojas de suplemento físicas quanto online.

Tendo em vista que o DHEA é um precursor para hormônios性uais é possível traçar relações entre a dosagem deste hormônio e a de hormônios性uais podendo ser relevante para algumas condições como mulheres na fase de climatério, praticantes de atividades físicas e patologias como o hipogonadismo. Mas seu uso não é totalmente seguro.

O presente trabalho tem como objetivo elucidar, por meio de uma revisão bibliográfica, o potencial do uso da suplementação com DHEA avaliando seus efeitos no perfil hormonal de seus usuários e quais indivíduos podem se beneficiar com o uso.

PALAVRAS CHAVE: DHEA; DHEAS; Precursor; Esteroide; Hormônio; Suplementação com DHEA; Deidroepiandrosterona

Introdução

1.DHEA

A partir de 1934, com o isolamento da primeira amostra de deidroepiandrosterona (DHEA) por Butenandt e Dannenbaum, sucederam-se inúmeras descobertas sobre este composto e alguns nomes foram atribuídos a ele até que se chegasse à nomenclatura atual.

Após a primeira amostra de DHEA a ser isolada, verificou-se que na verdade se tratava de um derivado clorado possivelmente gerado devido ao processo de extração, que posteriormente, através do trabalho de Munson, Gallagher e Koch em 1944, presumiu-se que advinha do conjugado deidroepiandrosterona-3-sulfato (DHEAS), o qual era a forma mais abundante no plasma e que também poderia ser isolado desta fração por meio da solvólise ácida.

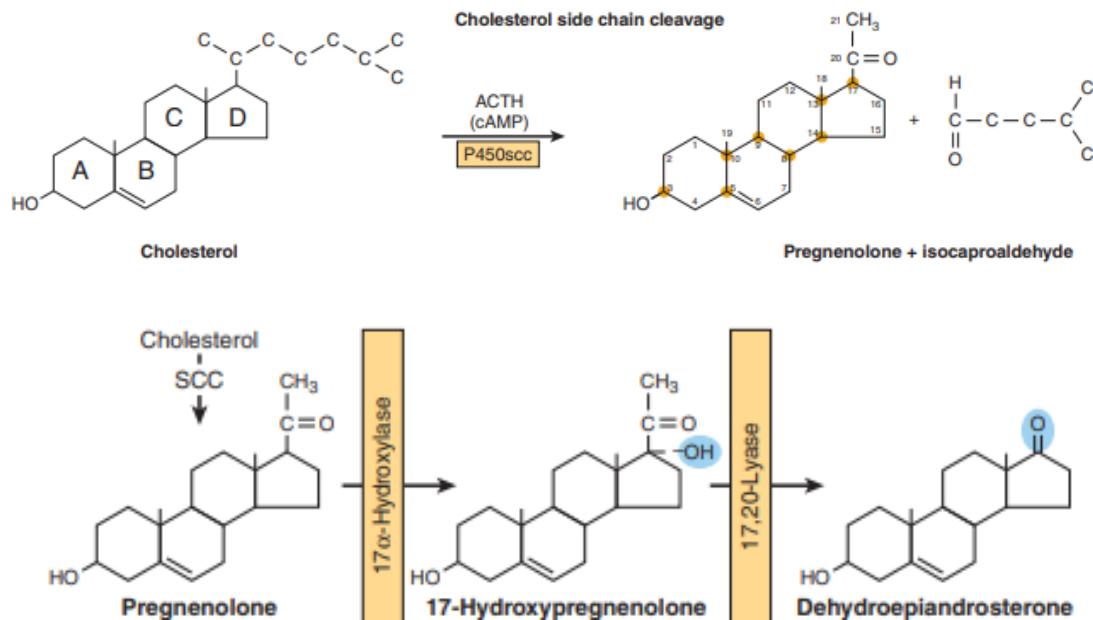
Todo o trabalho realizado acerca do isolamento possibilitou uma investigação mais detalhada da natureza do composto, seu papel fisiológico, entre outros pontos fundamentais para elucidar sua complexa atividade no organismo humano, chamando a atenção para as possibilidades de aplicação terapêutica.

1.1 DHEA – síntese

O DHEA foi classificado então como um hormônio esteroide endógeno o qual descobriu-se que é produzido principalmente na zona reticular do córtex das glândulas suprarrenais, mas também em menor quantidade pelo cérebro, ovários e testículos¹.

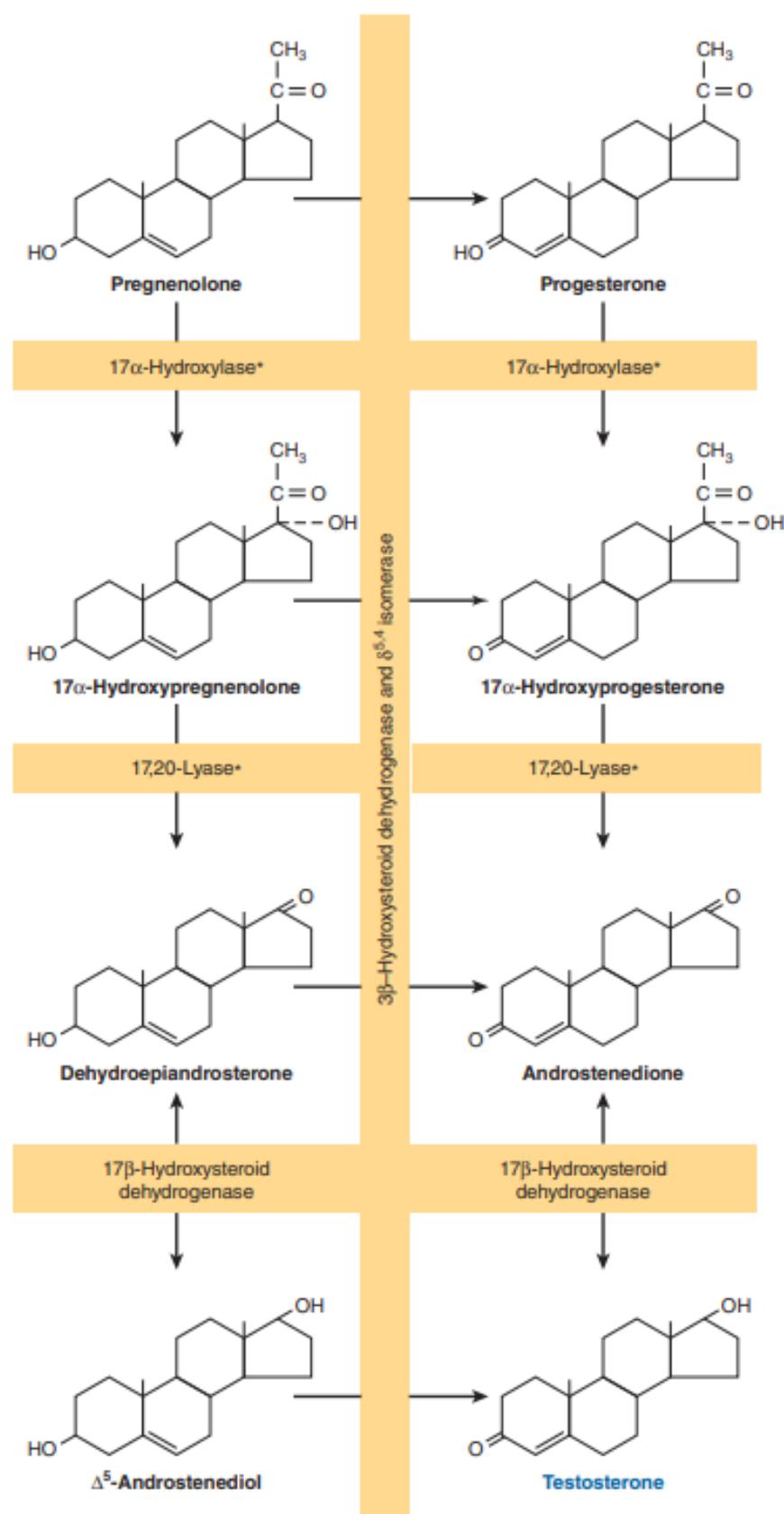
Sendo este um hormônio esteroide, ou seja, derivado do colesterol, sua produção ocorre através da via da pregnenolona ou da via da androstenediona.

O processo de síntese do DHEA ocorre principalmente no córtex da adrenal nas glândulas adrenais e sua biossíntese tem início com a conversão do colesterol em pregnenolona, catalisada pela enzima citocromo P450scc (CYP11A1), também conhecida como esteroidogênese aguda regulatória (StAR).

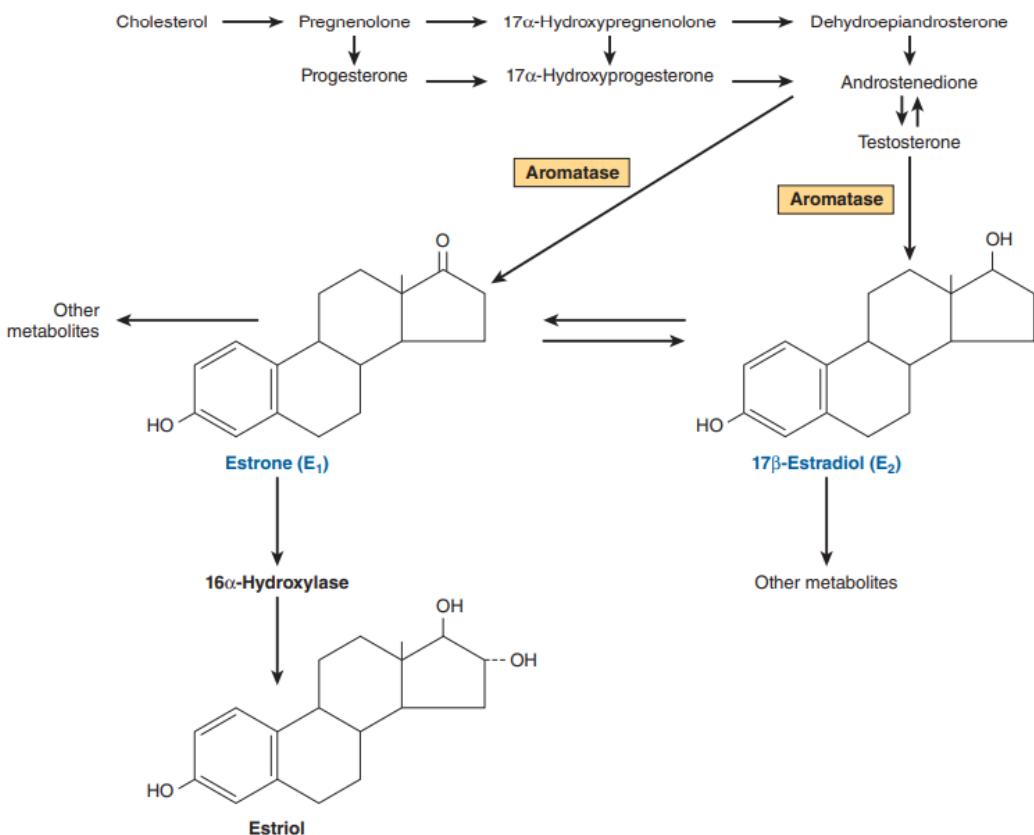


Fonte: Adaptado de Harper's Illustrated Biochemistry.

Após sucessivas reações enzimáticas para se alcançar o androgênio DHEA, o mesmo pode gerar dois intermediários da biossíntese da testosterona, o androstanediol ou a androstenediona que serão enfim transformados em hormônios sexuais¹.



Fonte: Adaptado de Harper's Illustrated Biochemistry.



Fonte: Adaptado de Harper's Illustrated Biochemistry.

Com o avanço das descobertas sobre o DHEA, o mesmo tem sido objeto de estudo com crescente interesse devido à sua influência em uma ampla gama de processos fisiológicos e seu potencial relevância terapêutica em várias condições de saúde.

1.2 DHEA – mecanismos de ação

Apesar de sua influência em processos fisiológicos, os mecanismos de ação do próprio DHEA ainda não foram completamente elucidados, uma vez que não foram identificados receptores alvo nem para o DHEA e nem para sua forma sulfatada [26].

Foram levantadas hipóteses em relação ao mecanismo de ação do DHEA em receptores de membrana acoplados a proteína G para ativação de mecanismos de fosforilação intracelulares descritos em alguns estudos. A partir dos resultados foi possível identificar a relação entre o DHEA e a via da PI3-K / Akt

[25] bem como a caracterização do receptor de membrana ao qual o hormônio se liga [26].

Os mecanismos de ação da DHEA são explorados em estudos que buscam observar os efeitos deste androgênio nos sistemas cardiovascular [19;20], endócrino [21], sistema nervoso central [3;14] e possíveis influências na regulação do metabolismo [20], principalmente, através de sua conversão em derivados ativos os quais já se tem conhecimento de receptores alvo e mecanismos de ação elucidados. Desta forma é possível avaliar se há condições de saúde ou determinados perfis de usuários que possam se beneficiar deste suplemento.

1.3 DHEA – suplementação

Nos estudos consultados, a administração do DHEA ocorreu de formas variadas sendo a forma oral o foco deste trabalho por possuir uma boa taxa de absorção devido ao fato desta ser a única via de administração que suplementos de DHEA são comercializados.

A suplementação com deidroepiandrosterona tem sido tema de intenso debate na comunidade científica devido aos seus potenciais benefícios e malefícios para a saúde. No entanto, é importante ressaltar que os resultados desses estudos são variados e em sua maioria inconclusivos.

Nos Estados Unidos o DHEA era comercializado somente sob prescrição até 1994, ano em que o *Dietary Supplement Health and Education Act* o reclassificou como um suplemento alimentar [11]. Esta classificação ainda não é presente no Brasil devido ao enquadramento da substância como sendo um hormônio e consequentemente não sendo considerado um suplemento alimentar.

Os órgãos regulatórios são um fator determinante para a comercialização do DHEA como um suplemento alimentar e devido à falta de resultados consistentes nos estudos sobre os suplementos de DHEA, não foi possível comprovar sua segurança e eficácia para a ANVISA. Atualmente a norma em vigor é a RDC nº 243 de 26/07/2018. Trata-se do documento que criou a categoria de suplementos alimentares e dispôs sobre os requisitos sanitários. Nela não consta como substância permitida para suplementos alimentares a deidroepiandrosterona.

Apesar de não ser permitida a comercialização deste suplemento no Brasil, ainda é possível encontrá-lo através de importação e viagens ao exterior onde este suplemento tem sua comercialização liberada, facilitando o acesso ao produto de modo que o usuário não esteja restrito ao uso somente pela localização geográfica e “refém” da avaliação da ANVISA.

Apesar do fácil acesso a produtos contendo DHEA é recomendável que o usuário de DHEA tenha orientação médica e acompanhamento de sua saúde para que não a comprometa por conta do uso do produto. Sendo assim, um profissional poderia utilizar estratégias em determinadas situações com a finalidade de realizar uma modulação hormonal pela administração de DHEA. Isto foi possível ao se observar que a utilização de DHEA apresentou um resultado satisfatório na melhora da disfunção sexual em pacientes que sofrem com a síndrome de Sheehan a qual culmina na destruição isquêmica da glândula pituitária. Estes resultados possibilitam a discussão sobre a eficácia do uso do DHEA quando se trata de algo relacionado a libido⁷.

1.4 DHEA – possíveis aplicações

Em 1996, BAULIEU, E. E. publicou um artigo no qual levantava a hipótese do DHEA ser uma “possível fonte da juventude devido a suas supostas propriedades anti-envelhecimento, melhora na saúde cardiovascular, melhora na função cognitiva, melhora na saúde óssea entre outros pontos positivos. Ele sugere que o DHEA poderia ser um agente potencial para a melhoria da qualidade de vida de pessoas mais velhas.

Sabendo do papel fisiológico fundamental da deidroepiandrosterona, de seus possíveis efeitos e mecanismos de ação, além da existência de um suplemento alimentar de DHEA, qual seria a contribuição para a saúde e quais indivíduos mais poderiam se beneficiar da suplementação de DHEA?

Alguns estudos sugerem que idosos, tanto homens quanto mulheres, mulheres na peri e pós menopausa, praticantes de atividades físicas e pessoas que possuem insuficiência adrenal possivelmente se beneficiariam dos efeitos positivos da suplementação com DHEA. Também há estudos que sugerem que

pode haver melhora cognitiva sendo o DHEA o objeto de estudo que justificaria a melhora neste aspecto.

Além do perfil de indivíduos que podem se beneficiar, deve-se ter em mente os indivíduos que deveriam, por conta de condições de saúde pré-existentes, evitar o uso deste suplemento frente a possibilidade de sofrer mais com os efeitos adversos do que com os efeitos positivos. Podendo, inclusive, causar um novo problema à própria saúde.

Dentre os que se considera aconselhável evitar o uso da suplementação de DHEA estão as gestantes, devido a não comprovação da segurança para esta condição, adolescentes e crianças que podem ter seu desenvolvimento afetado por desequilíbrios hormonais causados pela resposta ao composto e pessoas em tratamento de câncer sensível a hormônios devido a imprevisibilidade de resposta do organismo na conversão de DHEA em outros hormônios e como isso poderia afetar o crescimento do tumor.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica do tipo narrativa para elucidar o potencial do uso da suplementação com DHEA avaliando sua segurança, seus efeitos positivos e efeitos adversos em seus usuários, avaliando se o uso deste suplemento realmente pode ter valor terapêutico e benefícios para a população. Além de buscar evidenciar quais os perfis dos indivíduos que mais podem se beneficiar com uso e quais deveriam evitar seu uso.

3. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa sobre o tema proposto, utilizando-se das seguintes bases de dados: US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed), Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Science Direct, bem como sites de instituições nacionais, internacionais públicas e privadas.

Como fontes consultadas para as informações foram buscados artigos de língua portuguesa e inglesa, publicados no período de 1994 a 2024 utilizando os

descritores "DHEA", "Dehydroepiandrosterone", "Desidroepiandrosterona", "DHEA supplement", "Deidroepiandrosterona síntese", "Androgênios", "Esteróide" e "Esteroidogênese".

Foram selecionados os estudos que abordavam os possíveis benefícios e malefícios do uso de suplemento de DHEA bem como estudos que visavam elucidar os mecanismos de ação deste hormônio avaliando seus efeitos em diversas vias e processos fisiológicos, evidenciando os efeitos da suplementação com DHEA inclusive frente a patologias.

As listas de referências dos estudos selecionados pela busca eletrônica foram pesquisadas manualmente para identificar outros relatórios relevantes. Listas de referências de todos os artigos de revisão disponíveis e estudos primários também foram consideradas.

Artigos publicados como resumos foram incluídos, enquanto artigos em idiomas diferentes do inglês ou português foram excluídos. Também foram considerados poucos estudos *in vitro* e *in vivo* em animais que fossem especificamente relevantes para as condições humanas, mas concentrando a revisão em meta-análises, revisões sistemáticas e, quando disponíveis, estudos randomizados controlados ou estudos de caso.

4. Resultados e Discussão

Um total de 48 registros foram revisados e 21 foram definidos como preenchendo os critérios para consideração final.

4.1 - Efeitos no sistema cardiovascular

Um estudo investigou o papel dos hormônios endógenos na etiologia do infarto prematuro do miocárdio (IPM). Para este estudo foram recrutados homens brancos que tivessem sobrevivido a pelo menos um infarto do miocárdio antes dos 56 anos. Foram coletadas e analisadas amostras de sangue para quantificação de lipídios, lipoproteínas e hormônios.

Os resultados deste estudo demonstraram que os níveis de DHEAS eram significativamente menores nos indivíduos que haviam sofrido IPM em comparação com os indivíduos do grupo controle, e cada diminuição de 100 ng/mL nos níveis de DHEAS estava associada a um aumento de cerca de 8% nas chances de ser um caso. Mesmo após ajustar os valores correlacionando com outros fatores de risco, como colesterol, triglicerídeos e índice de massa corporal, a associação entre DHEAS e infarto prematuro permaneceu significativa.

Apesar de entender que o DHEAS possui influência benéfica na correlação entre a concentração de DHEAS e o infarto do miocárdio, não seria possível saber qual o valor para concentração de DHEA e DHEAS para mitigar os riscos do IPM [12].

Outro ponto explorado sobre a influência do DHEA na saúde cardiovascular foi o estudo em que se investigou as influências e o papel do DHEA na ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) em células endoteliais e seu mecanismo de ação. Neste caso a hipótese foi que as células endoteliais poderiam ter um receptor acoplado a proteína G com alta afinidade pelo DHEA. Para isso utilizaram células endoteliais aórticas bovinas.

Os resultados mostraram que um sítio de ligação específico, saturável e altamente conectado ao DHEA estava presente nas membranas plasmáticas das células endoteliais aórticas bovinas. Essa área de ligação apresentava características de um receptor que estava ligado à proteína G. O DHEA foi associado à ativação das proteínas G.

Essas descobertas fornecem a primeira evidência convincente de um receptor de alta afinidade para DHEA em células endoteliais, que se conecta à proteína G e tem a capacidade de ativar a eNOS.

A expressão do sítio de ligação para DHEA variou em vários tecidos; foi mais expresso nas células endoteliais aórticas bovinas do que nas membranas do fígado ou do coração de ratos, mas não foi encontrado nas membranas renais de ratos. Isso indica que os efeitos iniciados na membrana do DHEA podem afetar principalmente o coração. Além disso, o estudo mostrou que a ligação do DHEA às membranas plasmáticas era extremamente específica e não competia

com outras estruturas esteroides. Portanto, as curvas dose-resposta da ativação das proteínas G e da atividade da eNOS induzida pelo DHEA eram semelhantes, sugerindo uma ligação funcional entre esses processos [25].

Esses resultados fornecem uma base sólida para futuros estudos sobre o receptor específico de DHEA e seus mecanismos relacionados a sua sinalização. Eles também estabelecem uma base para a compreensão dos efeitos fisiológicos do DHEA, especialmente no sistema cardiovascular. A identificação e caracterização do receptor de DHEA podem abrir novos caminhos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças cardiovasculares e outras condições relacionadas.

Mais recentemente foi conduzido um estudo com o objetivo de investigar a relação entre os níveis séricos de esteroides sexuais e a calcificação da artéria coronária (CAC) em homens idosos. No trabalho em questão os principais achados revelaram que os níveis séricos de DHEA, androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona e testosterona biodisponível apresentaram associações inversas à calcificação das artérias coronárias, enquanto estrona, estradiol, estradiol biodisponível e SHBG não mostraram associação.

A associação inversa entre DHEA e CAC observada neste estudo é uma descoberta significativa, pois estudos anteriores não relataram essa associação. Além disso, os dados sugerem que as associações entre DHEA e testosterona com CAC são parcialmente independentes uma da outra, o que indica contribuições independentes desses hormônios mesmo que o DHEA seja um precursor da testosterona e tenha alguma participação na cadeia de síntese da mesma.

Estudos anteriores mostraram que níveis mais baixos de DHEA e testosterona estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares em homens idosos, o que sugere que as associações entre hormônios sexuais e CAC podem estar intimamente relacionadas a eventos cardiovasculares.

Embora seja importante notar que os níveis séricos de DHEA diminuem em doenças sistêmicas e, portanto, podem ser um marcador da saúde geral dos participantes, não se pode afirmar que existe e nem qual é a relação de

causalidade. No entanto, devido aos efeitos do DHEA sobre o sistema cardiovascular, pode-se dizer que é um hormônio com potencial cardio-protetor.

A partir dos resultados destes estudos pode-se dizer que existem evidências de que o DHEA possui possíveis benefícios à saúde cardiovascular possuindo efeito cardioprotetor pois atua na síntese de óxido nítrico então promovendo uma melhora na contratilidade do músculo cardíaco [28].

4.2 - Efeitos no sistema endócrino

O início do ciclo da deidroepiandrosterona no sistema endócrino se dá pelo processo de esteroidogênese no qual, a partir do colesterol, o organismo sintetizará este androgênio fraco que possui como função mais conhecida a de ser um precursor para síntese de hormônios sexuais.

Conforme descrito anteriormente, o DHEA será convertido em androstenediona e posteriormente em estrona e testosterona. Esta cadeia de biossíntese de hormônios性 abrem caminho para o surgimento de hipóteses sobre os efeitos da administração de DHEA exógeno nos níveis de hormônios sexuais e os impactos nos demais metabólitos do sistema endócrino.

O declínio nos níveis de DHEA e DHEA-S relacionado à idade tem sido associado a vários distúrbios relacionados à idade. Com isso, o DHEA e seu sulfato (DHEAS) têm sido considerados biomarcadores do envelhecimento, e a suplementação para restaurar seus níveis usuais na adolescência pode ser vista como uma estratégia para retardar o processo de envelhecimento [4;8].

Embora o DHEA seja amplamente disponível como suplemento dietético nos EUA, seu destino metabólico após a ingestão oral não está completamente elucidado. Acredita-se que o DHEA ingerido oralmente possa ser convertido em androgênios ou estrogênios, semelhante ao hormônio sexual equivalente natural. O DHEA e o DHEAS circulam inicialmente como pró-hormônios inativos, podendo ser convertidos em hormônios ativos por meio de vias enzimáticas específicas nos tecidos-alvo [29].

É de suma importância que os níveis circulantes de DHEA e seus metabólitos após a administração de DHEA sejam medidos, não apenas para verificar a eficácia do suplemento oral de DHEA, mas também para monitorar quaisquer

efeitos adversos podendo relacioná-los com os efeitos já conhecidos de androgênios e estrogênios.

O aumento de testosterona decorrente da suplementação de DHEA foi observado, porém, o resultado se mostra variável de acordo com o sexo e condição de saúde geral do usuário. Em alguns estudos foram observados que em mulheres saudáveis de idade mais avançada, consideradas climatéricas, a administração de DHEA aumentou de forma significativa os hormônios sexuais. Outro efeito observado foi o de melhora na composição corporal, reduzindo a massa gorda sendo este um efeito mais pronunciado no subgrupo masculino com idade avançada [32].

No entanto, é necessário cautela ao interpretar esses resultados, pois é incerto até que ponto os aumentos nos níveis de testosterona podem se traduzir em benefícios fisiológicos ou clinicamente significativos. Em casos como os de indivíduos com alguma neoplasia hormônio sensível, o aumento dos hormônios pode se traduzir em algo potencialmente negativo.

A partir da relação entre a suplementação de DHEA e o aumento dos níveis de testosterona, é possível estabelecer uma conexão entre outros processos metabólicos para avaliar as reações provocadas pelo aumento na síntese de androgênios e estrogênios.

Alguns estudos sugerem que existe uma correlação entre os níveis de DHEA e testosterona com o metabolismo de glicose, alterando inclusive propriedades de expressão gênica de proteínas transportadoras de glicose. Em um dos estudos foi explorada a capacidade de células musculares sintetizarem diidrotestosterona (DHT) a partir de testosterona ou DHEA e, caso tivessem alguma influência, estudar como estes hormônios interferem no metabolismo de glicose. Neste estudo, a hipótese levantada era que a proteína transportadora de glicose GLUT-4 pudesse ser ativada pela testosterona, DHEA e DHT.

Foi demonstrado que as células musculares esqueléticas de ratos são capazes de expressar mRNA da enzima 5 α -redutase, responsável pela conversão de testosterona em DHT, e que a adição de testosterona ou DHEA aumentou as concentrações intramusculares de DHT. Além disso, a adição de testosterona ou DHEA aumentou a expressão de proteína GLUT-4 e sua translocação.

Observaram também que as fosforilações de Akt e proteína quinase C- β/γ (PKC- β/γ), importantes na regulação da GLUT-4, foram potencializadas pelo aumento de testosterona ou DHEA. Esses aumentos induzidos por testosterona e DHEA na expressão de GLUT-4 e fosforilações de Akt e PKC- β/γ foram bloqueados por um inibidor de DHT, confirmando os efeitos da mesma [20].

Assim, a ativação e aumento da expressão de GLUT-4, aparentemente, não são os únicos pontos no metabolismo de glicose influenciados pela atividade do DHEA. Estudos sugerem que o DHEA possui uma ação sobre a sensibilidade à insulina, reduzindo a resistência e aumentando a tolerância a glicose em homens e mulheres idosos [34].

De uma maneira geral, foi observado que com o uso de DHEA, houve uma melhora nos níveis séricos de DHEA e seu sulfato, um ligeiro aumento de testosterona em mulheres e um aumento de considerável de estradiol tanto em homens quanto em mulheres.

Além da melhora no perfil hormonal, observou-se também que houve uma redução no tecido adiposo visceral e subcutâneo, possivelmente ligado a melhora na resposta à insulina. A partir dos resultados obtidos foram levantadas algumas hipóteses sobre o mecanismo pelo qual o DHEA poderia ter influenciado neste comportamento [34].

O DHEA se mostra um agonista do PPAR α e atua como precursor da testosterona e dos estrogênios além de aumentar a concentração de IGF-1 circulante. O PPAR α induz a expressão de enzimas mitocondriais envolvidas na oxidação de ácidos graxos e suprime a expressão de enzimas envolvidas na síntese de gordura. Em modelos de roedores de laboratório, foi demonstrado que os agonistas do PPAR α reduzem a adiposidade, diminuem os estoques de triglicerídeos no fígado e nos músculos e melhoram a sensibilidade à insulina. Em ratos ou camundongos, a administração de DHEA reduz o acúmulo de gordura tanto na obesidade genética quanto na obesidade induzida por dieta e tem um efeito protetor contra a resistência à insulina induzida por uma dieta rica em gordura, bem como a diminuição da capacidade de resposta à insulina associada ao envelhecimento. É provável que este mecanismo, ou seja, a

ativação do PPAR α , também esteja envolvido na diminuição da gordura abdominal e na melhora da ação da insulina em resposta ao DHEA [34].

Apesar das limitações, o DHEA tem grande importância como um potencial alvo terapêutico para abordar uma variedade de condições relacionadas ao envelhecimento. No entanto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente os efeitos da suplementação de DHEA e seu potencial papel na promoção da saúde e na prevenção de doenças.

4.3 - Efeitos no sistema nervoso central e cognição

Além das observações realizadas sobre os efeitos do DHEA nos sistemas endócrino e cardiovascular, também é possível encontrar trabalhos envolvendo o sistema nervoso central (SNC), nos quais o DHEA é tido como um neuro esteroide. O principal efeito investigado do DHEA sobre o SNC seriam melhorias cognitivas e uma melhora na neuroplasticidade, auxiliando na retenção de memórias [13].

Foi observado que a capacidade de lidar com tarefas desafiadoras está relacionada à flexibilidade comportamental e à neuroproteção fisiológica. Indivíduos capazes de variar sua resposta comportamental para se adequar às demandas da tarefa têm menor probabilidade de falhar nela e apresentam níveis mais altos de hormônios de resiliência, como indicado pela maior proporção de DHEA em relação aos níveis periféricos de cortisol. Esses resultados sugerem que o DHEA pode mitigar os efeitos negativos do estresse crônico [7].

Em relação aos estressores percebidos e estratégias de enfrentamento, os resultados deste estudo divergem de estudos anteriores, destacando a complexidade das respostas ao estresse. Estratégias de enfrentamento eficazes parecem influenciar não apenas a saúde, mas também o desempenho acadêmico [7].

No cérebro, o DHEA e o DHEAS podem modular receptores como GABA, NMDA e $\sigma 1$, influenciando a neurotransmissão de glutamato e a liberação de acetilcolina. Além disso, esses hormônios podem ter efeitos em outros receptores e proteínas intracelulares, como os receptores PPAR α , pregnano X, androstanol constitutivo e estrogênio β , bem como em proteínas do citoesqueleto

e membrana celular. Esses mecanismos podem explicar os efeitos do DHEA e DHEAS na função cognitiva, comportamento e saúde em geral [13].

As ações neurobiológicas do estradiol e da testosterona são bem estabelecidas. Entretanto, quando se trata das ações neurológicas do DHEA, ainda não há uma completa compreensão de seus mecanismos de ação. Dentre as principais ações biológicas do DHEA(S) envolvem neuroproteção, neurogênese e sobrevivência neuronal, apoptose, síntese e secreção de catecolaminas, bem como efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anti-glucocorticoides [13;36;37].

O citocromo P450c17, envolvido na síntese de DHEA, é expresso em neurônios do SNC, principalmente durante o desenvolvimento embrionário. Embora a expressão de P450c17 em ratos adultos ainda seja debatida, estudos indicam sua presença no hipocampo, associada à síntese de DHEA. Além disso, evidências sugerem que o DHEAS pode ser sintetizada no cérebro a partir do DHEA. A entrada de esteroides sulfatados no cérebro é limitada pela barreira hematoencefálica, sugerindo que o DHEAS encontrada no cérebro é principalmente resultado de síntese local [13].

Embora não exista um receptor nuclear específico de alta afinidade para o DHEA ou DHEAS, eles afetam a transcrição gênica ao se ligarem a receptores citoplasmáticos específicos e fazendo com que se transloquem para o núcleo. No cérebro, esses neuroesteroides modulam a função de diversos receptores, incluindo o receptor GABA, o receptor NMDA e o receptor σ1. Eles agem como antagonistas não competitivos do receptor GABA e como moduladores alostéricos positivos do receptor NMDA, além de potenciar a função do receptor NMDA através da ativação do receptor σ1. O DHEAS também aumenta a função colinérgica e previne a deterioração da memória induzida por antagonistas do receptor de acetilcolina em modelos animais. Além disso, discute-se a possível interação do DHEA com componentes do citoesqueleto e a existência de locais de ligação específicos para o DHEA no SNC, incluindo receptores na membrana de células endoteliais que estão ligados à atividade do óxido nítrico sintase endotelial [13].

Tanto DHEA quanto o DHEAS foram eficazes na proteção contra danos neuronais induzidos por diferentes agentes neurotóxicos, incluindo glutamato,

NMDA e beta amiloide. No entanto, enquanto baixas concentrações desses neuroesteroides foram neuroprotetoras, concentrações elevadas podem ser ineficazes ou neurotóxicas. O DHEA pode ter efeitos neurotóxicos em concentrações elevadas, possivelmente mediados pela inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Por outro lado, a DHEAS parece não ter efeitos negativos na viabilidade celular e pode até antagonizar os efeitos neurotóxicos do DHEA. Esses resultados sugerem que a DHEA e a DHEAS têm mecanismos distintos e diferentes de ação neuroprotetora e neurotóxica [13].

Os dados não apoiam um efeito benéfico da suplementação de DHEA na função cognitiva de pessoas saudáveis, não dementes e de meia-idade ou idosas. Embora o DHEA possa não afetar a memória normal em condições basais, ainda é possível que ela possa reduzir os decréscimos induzidos pelo estresse na memória devido aos seus efeitos anti-glucocorticoides [13;36;37].

Estudos anteriores com amostras menores e períodos mais curtos também não encontraram efeitos significativos do DHEA na função cognitiva. Além disso, o estudo não observou efeitos benéficos do DHEA na qualidade de vida, apesar de alguns estudos anteriores terem mostrado efeitos benéficos. A suplementação de DHEA não deve ser recomendada para melhoria da cognição ou bem-estar na população em geral, embora não se possa descartar a possibilidade de benefícios em subgrupos específicos, como indivíduos clinicamente deprimidos ou com comprometimento cognitivo [13].

4.4 – Praticantes de atividades físicas

Sabe-se que na prática esportiva, o uso de hormônios para melhora na performance física é bastante comum em diversos esportes, mesmo que de forma proibida. Isso se dá pelo fato de alguns hormônios potencializarem a eficiência de alguns processos fisiológicos.

Para a finalidade de aumento de desempenho em atividades físicas, o esperado é que o organismo tenha maior capacidade de recuperação, melhorando o processo de anabolismo, e uma maior eficiência energética, aumentando a

capacidade do organismo de gerar energia e mobilizá-la para a realização de esforço físico.

A testosterona é o principal hormônio utilizado por atletas para melhora de desempenho e tendo em vista a função do DHEA de ser um precursor de hormônios sexuais, é natural pensar que o uso de suplementos de DHEA irá influenciar o organismo a produzir mais hormônios sexuais a partir do mesmo. Alguns estudos indicam que há um aumento de testosterona, estradiol e outros metabólitos tanto androgênicos quanto estrogênicos, porém, é um resultado que foi mais evidente e considerável em indivíduos idosos já que o aumento nunca foi a níveis supra fisiológicos ou com uma variação semelhante a administração de outras terapias hormonais [28;29;30;34;35].

Sendo o DHEA um agente insuficiente para promoção de um aumento significativo de androgênios e estrogênios fortes, estes capazes de potencializar o desempenho físico, não significa que não haja benefícios com seu uso. Foi observado que o DHEA possui propriedades anti-inflamatórias em um modelo de teste *in vitro* no qual foi levantada a hipótese de seu potencial anti-inflamatório *in vivo* para dosagens maiores [36]. Posteriormente em um outro trabalho sobre o DHEA, desta vez em modelo animal, identificaram que o mesmo apresentou efeitos antiestresse e se mostrou um antagonista na produção de glicocorticoides resultando em um efeito anti-inflamatório significativo [37]. Através destas observações, levantou-se a hipótese de que os efeitos sobre a melhora do desempenho físico sejam indiretos, provenientes da ação anti-inflamatória que consequentemente gera um ambiente mais favorável para a recuperação muscular.

Além dos efeitos anti-inflamatórios, os praticantes de atividades físicas podem se beneficiar dos efeitos sobre o metabolismo de glicose, que favorece a mobilização de energia no momento da atividade resultando em um melhor aproveitamento energético. Isso se deve a ação sobre a ativação e aumento de expressão de GLUT-4 conforme mencionado anteriormente neste trabalho.

Avaliando de maneira isolada, a suplementação com DHEA parece ser bastante limitada no que diz respeito a melhora de desempenho físico, porém, a própria atividade física gera uma mudança grande no ambiente fisiológico que também

afetará a maneira como o organismo reagirá ao DHEA suplementado. Em um estudo realizado com ratos, foi feita uma comparação entre o uso de suplementação de DHEA em um grupo que foi privado de atividades físicas e outro grupo que passou por atividades físicas com adição de peso ao corpo dos ratos. Como resultado, os ratos que tiveram uma rotina de exercícios físicos com peso adicionado, apresentaram maior capacidade de estocar glicogênio e redução dos metabólitos que contribuem para a fadiga. Também houve um aumento na testosterona em relação ao grupo controle, que não passou por exercícios físicos e nem pela suplementação com DHEA, mas neste caso o treinamento não teve influência alguma [37].

Sabendo do potencial de melhora no desempenho a partir de um maior acúmulo de glicogênio, proporcionando maior disponibilidade de energia para a realização da atividade física, e a possibilidade de aumento nos níveis de hormônios sexuais, o uso de DHEA para competições esportivas profissionais foi proibido sendo permitido apenas para atletas que tenham uma isenção de uso terapêutico (TUE) comprovado por laudo médico e que atesta que o uso da substância não trará vantagem competitiva ao atleta [14].

A isenção de uso terapêutico se faz necessária devido ao enquadramento da substância DHEA na lista de substâncias proibidas pela *World Anti Doping Agency* (WADA), na qual constam também o 7 α -hidroxi-DHEA, o 7 β -hidroxi-DHEA e o 7-ceto-DHEA. Ou seja, qualquer tipo de uso de DHEA em competições ou preparações para competição, é passível de penalidade por doping [38].

CONCLUSÃO

A partir dos resultados observados nos estudos consultados para a elaboração do presente trabalho, é possível concluir que o DHEA possui potenciais efeitos benéficos para a saúde de alguns indivíduos devido a seus efeitos em diversos sistemas do organismo, influenciando em muitos processos fisiológicos. Nota-se que os benefícios do uso de suplementos de DHEA não são tão expressivos quanto o esperado para que seu uso tenha algum valor para a área terapêutica. Além disso, os benefícios aparentam ser mais relevantes para as mulheres do que para homens. Os mecanismos de ação do DHEA não são bem elucidados,

logo, muitos dos benefícios observados nos resultados dos estudos avaliados não puderam ser detalhadamente explicados pela atuação do DHEA, trazendo resultados inconclusivos.

Em contrapartida, através de estudos que avaliaram a melhoria no desempenho físico, o suplemento de DHEA se mostrou eficaz em promover maior resistência e menor fadiga, porém, ainda são necessários mais teste e uma investigação mais aprofundada para avaliar os efeitos em humanos e qual seria uma dosagem mínima e segura. Foram observados também alguns efeitos colaterais que poderiam estar mais diretamente ligados ao uso de suplementos de DHEA como a piora do perfil lipídico, mas assim como seus benefícios, os eventos adversos também não se manifestaram de forma relevante o bastante para serem potencialmente prejudiciais à saúde do usuário.

Em suma, o uso de suplementos de DHEA se mostra viável para melhora no desempenho em atividades físicas por proporcionar uma melhor eficiência no aproveitamento energético e reduzir os efeitos inflamatórios decorrentes da atividade, porém, por não promover melhorias significativas na saúde, de modo geral, de seu usuário além de não ser completamente isenta de efeitos colaterais, o uso do produto e os custos envolvidos ao utilizá-lo não justificam aplicabilidade terapêutica.

REFERÊNCIAS:

1. RODWELL, V. W. et al. *Harper's illustrated biochemistry*. 31. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
2. WEBB, S. J. et al. THE BIOLOGICAL ACTIONS OF DEHYDROEPIANDROSTERONE INVOLVES MULTIPLE RECEPTORS. *Drug metabolism reviews*, v. 38, n. 1-2, p. 89–116, 2006. Acesso em: 18 ago. 2023.
3. YAMADA, S. et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatrics & Gerontology International*, v. 10, n.

4, p. 280–287, 17 maio 2010. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20497239/z>. Acesso em: 18 ago. 2023

4. PRONI FONSECA, H. et al. Deficiência androgênica na mulher. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/ramb/a/4Ywy5kkvHvYMNJnsjtVPGrb/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

5. HOEFEL, A. Efeitos do tratamento com DHEA sobre o metabolismo de ratos. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FISIOLOGIA. Disponível em:
<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/157900/001015794.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 ago. 2023.

6. MANDAL, S.; MUKHOPADHYAY, P.; GHOSH, S. DHEA on sexual function in Sheehan Syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled cross-over trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27 abr. 2022. Acesso em: 20 ago. 2023

7. WEMM, S. et al. The role of DHEA in relation to problem solving and academic performance. *Biological Psychology*, v. 85, n. 1, p. 53–61, 1 set. 2010. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301051110001419?via%3Dhub> Acesso em 21 ago. 2023

8. BAULIEU, E. E. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 81, n. 9, p. 3147–3151, set. 1996. Acesso em 21 ago. 2023

9. SHEALY, C. N. A review of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Integrative Physiological and Behavioral Science*, v. 30, n. 4, p. 308–313, set. 1995. Acesso em 21 ago. 2023

10. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Questions and Answers on Dietary Supplements. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/information-consumers-using-dietary-supplements/questions-and-answers-dietary-supplements>>. Acesso em 21 ago. 2023

11. LIEBERMAN, S. An Abbreviated Account of Some Aspects of the Biochemistry of DHEA, 1934?1995. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 774, n. 1 Dehydroepiand, p. 1–15, dez. 1995. Disponível em: <<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1749-6632.1995.tb17368.x>>
12. MITCHEL, L. E. et al. Evidence for na association between dehydroepiandrosterone sulfate and nonfatal, premature myocardial infarction in males. Circulation, v 89, n. 1, p. 89-93, jan 1994. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8281699/> >
13. MANINGER, N. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Frontiers in Neuroendocrinology, v. 30, n. 1, p. 65–91, jan. 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2725024/> >
14. WADA. Therapeutic Use Exemptions (TUEs). Disponível em: <<https://www.wada-ama.org/en/athletes-support-personnel/therapeutic-use-exemptions-tues>>.
15. NESTLER, J. E. Regulation of Human Dehydroepiandrosterone Metabolism by Insulin. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 774, n. 1 Dehydroepiand, p. 73–81, dez. 1995. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8597485/>>
16. KROBOTH, P. D. et al. DHEA and DHEA-S: A Review. The Journal of Clinical Pharmacology, v. 39, n. 4, p. 327–348, abr. 1999. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10197292/>>
17. ACACIO, B. D. et al. Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. Fertility and Sterility, v. 81, n. 3, p. 595–604, mar. 2004.
18. CAMPOREZ, J. P. G. et al. Dehydroepiandrosterone protects against oxidative stress-induced endothelial dysfunction in ovariectomized rats. The Journal of physiology, v. 589, n. Pt 10, p. 2585–96, 2011. Disponível em:

<<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1113/jphysiol.2011.206078>>

19. VERAS, K. et al. DHEA supplementation in ovariectomized rats reduces impaired glucose-stimulated insulin secretion induced by a high-fat diet. *FEBS open bio*, v. 4, n. 1, p. 141–146, 1 jan. 2014. Disponível em: <<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.fob.2014.01.005>>
20. SATO, K. et al. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 294, n. 5, p. E961–E968, maio 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349113/>>
21. JAHN, M. P. et al. The effect of long-term DHEA treatment on glucose metabolism, hydrogen peroxide and thioredoxin levels in the skeletal muscle of diabetic rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 120, n. 1, p. 38–44, 1 maio 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226860/>>
22. WOLFF, R. B. et al. Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 58, n. 4, p. 493–497, 1 ago. 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/CKxDLMDnkyCvbrBY7pnYX7G/>>
23. WHEELER, M. J. Hirsutism and Virilization in the Female. Elsevier eBooks, p. 745–756, 1 jan. 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080970370000610>>
24. JANNER, D. DA R. et al. Dehydroepiandrosterone effects on Akt signaling modulation in central nervous system of young and aged healthy rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 122, n. 4, p. 142–148, 1 out. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691781/>>
25. LIU, D.; DILLON, J. S. Dehydroepiandrosterone Activates Endothelial Cell Nitric-oxide Synthase by a Specific Plasma Membrane Receptor Coupled to

Gai2,3. Journal of Biological Chemistry, v. 277, n. 24, p. 21379–21388, 4 abr. 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11934890/>>

26. RABIJEWSKI, M. et al. Supplementation of dehydroepiandrosterone (DHEA) in pre- and postmenopausal women — position statement of expert panel of Polish Menopause and Andropause Society. Ginekologia Polska, v. 91, n. 9, p. 554–562, 30 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33030737/>
27. JANKOWSKI, C. M. et al. Effects of Dehydroepiandrosterone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 91, n. 8, p. 2986–2993, 1 ago. 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/91/8/2986/2656474>>
28. OHLSSON, C. et al. Serum DHEA and Testosterone Levels Associate Inversely With Coronary Artery Calcification in Elderly Men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 108, n. 12, p. 3272–3279, 17 nov. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37391895/>>
29. CORONA, G. et al. Dehydroepiandrosterone Supplementation in Elderly Men: A Meta-Analysis Study of Placebo-Controlled Trials. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 98, n. 9, p. 3615–3626, 1 set. 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/9/3615/2833096>
30. MORALES, A. et al. Androgens and sexual function: a placebo-controlled, randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency. The Aging Male, v. 12, n. 4, p. 104–112, 3 nov. 2009. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13685530903294388#>>
31. CASSON, P. R. et al. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. Fertility and Sterility, v. 70, n. 1, p. 107–110, jul. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9660430/>>

32. MORALES, A. J. et al. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clinical Endocrinology*, v. 49, n. 4, p. 421–432, out. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21566261/>>
33. WEISS, E. P. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging*, v. 3, n. 5, p. 533–542, 10 maio 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156603/>>
34. VILLAREAL, D. T.; HOLLOSZY, J. O. Effect of DHEA on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men. *JAMA*, v. 292, n. 18, p. 2243, 10 nov. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15536111/>>
35. STRAHM, E. et al. Influence of multiple injections of human chorionic gonadotropin (hCG) on urine and serum endogenous steroids concentrations. *Forensic Science International*, v. 213, n. 1-3, p. 62–72, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073811003173>>
36. KALIMI, M. et al. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA). *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 131, n. 2, p. 99–104, 1994. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8035785/>>
37. CHEN, Y. et al. Dehydroepiandrosterone supplementation combined with Weight-Loading Whole-Body Vibration Training (WWBV) affects exercise performance and muscle glycogen storage in middle-aged C57BL/6 mice. *International Journal of Medical Sciences*, v. 15, n. 6, p. 564–573, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725246/>>
38. World Anti Doping Agency (WADA) Prohibited List. Disponível em: <<https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-code-and-international-standards/prohibited-list#resource-download>>.

22/05/2024

Matheus Kenzo Yoshioca

Data e assinatura do aluno (a)

22/05/2024



_____.
Data e assinatura do orientador(a)