

Ações genômicas e não genômicas dos hormônios esteroides

Genomic and non-genomic actions of steroid hormones

Bruno Damião¹, Carla Miguel Oliveira¹, Maria Rita Rodrigues¹

¹Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

E-mail: professorbrunodamiao@gmail.com

RESUMO

Os hormônios esteroides são importantes mantenedores da homeostase corporal humana, além de possuírem papéis importantes no desenvolvimento e maturação dos órgãos do feto e controlarem os ciclos reprodutivos masculinos e femininos. Os esteroides humanos são produzidos a partir de um precursor comum, o colesterol, em células endócrinas especializadas, como os testículos, os ovários e as glândulas adrenais. A testosterona, o estrógeno, o cortisol e a aldosterona são alguns exemplos de hormônios esteroides mais conhecidos. O mecanismo de ação comum dos esteroides é o genômico, que ocorre através da ligação destes hormônios com receptores intracelulares, que são fatores de transcrição dependentes de ligantes, afetando a transcrição gênica da célula. Porém, alguns efeitos fisiológicos rápidos não conseguem ser explicados pelo modelo tradicional de ação, visto que alterações no processo de transcrição gênica levam um determinado tempo para surtirem efeito. Assim, estuda-se hoje os efeitos não-genômicos dos esteroides, que incluem ações na membrana celular, onde alteram a abertura de canais iônicos e seus efeitos cardiovasculares. O artigo em questão também aborda o modelo de ação em dois passos dos hormônios esteroides, com enfoque nos hormônios reprodutivos e na vitamina D.

Palavras-chave: Testosterona; Estrógeno; Esteroides Sexuais; Esteroides Cardíacos.

ABSTRACT

Steroid hormones are important maintainers of human body homeostasis, have important roles in fetal organ development and maturation, and control male and female reproductive cycles. Human steroids are produced from a common precursor, cholesterol, in specialized endocrine cells such as the testes, ovaries and adrenal glands. Testosterone, estrogen, cortisol and aldosterone are some of the best known steroid hormones. The common

mechanism of action of steroids is the genomic one, which occurs through the binding of these hormones to intracellular receptors, which are ligand-dependent transcription factors, affecting cell gene transcription. However, some rapid physiological effects cannot be explained by the traditional action model, since alterations in the gene transcription process take some time to take effect. Thus, we study the non-genomic effects of steroids, which include actions on the cell membrane, where they alter the opening of ion channels and their cardiovascular effects. The paper also addresses the two-step action model of steroid hormones, focusing on reproductive hormones and vitamin D.

Keywords: Testosterone; Estrogen; Sexual Steroids; Cardiac Steroids.

1 INTRODUÇÃO

Os hormônios esteroides são sintetizados a partir do precursor colesterol, derivados de fontes nutricionais ou sintetizado de novo a partir da Acetil-coenzima A (acetil-coA) (PAYNE; HALES, 2004). Os principais hormônios esteroides são o cortisol, a testosterona, a aldosterona, o estradiol, a progesterona e o cortisol, produzidos na glândula suprarrenal, testículos ou ovários. São responsáveis por regular as mais diversas funções em células, tecidos e órgãos (COLE; SHORT; HOOPER, 2019). Os hormônios esteroides são muito hidrofóbicos, sendo carregados do seu ponto de liberação até seu tecido-alvo ligados a proteínas carreadoras específicas, como a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e a proteína ligadora de andrógenos (ABP). No tecido-alvo, atravessam a membrana plasmática por simples difusão ou por difusão facilitada, se ligando a uma proteína receptora específica, no núcleo ou no citoplasma. O complexo hormônio-receptor então se liga a sequências específicas no DNA, conhecidas como Elementos de Resposta a Hormônios (HRE) e determinam a alteração na expressão gênica, seja aumentando ou suprimindo a mesma (FALKENSTEIN et al., 2000; ROBINSON; ESCRIVA; LAUDET, 2003).

A teoria comum da ação dos esteroides diz que os esteroides modulam a transcrição gênica através de seu receptor intracelular, que age como um fator de transcrição dependente de ligante (FALKENSTEIN et al., 2000). Os efeitos não-genômicos dos esteroides são reconhecidos devido ao fato de serem insensíveis quando na presença de inibidores da transcrição e pelo fato dessas ações acontecerem entre segundos e minutos, o que não seria possível advir de uma transcrição gênica. Além desses efeitos, efeitos de interação direta dos esteroides com a membrana plasmática, ligação direta com o DNA nuclear e até como cofatores foram descritos (LUCAS-HEROLD et al., 2017; COLE; SHORT; HOOPER, 2019).

Os avanços na pesquisa gerando um crescimento evidente de ações não genômicas dos esteroides em modelos *in vitro* e *in vivo*, tem tornado o modelo clássico de ação genômica dos esteroides insuficiente para explicar a gama de ações descobertas recentemente. (PIETRAS; SZEGO, 1999; FALKENSTEIN et al., 2000). Além disso, a velocidade de algumas ações desta classe de hormônios não pode ser explicada por um processo lento como o típico mecanismo de afetar a transcrição gênica (DENG et al., 2017).

2 HORMÔNIOS ESTEROIDES

Os hormônios esteroides são sintetizados a partir do precursor colesterol, derivados de fontes nutricionais ou sintetizado de novo a partir da Acetil-coenzima A (acetil-coA). Os principais hormônios esteroides são o cortisol, a testosterona e outros andrógenos, a aldosterona, o estradiol e outros estrogênios, a progesterona e a vitamina D. O cortisol e a aldosterona são sintetizados no córtex adrenal, que produz também andrógenos adrenais, desidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona. A testosterona é produzida nos testículos, enquanto o estradiol e a progesterona são sintetizados nos ovários (FALKENSTEIN et al., 2000; COLE; SHORT; HOOPER, 2019). Os esteróides sintetizados no sistema nervoso são referidos como neurosteróides. Os principais hormônios esteróides sintetizados no sistema nervoso central e periférico são a pregnenolona, a DHEA e os seus sulfatos e os metabolitos reduzidos, como o 3 α -hidroxi-5 α -pregnano-20-ona (PAYNE; HALES, 2004).

Os hormônios esteroides, os hormônios tireoidianos e a vitamina D são suficientemente lipofílicos para penetrarem rapidamente nas células-alvo, através da membrana plasmática, onde vão se ligar a receptores nucleares e dão início à transcrição gênica. O RNA mensageiro produzido é traduzido em proteínas que então regulam processos bioquímicos e fisiológicos (EDELMAN, 1975).

3 RECEPTORES NUCLEARES

A superfamília dos receptores nucleares, o maior grupo de fatores de transcrição presentes nos eucariotos, regulam o desenvolvimento e o metabolismo controlando a expressão gênica (FIORETTI; SITA-LUMSDEN; BEVAN; BROOKE, 2014). Essa família é composta pelos receptores de esteroides, receptores não esteroidais como os receptores dos hormônios da tireoide e uma legião de receptores órfãos (MANGELSDORF et al., 1995; WEATHERMAN; FLETTERICK; SCANLAN, 1999).

A família dos receptores nucleares é dividida em três grupos, baseados na similaridade química de seus ligantes: Receptores de Esteroides, incluindo os receptores de mineralocorticoides (MR), de estrógeno (ER), Progesterona (PR) entre outros; Receptores Heterodiméricos RXR, também conhecidos como não esteroidais, que incluem o receptor de hormônios da tireoide (TR), da vitamina D (VDR) e do ácido Retinóico (RXR); o terceiro grupo, conhecido como receptores-órfãos, descobertos posteriormente por clonagem e sequenciamento, mas que ainda não são, em sua maioria, relacionados a um ligante fisiológico (WEATHERMAN; FLETTERICK; SCANLAN, 1999). Esse terceiro grupo inclui receptores como o Receptor do Fator de Crescimento Neural (NGFI) (ROBERTSON et al., 1997; ROBINSON; ESCRIVA; LAUDET, 2003).

Estudos revelando a biologia molecular desses receptores tiveram início em 1984, a partir da clonagem dos receptores de estrogênios e glicocorticoides (MANGELSDORF et al., 1995). Porém, os ligantes endógenos desses receptores são estudados desde o começo do século, como a testosterona, descoberta e reproduzida de forma sintética nas décadas de 20 e 30, respectivamente (STILGER; YESALIS, 1999; DOTSON; BROWN, 2007). Entre os anos de 1995 e 1999 foram descritas as estruturas de diversos domínios de ligação dos hormônios nos receptores nucleares, com ajuda da cristalografia (WEATHERMAN; FLETTERICK; SCANLAN, 1999).

3.1 RECEPTORES DE ESTEROIDES

Os receptores esteroides possuem três domínios estruturais, variáveis, e algumas funções, como a ativação via ligação do hormônio, não correspondem a um simples domínio estrutural. Esses domínios são o Domínio C-terminal (LBD, da sigla em inglês), um Domínio N-terminal e o Domínio de Ligação ao DNA (DBD) (TORAN-ALLERAND et al., 1989; WEATHERMAN; FLETTERICK; SCANLAN, 1999; FIORETTI; SITA-LUMSDEN; BEVAN; BROOKE, 2014). O Domínio N-terminal é o menos conservado ao longo da família desses receptores. O DBD é o domínio mais conservado entre os três, adjacente ao domínio N-terminal é o local de interação com o DNA. É composto por dois dedos de zinco (“Zinc fingers”), que permitem o reconhecimento específico de regiões curtas de DNA nos receptores esteroides (LUISI et al., 1991). Em alguns casos, o receptor não se liga diretamente, mas sim através de outras proteínas de ligação ao DNA. Por exemplo, os receptores de Estrogênio e Glicocorticoides afetam a transcrição através do contato do receptor com componentes Heterodiméricos AP-1. A família dos receptores esteroides compreende os receptores de

andrógenos (AR), receptores de estrogênios (ER), de glicocorticoides (GR), de mineralocorticoides (MR) e os receptores de progesterona (PR) (FIORETTI; SITALUMSDEN; BEVAN; BROOKE, 2014; COLE; SHORT; HOOPER, 2019).

4 SÍNTESE E MECANISMOS DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

Os humanos produzem todos os seus hormônios esteroides a partir do colesterol (PAYNE; HALES, 2004). Três classes de hormônios esteroides são produzidos no córtex da glândula adrenal: os mineralocorticoides, que controlam a reabsorção de íons-orgânicos (sódio e cloro por exemplo) pelos rins, como a aldosterona; os glicocorticoides, que auxiliam na regulação da gliconeogênese e reduzem a resposta inflamatória; e os hormônios andrógenos, a desidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona, principais fontes de andrógenos nas mulheres. (MILLER; ANCHUS, 2011).

Os hormônios sexuais são produzidos nas gônadas masculinas e femininas e na placenta. Dentre eles estão a progesterona, um dos fatores que regula o ciclo reprodutivo mensal feminino; androgênios (como a testosterona); e os estrogênios (como o estradiol), que influenciam no desenvolvimento das características sexuais secundárias em homens e mulheres, respectivamente. Os hormônios esteroides são sintetizados a partir do precursor colesterol, seja ele derivado de fontes nutricionais ou sintetizado de novo a partir da Acetil-coenzima A (acetil-coA) (YOUNG; CLYNE; COLE, 2001; KALLBER et al, 2002).

A síntese dos hormônios esteroides requer a remoção de alguns ou de todos os carbonos na cadeia lateral do C-17 do anel do colesterol. A remoção da cadeia lateral ocorre na mitocôndria dos tecidos esteroideogênicos e envolve a hidroxilação de dois carbonos adjacentes na cadeia lateral (C-20 e C-22), seguindo-se a clivagem da ligação entre eles. A formação dos diversos hormônios esteroides também envolve a introdução de átomos de hidrogênio. Todas as reações de hidroxilação e oxigenação na biossíntese dos esteroides são catalisadas por oxidases de função mista que utilizam NADPH, O₂ e citocromo P-450 mitocondrial (KALLBER et al., 2002; COLE; SHORT; HOOPER, 2019).

Os hormônios esteroides são muito hidrofóbicos, sendo carregados do seu ponto de liberação até seu tecido-alvo ligados a proteínas carreadoras específicas, como a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e a proteína ligadora de andrógenos (ABP) (). No tecido-alvo, atravessam a membrana plasmática por simples difusão ou por difusão facilitada, se ligando a uma proteína receptora específica, no núcleo ou no citoplasma. O complexo hormônio-receptor então se liga a sequências específicas no DNA, conhecidas como Elementos

de Resposta a Hormônios (HRE) e determinam a alteração na expressão gênica, seja aumentando ou suprimindo a mesma (EDELMAN, 1975; FALKENSTEIN et al., 2000).

As sequências de DNA às quais os complexos se ligam são semelhantes em comprimento e arranjo, mas diferem em sua sequência de nucleotídeos para os vários hormônios esteroides. Cada receptor reconhece uma sequência consenso HRE, à qual o complexo hormônio-receptor se liga fortemente e que consiste em duas sequências de seis nucleotídeos, normalmente em um arranjo palindrômico. Os receptores de hormônios possuem um domínio de ligação ao DNA altamente conservado, com dois dedos de zinco. O complexo hormônio-receptor se liga ao DNA como um dímero com os domínios de dedo de zinco de cada monômero reconhecendo uma das sequências de seus nucleotídeos (ROBINSON; ESCRIVA; LAUDET, 2003).

5 EFEITOS GENÔMICOS DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

A teoria comum da ação dos esteroides diz que os esteroides modulam a transcrição gênica através de seu receptor intracelular, que age como um fator de transcrição dependente de ligante (MANGELSDORF et al., 1995; FALKENSTEIN et al., 2000). A explicação detalhada do mecanismo de ação dos esteroides foi possível devido a pesquisas que datam do início do século XX, mas deu um passo crucial com as descobertas de Clever e Karlson (1960), que viram reações cromossômicas, como denominaram, ao injetarem o hormônio esteroide Ecdisona em larvas de insetos. Perceberam que a injeção da Ecdisona alterava a estrutura dos cromossomos depois de duas horas, e o efeito cessava após 24 horas, citados na revisão de Henrich e Brown (1995).

Esses receptores agem como fatores de transcrição para regular a expressão gênica, reconhecendo palíndromos conhecidos como Elementos de Resposta a Hormônios (HRE, da sigla em inglês), no DNA depois do complexo hormônio-receptor sofrer homo ou heterodimerização. Assim a transcrição é iniciada em conjunto com o complexo basal de transcrição, coativadores, correpressores e reguladores de transcrição (BEATO; KLUG, 2000). Alguns coativadores dos receptores de hormônio esteroides agem como acetiltransferases nas histonas, reduzindo a afinidade das histonas ao DNA, revelando o acesso dos receptores de esteroides ao HRE no DNA (FALKENSTEIN et al., 2000). A modulação dependente de ligantes da transcrição ficou conhecida como Efeito Genômico desses hormônios esteroides, uma vez que essas ações são inibidas na presença de inibidores da transcrição e da translação (ROBINSON; ESCRIVA; LAUDET, 2003).

Os receptores nucleares estão organizados estruturalmente em diferentes domínios: uma região N-terminal variável, uma região central altamente conservada, o sítio de ligação ao DNA (DBD) e a região C-terminal do sítio de ligação (LBD) (FIORETTI; SITA-LUMSDEN; BEVAN; BROOKE, 2014). Na ausência do hormônio ligante, normalmente o receptor encontra-se em uma forma inativa, ligado a outras proteínas como a proteína de choque hsp90. A ligação do hormônio ao domínio de ligação ao ligante desencadeia a liberação da hsp90, possibilitando que os domínios de ligação de DNA e o receptor se dobrem em suas conformações funcionalmente ativas, de modo que o receptor ativado inicie a transcrição de genes-alvo (COLE; SHORT; HOOPER, 2019).

O mecanismo usado pelos hormônios na ativação ou supressão da expressão gênica tem duas consequências terapêuticamente importantes: primeiro, todos os hormônios produzem seus efeitos com um período de defasagem mínimo de trinta minutos até várias horas, tempo necessário para a síntese de novas proteínas; segundo, os efeitos desses agentes podem persistir por horas ou dias depois da sua utilização. Em consequência, os efeitos benéficos ou tóxicos de um hormônio gene-ativo geralmente diminuem vagarosamente quando se interrompe a administração (LIGGINS, 1994; AMOUTZAN, 2007).

Em adição à regulação da expressão gênica através dos níveis de transcrição, a expressão gênica pode ser modulada via interações dos receptores nucleares com fatores transcricionais sequência-específicos (FALKESNTEIN et al, 2000). Esse tipo de ação é considerado como efeito não-transcricional dos receptores clássicos de esteroides, já descritos entre os glicocorticoides, que afeta os níveis de um modulador das citocinas inflamatórias conhecida como NFkB, os glicocorticoides aumentam genomicamente um inibidor desse modulador, aumentando seu aprisionamento no citoplasma e elevando seus níveis, além de atuar em uma relação proteína-proteína com uma subunidade da NFkB, conhecida como p65 (RAY; PREFONTAINE, 1994).

Além desse exemplo, existe uma ação descrita da progestina, estimulando uma quinase mitógeno ativada através da interação do receptor de estrogênio (ER) com c-Src quinase. (MIGLIACCIO et al., 1998). Interações diretas de esteroides com o DNA nuclear também foram demonstradas (HENDRY, 1988).

6 EFEITOS NÃO GENÔMICOS DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

Os efeitos não-genômicos dos esteroides são reconhecidos devido ao fato de serem insensíveis quando na presença de inibidores da transcrição e pelo fato dessas ações

acontecerem entre segundos e minutos, o que não seria possível advir de uma transcrição gênica. Acredita-se que esses efeitos sejam mediados por receptores com propriedades farmacológicas distintas daqueles dos receptores intracelulares de esteroides. As décadas de 80 e 90 acrescentaram muitas informações aumentando o interesse no campo das ações não-genômicas dos esteroides (FALKENSTEIN et al., 2000).

Muitos desses efeitos não-genômicos aparentam ser mediados por receptores não clássicos de esteroides, encontrados nas membranas celulares, com propriedades farmacológicas distintas daquelas clássicas dos receptores de esteroides intracelulares. Apesar de diferenças farmacológicas por si só não serem suficientes para provar a existência de receptores diferentes dos clássicos, alguns argumentos, como a ação rápida e não genômica de alguns esteroides em células desprovidas dos receptores clássicos reforçam bastante a hipótese (FALKENSTEIN et al., 2000; DENG et al, 2017)

Estudos mostram que os receptores clássicos de esteroides podem estar envolvidos não apenas com as ações genômicas desses hormônios, mas também nas suas ações rápidas e não-genômicas (FALKENSTEIN et al., 2000). Estudos histoquímicos encontraram uma forma muito parecida do receptor de estrogênio na membrana plasmática de células da pituitária em ratos, esses receptores estão envolvidos com ações rápidas e não genômicas, como a rápida liberação de prolactina quando tratadas com concentrações micromolares de estradiol (PAPPAS et al., 1995). Estudo realizado por Clarke e colaboradores (2000), utilizando cultura de neurônios hipocámpais revelou a presença de receptores de estrogênios na membrana, mostrando anticorpos ligados ao receptor na membrana em neurônios não permeáveis. Quando utilizado células permeáveis, a maior parte desses receptores foi encontrada na região perinuclear.

Em neurônios isolados da região CA1 do hipocampo, o estradiol pode ampliar a ação de uma proteína quinase A (PKA), efeito esse não bloqueado pelo antagonista de receptores esteroides conhecidos como ICI-182,780 (GU et al., 1999). Utilizando uma forma marcada de estradiol, análises funcionais mostraram um rápido aumento da concentração intracelular de cálcio, repetida quando utilizada um conjugado de estradiol conhecido como BSA-17B-estradiol, que é incapaz de penetrar na membrana citoplasmática (LUCONI et al., 1999).

Pesquisas como a de Baran e sua equipe (2000), aumentam as evidências de que algumas ações não genômicas da vitamina D são induzidas através de receptores de membrana diferente do receptor clássico para esses hormônios. Em seus experimentos, descobriram que um

anticorpo para uma proteína de membrana denominada anexina II, bloqueiam as ações da vitamina D sobre o aumento da concentração de cálcio intracelular.

7 OUTROS EFEITOS DOS HORMÔNIOS ESTEROIDES

Nas últimas décadas, muitos estudos se voltaram para o metabolismo e para as ações dos esteroides no sistema nervoso central e no cérebro. Estes estudos revelaram funções dos esteroides como agonistas e antagonistas, muito diferente das ações genômicas e não genômicas até então descritas. Os primeiros esteroides a demonstrarem efeitos sobre a modulação da excitabilidade de neurônios através da interação com receptores GABA A foram formas sintéticas da progesterona e da corticosterona (MAJEWSKA et al., 1986). Os mecanismos pelos quais os neuroesteroides ativos alteram a excitabilidade de neurônios GABAérgicos depende da estrutura desses receptores, principalmente com suas subunidades formadoras de canais de íons responsivas a ligantes. As formas sintéticas de progesterona e corticosterol citadas acima agem como potentes barbitúricos para os receptores de GABA que são canais de íon cloro. Eles também agem aumentando a receptação de cloro e as ações inibitórias de GABA em culturas de neurônios hipotalâmicos de ratos (WETZEL et al., 1999).

Um exemplo diferente, onde os esteroides agem com a participação de cofatores, foi observado por Mehta e Ticku (1999), mostrando que no hipocampo, neuroesteroides agem em conjunto com o óxido nítrico (NO). Quando na ausência de NO, a capacidade de ação da pregnenolona no hipocampo de ratos fica diminuída.

Além das funções mediadas por receptores já descritas, interações diretas de esteroides com as membranas ocorrem sem a presença de receptores. Essas ações alteram propriedades da membrana como a fluidez e o microambiente dos receptores de membrana. Wilson propôs, em 1961, que os esteroides podem se aderir à bicamada lipídica, alterando sua fluidez. Estudos posteriores com progesterona indicaram que esse hormônio, em concentrações menores que o estradiol e a testosterona, tem a capacidade de agregar vesículas, induzir a fusão dessas vesículas à membrana, aumentando a permeabilidade de moléculas hidrofílicas, em membranas artificiais e na membrana de espermatozoides (SWAIN et al., 1993).

Pesquisas recentes como a COLE et al. (2019) ressaltam a importância dos hormônios esteroides para a manutenção da homeostasia corporal, para controle do sistema reprodutivo feminino e masculino, a participação dos glicocorticoides no controle da pressão arterial e também a utilização destes glicocorticoides pelo organismo do feto em desenvolvimento, afetando principalmente a maturação do sistema respiratório e renal. Distúrbios de alguns

esteroides como os glicocorticoides também estão relacionados a um aumento da quantidade de glicose sanguínea, gerando um estado semelhante ao diabetes (LU; CIDLOWSKI, 2006)

8 ESTEROIDES REPRODUTIVOS

Os hormônios sexuais são produzidos nas gônadas masculinas e femininas e na placenta. Dentre eles estão a progesterona, um dos fatores que regula o ciclo reprodutivo mensal feminino; androgênios (como a testosterona); e os estrogênios (como o estradiol), que influenciam no desenvolvimento das características sexuais secundárias em homens e mulheres, respectivamente (OMATE et al., 1994; RUSSEL, 1994; COLE, SHORT; HOOPER, 2019)

Os principais estrogênios produzidos pela mulher são o Estradiol, a estrona e o estriol. O estradiol é o principal produto secretor do ovário. Quando liberado na circulação, o estradiol liga-se fortemente a um alfa-globulina, conhecida como globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) e, com menor afinidade, à albumina. Os estrogênios se dissociam da SHBG para penetrar na célula e ligar-se a seu receptor (SIMPSON, 1994; RUSSEL, 1994; COLE, SHORT; HOOPER, 2019).

Os receptores de estrogênios são encontrados predominantemente no núcleo, ligados a proteínas de choque que os estabilizam na ausência do hormônio. A ligação do hormônio ao seu receptor modifica a sua conformação permitindo a liberação das proteínas estabilizadoras (FALKENSTEIN et al., 2000). O complexo hormônio-receptor forma homodímeros, que se ligam a uma sequência específica de nucleotídeos, denominados elementos de resposta aos estrogênios (ERE), nos promotores de vários genes, regulando a sua transcrição. A interação de um dímero do receptor com o ERE envolve também várias proteínas nucleares, os correguladores (ROBINSON; ESCRIVA; LAUDET, 2003; AMOUTZAN, 2007).

Os efeitos genômicos dos estrogênios são produzidos sobretudo por proteínas sintetizadas por meio da tradução de um RNA transcrito a partir de um gene responsivo. Envolvem efeitos conhecidos como a síntese de receptores de progesterona, a diminuição da taxa de absorção óssea ao promoverem a apoptose dos osteoclastos, a produção de leptina pelo tecido adiposo. Comportamentos animais no cio e a libido em humanos também estão entre a gama de efeitos genômicos desses hormônios (COLE; SHORT; HOOPER, 2019).

Os efeitos rápidos induzidos pelos estrogênios, como a captação de cálcio pelas células da granulosa e aumento do fluxo sanguíneo uterino, não exigem ativação gênica. Parecem ser mediados por efeitos não-genômicos do complexo clássico de receptor-estrogênio, influenciando diversas vias de sinalização intracelulares. Efeitos estes que podem ser devido à

adição enzimática do palmitato e localização aumentada desses receptores na vizinhança da membrana plasmática, conforme descrito nos glicocorticoides (DENG et al., 2017; IORGA et al., 2017).

A progesterona é a progestina mais importante nos seres humanos. Além de exercer efeitos hormonais importantes, a progesterona atua como precursor dos estrogênios, androgênios e esteroides adrenocorticais (IORGA et al., 2017). É sintetizada nos testículos, nos ovários e no córtex da suprarrenal, a partir do colesterol circulante. O mecanismo de ação da progesterona assemelha-se ao de outros hormônios esteroides (DENG et al., 2017).

As progestinas penetram na célula e ligam-se a receptores de progesterona (PR) que se encontram distribuídos entre o núcleo e o citoplasma. O complexo ligante-receptor liga-se a um elemento de resposta da progesterona (PRE), ativando a transcrição gênica. O complexo progesterona-receptor forma um dímero antes de sua ligação ao DNA. Esse hormônio estimula a atividade da lipoproteína lipase e parece favorecer a deposição de gordura. Atua também aumentando os níveis basais de insulina e a resposta desta à glicose. No fígado, promove o armazenamento de glicogênio (DENG et al., 2017).

O testículo, à semelhança do ovário, desempenha funções tanto gametogênicas quanto endócrinas. As células de Sertoli nos túbulos seminíferos podem constituir a fonte do estradiol produzido nos testículos por meio da aromatização da testosterona sintetizada localmente. Com a estimulação do Hormônio Luteinizante (LH), a testosterona é sintetizada pelas células intersticiais ou de Leydig que se encontram nos espaços entre os túbulos seminíferos. Em muitos tecidos-alvo, a testosterona é convertida em di-hidrotestosterona pela 5 α -redutase, enquanto em outros, como o fígado e o tecido adiposo por exemplo, é convertida em estradiol pela aromastase (RUSSEL, 1994).

Nos homens, a testosterona é o androgênio mais importante produzido no testículo, sendo que 95% da mesma é produzida pelas células de Leydig e cerca de 5% pelas glândulas suprarrenais. O testículo secreta, também, pequenas quantidades de outro potente androgênio, a di-hidrotestosterona, bem como dois androgênios fracos, a androstenediona e a desidroepiandrosterona (DHEA). Cerca de 65% da testosterona circulante está ligada à globulina de ligação dos hormônios sexuais, sendo que a maior parte remanescente está ligada à albumina e cerca de 2% se encontra livre, disponível para penetrar na célula, onde se ligam a receptores intracelulares.

À semelhança de outros esteroides, a testosterona tem uma ação intracelular nas células-alvo (LUSSETI, 2015). Na pele, na próstata, nas glândulas seminais e no epidídimo, é

convertida em di-hidrotestosterona, constituindo, esta, o androgênio dominante nesses tecidos. A testosterona e a di-hidrotestosterona ligam-se ao receptor de androgênio intracelular, desencadeando uma série de eventos semelhantes aos descritos para o estradiol e progesterona, levando à diferenciação e à síntese de uma variedade de enzimas e de outras proteínas funcionais.

No homem, a testosterona e a di-hidrotestosterona estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento das características sexuais secundárias, como as vistas na puberdade. Assim, por meio de seu efeito genômico clássico, esses esteroides atuam no crescimento de tecidos corporais, como o pênis e a bolsa escrotal. Aumento de pelos, crescimento da laringe e engrossamento da voz, crescimento do esqueleto e fechamento das epífises, além da manutenção sexual dos homens.

Os Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAAs) são compostos sintéticos derivados da testosterona, o hormônio masculino, possuindo a mesma estrutura de 4 anéis com 19 átomos de carbono. (CLARK; HENDERSON, 2003). A testosterona e seus derivados se ligam aos receptores androgênicos, onde exercem seus dois efeitos, o anabólico (relacionados ao aumento da massa muscular) e o androgênico (relacionados às características secundárias masculinas) (LUSSETI, 2015). Por exercerem seus efeitos através do mesmo receptor, fica praticamente impossível dissociar os efeitos anabólicos dos androgênicos, mesmo nos anabolizantes sintéticos, otimizados para os efeitos anabólicos em relação à própria testosterona, ainda há presença de efeitos androgênicos (LUSSETI, 2015).

Atualmente, 3 classes de anabolizantes são produzidos pelas indústrias farmacêuticas: na primeira classe estão os ésteres do grupo 17-beta-hidroxil, os quais tem liberação sistêmica lenta e ação prolongada devido à esterificação. Seus compostos mais conhecidos são o Propionato e o Cipionato de Testosterona (Vendido comercialmente no Brasil como Deposteron®). A segunda classe é composta por derivados da testosterona que sofreram a adição de uma cadeia carbônica longa no carbono 17 (C17) e substituição de um hidrogênio por uma metila no carbono 19 (C19), cujo exemplo mais famoso é o Decanoato de Nandrolona (vendido no Brasil como Deca-Durabolin®). Na terceira e última classe estão os compostos alquilados no carbono 17 (C17), com introdução de um grupo etil ou metil, dificultando a metabolização hepática, o que tornou essa classe apta a administração via oral. Como exemplo desta terceira classe podemos citar o Stanozolol, vendido no Brasil como Winstrol Depot® (SHAHIDI, 2001; BASARIA, 2001; CLARK, HENDERSON, 2003).

Os EAA possuem como características principais os seguintes pontos: capacidade de fixar proteínas; capacidade de reter água e nitrogênio, de aumentar o número de glóbulos vermelhos, de reduzir o estoque de gordura corporal, dentre algumas outras características. Ambas essenciais para o desenvolvimento e aumento do tecido muscular (SANTOS, 2007).

Os EAA foram produzidos inicialmente com o intuito de serem utilizados em indivíduos do sexo masculino com deficiência androgênica em casos onde os testículos foram removidos, em cânceres de testículo, retardo na puberdade, sempre visando o desenvolvimento e manutenção das características secundárias masculinas. Hoje tem seu uso consolidado para tratar algumas doenças e distúrbios, tais como: alguns tipos de cânceres, osteoporose, hipogonadismo, estados catabólicos (raquitismo, HIV e graves queimaduras), deficiências nos níveis de testosterona, problemas nos testículos, micro pênis neonatal, contracepção hormonal masculina, anemia por falhas na medula óssea ou nos rins (SILVA; DANIELSKI; CZEPIELEWSKI, 2007; CONWAY et al., 2000; KENNEDY, 2000).

O abuso de esteroides, tão comum entre atletas profissionais e amadores, é caracterizado por uma série de efeitos colaterais, nos mais diversos sistemas do corpo, e todos eles são baseados e descritos conforme os efeitos genômicos da testosterona, não havendo descrição de algum efeito colateral do uso dos anabolizantes diretamente relacionado ao efeito não-genômico desses hormônios esteroides. Esses efeitos variam desde alterações nos perfis bioquímicos e hematológicos até efeitos no fígado, coração e cérebro. Os esteroides são conhecidos por seus efeitos psicoativos, comportamentais (MHILLAJ et al., 2015) e estudos mostram uma possível relação entre o abuso de esteroides e o aumento de neuropatologias e estresse oxidativo (POMARA, 2015). Os efeitos comportamentais mais observados entre os usuários de EAAs é o aumento da agressividade entre adultos e jovens. Desordens de ansiedade também são comumente relatadas, e o uso de EAAs está relacionado ao desenvolvimento desses dois comportamentos negativos (ansiedade e agressividade) simultaneamente (PAGONIS, 2006).

9 ESTEROIDES CARDIOVASCULARES

A principal função do esteroide aldosterona, *in vivo*, é regular a homeostase dos solutos e fluídos corporais, através de suas ações nos rins e no cólon (ROGERSON; FULLER, 2000).

Nos ductos coletores renais, a aldosterona age aumentando a reabsorção de sódio e água, e aumentando a excreção de potássio, em conjuntos, essas alterações aumentam o volume sanguíneo, elevando a pressão arterial. A síntese e secreção da aldosterona pela glândula

suprarrenal é regulada pelo sistema renina-angiotensina. Em suma, qualquer diminuição no volume sanguíneo, na concentração de sódio ou um aumento exacerbado na concentração de potássio plasmático, estimula a produção e liberação de renina pelas células justaglomerulares renais. A renina, por ser uma enzima protease, cliva o angiotensinogênio circulante em angiotensina, que estimula a síntese e a secreção da aldosterona pela zona glomerular da suprarrenal (HATTANGADY et al., 2012).

A aldosterona cumpre sua função ao se ligar com receptores mineralocorticoides (MR). Esses receptores também são sensíveis ao cortisol, porém, os tecidos alvo da aldosterona são dotados de uma enzima que cliva o cortisol em cortisona, sua forma inativa para os receptores MR. Porém, síndromes como a de Cushing e casos graves de transtornos de ansiedade elevam muito a quantidade de cortisol circulante, superando a ação das enzimas e ativando com maior frequência os receptores de mineralocorticoides, gerando aumento de pressão arterial e problemas cardiovasculares (FUNDER et al., 1988; ZANNAD et al., 2011). Hoje, alguns medicamentos utilizados no tratamento de hipertensão são antagonistas de receptores de mineralocorticoides (PIT et al., 1999; ZANNAD et al., 2011).

10 ESTEROIDES GLICOCORTICOIDES

O cortisol é um esteroide essencial na resposta relacionada ao medo e ao estresse, além de cumprir diversos outros papéis fisiológicos fundamentais, tanto no desenvolvimento fetal quanto na vida adulta (SAPOLSKY; ROMERO; MUNCK, 2000).

O cortisol possui ações sobre o sistema imunológico e sobre a inflamação, e, por isso, é largamente utilizado em inflamações crônicas ou agudas graves e também em condições auto-imunes, sendo suas versões sintéticas mais utilizadas a Dexametasona e Prednisilona (BARNES et al., 1998).

O cortisol é liberado de acordo com nosso ciclo circadiano, sendo considerado um hormônio relacionado à parte da vigília do ciclo sono-vigília, uma vez que seu pico de produção e secreção ocorre pela manhã, relacionado ao despertar e seus menores níveis são encontrados na circulação ao anoitecer, onde ele abre espaço para melatonina agir no período de sono. Participa da regulação do metabolismo como um hormônio catabólico, estimulando a quebra de proteínas e a liberação de aminoácidos, que serão utilizados pelo fígado na gliconeogênese. Além disso, possui a ação de quebrar o glicogênio armazenado e de liberar ácidos graxos armazenados no tecido adiposo (LU; CIDLOWSKY, 2006).

No feto, o cortisol possui um importante papel na maturação dos órgãos, principalmente no sistema respiratório, renal, trato gastro-intestinal e cérebro. Tanto que os glicocorticoides sintéticos são utilizados em recém-nascidos prematuros, ajudando no desenvolvimento dos órgãos que aconteceriam na fase final da gestação (LIGGIN, 1994; BIRD et al., 2015).

11 VITAMINA D

A Vitamina D, também conhecida como colecalciferol, é um hormônio esteroide que entra no sangue e no fluído extracelular vindo da dieta e pela ação da luz ultravioleta no 7-dihidrocolesterol nas células da pele. A forma inicial da Vitamina D é convertida no fígado em 25-hidroxicolecalciferol e então passa por uma hidroxilação para a forma ativa, 1,25-di.hidroxicolecalciferol, nos rins. A vitamina D ativa se liga às proteínas do plasma e atua no sentido de aumentar a concentração de cálcio plasmático e promover a mineralização óssea (MULLER; KLEINWIETFELD; KVAKAN, 2011).

Quando os níveis plasmáticos de cálcio diminuem, o paratormônio (PTH) se cliva e estimula a 1- α -hidroxilase a aumentar a formação de vitamina D ativa. O PTH irá aumentar a reabsorção de cálcio-fosfato dos ossos e aumentar a reabsorção renal de cálcio. A vitamina D ativa se liga a seu receptor esteroide intracelular para exercer seus efeitos genômicos, receptor esse conhecido como Receptor de Vitamina D (VDR), encontrado nos mais diversos tecidos, que vão desde o coração até as células imunes (MULLER; KLEINWIETFELD; KVAKAN, 2011). Atua no intestino delgado aumentando a absorção de cálcio, através do aumento das calbidinas (proteínas ligadoras de cálcio) e das Cálcio ATPases basolaterais. Aumenta assim a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino. Nos ossos, estimula a remodelagem e a mineralização óssea por seus efeitos tanto nos osteoclastos quanto nos osteoblastos (BARAN et al., 2000).

A síntese e as ações da vitamina D levam tempo, devido à necessidade de transcrição gênica e produção de novas proteínas, mas atuam no sentido de aumentar a suplementação de cálcio a partir da dieta (BARAN et al., 2000). Assim, ao passo que a regulação em curto prazo dos níveis de cálcio no plasma é feita pelo PTH, em longo prazo a ativação da vitamina D pelo PTH é importante na homeostase do cálcio.

Os níveis de vitamina D ativa no sangue são estritamente regulados e controlados por feedback. A concentração de 25-hidroxicolecalciferol permanece constante mesmo com o aumento na ingestão de vitamina D na dieta. Além disso, o fígado pode armazenar essa forma por diversos meses e liberar quando for necessário, compondo um nível adicional de regulação

para os níveis plasmáticos de vitamina D. Este controle geral da vitamina D é importante, pois a superprodução deste hormônio na forma ativa pode causar reabsorção óssea ao invés de deposição. (CASHMAN et al., 2016).

Devido a suas ações, a vitamina D é essencial para a absorção e manutenção das concentrações normais de cálcio, sendo sua deficiência a causa de raquitismo em crianças em desenvolvimento e osteomalacia em adultos (MISRA et al., 2008). Com os estudos das últimas décadas, a deficiência de vitamina D tem sido reconhecido como um problema público de saúde, sendo considerado como pandemia nos Estados Unidos (HOLICK, 2005) enquanto na Europa, o termo que vem sendo discutido para a situação da deficiência de Vitamina D é pandemia (CASHMAN et al., 2016).

12 MODELO DE DOIS PASSOS DAS AÇÕES DOS ESTEROIDES

Os avanços na pesquisa gerando um crescimento evidente de ações não genômicas dos esteroides em modelos *in vitro* e *in vivo*, tem tornado o modelo clássico de ação genômica dos esteroides insuficiente para explicar a gama de ações descobertas recentemente. (PIETRAS; SZEGO, 1999; FALKENSTEIN et al., 2000). Os esteroides aumentam rapidamente os níveis intracelulares de AMP-cíclico (AMPC), e esses se mostraram capazes de influenciar os efeitos genômicos dos próprios esteroides na transcrição (LIM-TIO et al., 1997).

Essa interação trouxe à tona um novo modelo de ação dos esteroides, mais conhecido como Modelo de dois passos, que engloba as ações lentas e genômicas e também as ações rápidas e não-genômicas da aldosterona, propondo que a ação na transcrição e síntese proteica desse hormônio ocorreria em resposta às alterações intracelulares, como as cascatas sinalizadoras e o transporte ativo de íons, causados pelas ações não-genômicas dos esteroides (CHRIST; WEHLING, 1998). Apesar de desenvolvido para a aldosterona, o modelo de dois passos pode ser estendido para outros esteroides, como o estrogênio e a vitamina D (FALKENSTEIN et al., 2000).

As rápidas ações não-genômicas dos esteroides precedem o tradicional mecanismo genômico destes hormônios. Os segundos mensageiros aumentados, como o AMPC ou alterações no pH (NORDEEN et al., 1994; FALKENSTEIN et al., 2000) ou através das ações esteroidais que levam a um aumento da atividade das quinases, como a MAP quinase (ENDOY et al., 1997) exercem influência sobre o efeito genômico dos esteroides (BUNONE et al., 1996). Evidências como as observadas por Moyer e sua equipe (1993) reforçam esse modelo de dois

passos das ações dos esteroides, visto que observaram um efeito de modulação de um segundo mensageiro sobre a transcrição exercida por glicocorticoides.

CONCLUSÕES

O estudo das funções genômicas e não genômicas dos hormônios esteroides reforçam a importância desses hormônios no desenvolvimento humano, na manutenção de características reprodutivas femininas e masculinas e na da homeostase corporal. O conhecimento das funções fisiológicas diversas desta classe de hormônios permite entender e buscar novos e melhores tratamentos para distúrbios comuns na atualidade, como hipertensão arterial e inflamações crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLÉRA, A; WILDT, L. Glucocorticoid-recognizing and-effector sites in rat liver plasma membrane. Kinetics of corticosterone uptake by isolated membrane vesicles—II. Comparative influx and efflux. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 42, n. 7, p. 757-771, 1992.
- BARAN, D.T. Annexin II is the membrane receptor that mediates the rapid actions of 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃. **Journal of cellular biochemistry**, v. 78, n. 1, p. 34-46, 2000.
- BASARIA, S.; WAHLSTROM, J. T.; DOBS, A. S. Clinical review 138: anabolic–androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metab**, v. 86, p. 5108–5117, 2001.
- BEATO, M.; KLUG, J. Steroid hormone receptors: an update. **Human reproduction update**, v. 6, n. 3, p. 225-236, 2000.
- BIRD, A.D.; MCDOUGALL, A.R.; SEOW, B.; HOOPER, S.B.; COLE, T.J. Minireview: glucocorticoid regulation of lung development: lessons learned from conditional GR knockout mice. **Molecular Endocrinology**, 29(2), 158-171, 2015.
- BUNONE, G. et al. Activation of the unliganded estrogen receptor by EGF involves the MAP kinase pathway and direct phosphorylation. **The EMBO journal**, v. 15, n. 9, p. 2174, 1996.
- CHRIST, M.; WEHLING, M. Cardiovascular steroid actions: swift swallows or sluggish snails?. **Cardiovascular research**, v. 40, n. 1, p. 34-44, 1998.
- CLARKE, C.H. et al. Perimembrane localization of the estrogen receptor α protein in neuronal processes of cultured hippocampal neurons. **Neuroendocrinology**, v. 71, n. 1, p. 34-42, 2000.

- CLARK, A. S.; HERNDERSON, L. P. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. **NeurosciBiobehav Rev.**, v. 27, n.5, p. 413-436, 2003.
- COLE, T. J.; SHORT, K. L.; HOOPER, S.B. The science of steroids. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, p. 170-175, 2019.
- CONWAY, A. J. et al. Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. **Med J Aust**, v. 172, p. 220-224, 2000.
- DEFRANCO, D.B. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptors. **Kidney international**, v. 57, n. 4, p. 1241-1249, 2000.
- DOTSON, J. L.; BROWN, R. T. The history of the development of anabolic-androgenic steroids. **Pediatric Clinics of North America**, v. 54, n. 4, p. 761-769, 2007.
- EDELMAN, I. S. Mechanism of action of steroid hormones. **Journal of steroid biochemistry**, v. 6, n. 3-4, p. 147-159, 1975.
- ENDO, H. et al. Rapid activation of MAP kinase by estrogen in the bone cell line. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 235, n. 1, p. 99-102, 1997.
- FALKENSTEIN, E. et al. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 4, p. 513-556, 2000.
- FIORETTI, F.M. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer. **Journal of molecular endocrinology**, v. 52, n. 3, p. R257-R265, 2014.
- GU, Q.; KORACH, K.S.; MOSS, R. L. Rapid action of 17 β -estradiol on kainate-induced currents in hippocampal neurons lacking intracellular estrogen receptors. **Endocrinology**, v. 140, n. 2, p. 660-666, 1999.
- HATTANGADY, N.G.; OLALA, L.O.; BOLLAG, W.B.; RAINEY, W.E. Acute and chronic regulation of aldosterone production. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 350, n. 2, p. 151-162, 2012.
- HENRICH, V.C.; BROWN, N.E. Insect nuclear receptors: a developmental and comparative perspective. **Insect biochemistry and molecular biology**, v. 25, n. 8, p. 881-897, 1995.
- HENDRY, L.B. Stereochemical complementarity of DNA and steroid agonists and antagonists. **Journal of steroid biochemistry**, v. 31, n. 4, p. 493-523, 1988.
- HOLICK, M. F. The vitamin D epidemic and its health consequences. **The Journal of nutrition**, v. 135, n. 11, p. 2739S-2748S, 2005.
- KENNEDY, M. C. Newer drugs used to enhance sporting performance. **Med J Aust**, v. 173, p. 314-317, 2000.

- LIM-TIO, S.S.; KEIGHTLEY, M.C.; FULLER, P.J. Determinants of specificity of transactivation by the mineralocorticoid or glucocorticoid receptor. **Endocrinology**, v. 138, n. 6, p. 2537-2543, 1997.
- LUCAS-HERALD, A.K. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications. **Clinical Science**, v. 131, n. 13, p. 1405-1418, 2017.
- LUISI, B.F.; XU, W.; OTWINOWSKI, Z.; FREEDMAN, L.P.; YAMAMOTO, K.R.; SIGLER, P.B. Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. **Nature**, 352(6335), 497-505, 1991
- LUCONI, M. et al. Identification and characterization of a novel functional estrogen receptor on human sperm membrane that interferes with progesterone effects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 5, p. 1670-1678, 1999.
- LUSETTI, M.; LICATA, M.; SILINGARDI, E.; BONETTI, L.R. Pathological changes in anabolic androgenic steroid users. **Journal of Forensic and Legal Medicine**. V.33, p.101-104, 2015.
- MAJEWSKA, M.D. et al. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. **Science**, v. 232, n. 4753, p. 1004-1007, 1986.
- MANGELSDORF, D.J.; EVANS, R.M. The RXR heterodimers and orphan receptors. **Cell**, v. 83, n. 6, p. 841-850, 1995.
- MEHTA, A.K.; TICKU, M.K. An investigation on the role of nitric oxide in the modulation of the binding characteristics of various radioligands of GABA A receptors by 5 α -pregnan-3 α -ol-20-one in the rat brain regions. **Brain research**, v. 832, n. 1, p. 164-167, 1999.
- MHILLAJ, E.; MORGESE, M.G.; TUCCI, P.; BONE, M. Effects of anabolic androgens on brain reward function. **Front. Neurosci**. V.9, p.295-302, 2015.
- MIGLIACCIO, A. et al. Activation of the Src/p21 ras/Erk pathway by progesterone receptor via cross-talk with estrogen receptor. **The EMBO journal**, v. 17, n. 7, p. 2008-2018, 1998.
- MISRA, M. et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 398-417, 2008.
- MOYER, M. L. et al. Modulation of cell signaling pathways can enhance or impair glucocorticoid-induced gene expression without altering the state of receptor phosphorylation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 30, p. 22933-22940, 1993.

- MÜLLER, Dominik N.; KLEINWIETFELD, Markus; KVAKAN, Heda. Vitamin D review. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 12, n. 2, p. 125-128, 2011.
- NORDEEN, S.K.; MOYER, M.L.; BONA, B.J. The coupling of multiple signal transduction pathways with steroid response mechanisms. **Endocrinology**, v. 134, n. 4, p. 1723-1732, 1994.
- OÑATE, S.A. et al. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. **Science**, v. 270, n. 5240, p. 1354-1358, 1995.
- PAGONIS, T.A.; ANGELOPOULOS, N.V.; KOUKOULIS, G.N.; HADJICHRISTODOULOU, C.S. Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse. **European Psychiatry**, v. 21(8), p. 551-562, 2006.
- PAPPAS, T.C.; GAMETCHU, B.; WATSON, C.S. Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. **The FASEB Journal**, v. 9, n. 5, p. 404-410, 1995
- PAYNE, A.H.; HALES, D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. **Endocrine reviews**, v. 25, n. 6, p. 947-970, 2004.
- PIETRAS, R.J.; SZEGO, C.M. Cell membrane estrogen receptors resurface. **Nature medicine**, v. 5, n. 12, p. 1330-1330, 1999.
- POMARA, C.; NERI, M.; BELLO, S.; FIORI, C. Neurotoxicity by synthetic androgen steroids: oxidative stress, apoptosis, and neuropathology: a review. **Current Neuropharmacology**. V.13, p.132-145, 2015.
- PRATT, W.B.; TOFT, D.O. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. **Endocrine reviews**, v. 18, n. 3, p. 306-360, 1997.
- RAY, A.; PREFONTAINE, K.E. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 2, p. 752-756, 1994.
- ROBERTSON, H.M.; ZUMPARO, K.L. Molecular evolution of an ancient mariner transposon, Hsmarl, in the human genome. **Gene**, v. 205, n. 1, p. 203-217, 1997.
- SANTOS, A. M. **Mundo Anabólico**. Editora Manole Ltda, 2007.
- SHAHIDI, N. T. A review of chemistry, biological action and clinical applications of anabolic androgenic steroid. **Clin. Ther.**, v. 23, p. 1355-1390, 2001.

- SILVA, P.R.P. Prevalência do uso de agentes anabólicos em praticantes de musculação de Porto Alegre. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 104-110, 2007.
- STILGER, V. G.; YESALIS, C. E. Anabolic–androgenic steroid use among high school football players. **J Community Health**, v. 24, n. 2, p. 131-145, 1999.
- SWAIN, L.D. et al. Nongenomic regulation of chondrocyte membrane fluidity by 1, 25-(OH) 2D3 and 24, 25-(OH) 2D3 is dependent on cell maturation. **Bone**, v. 14, n. 4, p. 609-617, 1993.
- TORAN-ALLERAND, C.D.; SINGH, M.; SÉTÁLÓ, G. Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 20, n. 2, p. 97-121, 1999.
- WEATHERMAN, R.V.; FLETTERICK, R.J.; SCANLAN, T.S. Nuclear-receptor ligands and ligand-binding domains. **Annual review of biochemistry**, v. 68, n. 1, p. 559-581, 1999.
- WETZEL, C.H.R.; VEDDER, H.; HOLSBOER, F.; ZIEGLGÄNSBERGER, W.; DEISZ, R.A. Bidirectional effects of the neuroactive steroid tetrahydrodeoxycorticosterone on GABA-activated Cl⁻ currents in cultured rat hypothalamic neurons. **British journal of pharmacology**, 127(4), 863-868, 1999.
- WILSON, H.; LIPSETT, M.B.; RYAN, D.W. Urinary excretion of Δ^5 -pregnenetriol and other 3 β -hydroxy- Δ^5 steroids by subjects with and without endocrine disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 10, p. 1304-1320, 1961.
- ZANNAD, F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 1, p. 11-21, 2011.