

# SAÚDE MASCULINA E A INFLUÊNCIA DA TESTOSTERONA E SEUS ANÁLOGOS NA RESPOSTA IMUNE: UMA REVISÃO

## MEN'S HEALTH AND THE INFLUENCE OF TESTOSTERONE AND ITS ANALOGS IN THE IMMUNE RESPONSE: A REVIEW

Pedro Henrique Oliveira De Souza<sup>1</sup>

Danielle Cristina Zimmermann Franco<sup>2</sup>

**Resumo:** Introdução: A testosterona e seus análogos são descritos na literatura como imunomoduladores. O uso de anabolizantes andrógenos transcende a idade, o que requer pesquisas que apontem para os cuidados específicos necessários para esses pacientes, geralmente do sexo masculino. Além disso, o uso desse hormônio pode trazer consequências deletérias para a imunidade, com o risco de desencadear problemas maiores. Graças ao sexismo enraizado na sociedade, homens tendam a procurar menos os serviços de saúde. Objetivo: Relatar as interações da testosterona com o sistema imune masculino, abordando sua menor procura dos serviços de saúde, e a partir disso, sugerir uma causa fisiológica que complemente a sociológica. Métodos: Revisão bibliográfica

---

1 Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG

2 Farmacêutica, Professora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorada



em trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados de 2004 a 2022 e encontrados no Google acadêmico, PubMed e Scielo. Revisão de Literatura: Por conta dos títulos altos do hormônio, homens tendem a gerar uma resposta imune mais fraca às doenças, comparados às mulheres. A testosterona e seus análogos também são descritos como inibidores da atividade antioxidante, auxiliares do ganho de caracteres sexuais secundários, e agentes recuperadores nos exercícios físicos. A imunossupressão, gerada por esse hormônio, é um dos possíveis efeitos indesejáveis de seu uso. Por conta disso, homens idosos em reposição hormonal, são passíveis da mesma imunossupressão, o que demanda maior acompanhamento. Considerações Finais: A testosterona geralmente tem atividade imunossupressora, mascarando

sintomas. Tal gravidade aumenta ao se falar do público masculino, uma vez que já há uma tendência à abstenção dos serviços de saúde, graças ao fator sexista presente na sociedade.

**Palavras chaves:** Testosterona, Resposta Imune, Anabolizantes, Sistema Imune, Imunossupressão.

**Abstract:** Introduction: Testosterone and its analogues are described in the literature as immunomodulators. The use of androgen anabolic steroids transcends age, which requires research that points to the specific care needed for these patients, usually male. In addition, the use of this hormone can have deleterious consequences for immunity, with the risk of triggering greater problems. Thanks to ingrained sexism in society, men tend to



seek health services less. Objective: To report the interactions of testosterone with the male immune system, addressing its lower search for health services, and from that, to suggest a physiological cause that complements the sociological one. Methods: Bibliographic review of works from the English and Portuguese medical literature, published from 2004 to 2022 and found on Google Scholar, PubMed and Scielo. Literature Review: Due to the high titers of the hormone, men tend to generate a weaker immune response to diseases, compared to women. Testosterone and its analogues are also described as inhibitors of antioxidant activity, helpers in the gain of secondary sexual characteristics, and recovery agents in physical exercises. The immunosuppression generated by this hormone is one of the possible undesirab-

le effects of its use. Because of this, elderly men on hormone replacement are susceptible to the same immunosuppression, which requires greater monitoring. Final Considerations: Testosterone usually has immunosuppressive activity, masking symptoms. Such severity increases when talking about the male public, since there is already a tendency to abstain from health services, thanks to the sexist factor present in society.

**Keywords:** Testosterone, Immune Response, Anabolic Agents, Immune System, Immunosuppression.

## INTRODUÇÃO

A administração de testosterona exógena tem sido documentada como um agente imunossupressor. (Trumb-



le BC, Blackwell AD, Stieglitz J, Thompson ME, Suarez IM, Kaplan H et al, 2012) Independentemente da idade, as consequências do abuso de andrógenos são uma realidade. Diferentes tipos de anabolizantes podem agir como imunoindutores ou imunossuppressores. Como exemplo de imunoindução, doses abaixo dos níveis fisiológicos de oximetolona e decanoato de nandrolona, foram descritas como indutoras da produção de interleucina (IL)-1 $\beta$  e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  em culturas *in vitro*, duas citocinas inflamatórias. (Marshall-Gradisnik S, Green R, Brenu E, Weatherby R, 2009)

Os esteroides anabólicos androgênicos (análogos sintéticos da testosterona) são geralmente utilizados por atletas, profissionais e amadores, que almejam o ganho de massa magra e o aumento da força física. Nos

Estados Unidos, verificou-se que a proporção de adolescentes que utilizaram anabolizantes, pelo menos uma vez na vida, cresceu conforme o ano escolar em 2006, o que sugeriria um maior risco de abuso e, conseqüentemente, de efeitos indesejáveis. (Marshall-Gradisnik S, Green R, Brenu E, Weatherby R, 2009)

Um estudo realizado por Posma et al. (2004), mostrou que na faixa fisiológica, a testosterona elevou expressivamente a porcentagem de monócitos secretores de IL-12, um dos principais mediadores da resposta imune inata, também capaz de ativar resposta específica do tipo helper e IL-1 $\beta$ , após estímulo com endotoxina, o que sugere a interação que o hormônio pode ter com o sistema imunológico. Outros estudos demonstraram influência na menor produção de anticorpos e redução na atividade antioxi-



dante em homens e animais do sexo masculino recebendo testosterona, o que fomenta a sua capacidade imunodepressora. (Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jojic V, Dekker CL, Thiébaud R et al, 2014)

Contudo, diante do exposto, percebe-se que testosterona e análogos pode trazer prejuízos à saúde imunológica masculina como um efeito indesejável. Segundo Ferreira (2013), os homens resistem à promoção dos cuidados à saúde. As principais razões para tal fenômeno seriam reflexos do sexismo enraizado na sociedade. Por conta dele, os pacientes do sexo masculino se sentiriam vulneráveis ao procurarem o atendimento, o que lhes causaria vergonha, por demonstrarem uma característica incompatível com o conceito de masculinidade. (Ferreira MC, 2013)

O objetivo do presente estudo foi evidenciar as interações do hormônio testosterona com o sistema imune, sugerindo uma hipótese fisiológica, que busque complementar a sociológica acerca da menor participação masculina no atendimento prosaico à saúde.

## MÉTODOS

A pesquisa constou de um estudo de revisão bibliográfica em trabalhos pesquisados eletronicamente por meio dos bancos de dados Google acadêmico, Pubmed e Scielo. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados de 2004 a 2022.

## REVISÃO DE LITERATURA

Influência da testosterona e análogos na imunidade: o



que se sabe até agora?

É notável a maior capacidade de resposta imunológica das fêmeas do reino animal. Em um estudo conduzido em 2013 por Furman et al. (2014), doses da vacina inativada trivalente da gripe sazonal foram administradas em 87 indivíduos (53 mulheres e 34 homens). A partir do soro, diversos marcadores imunológicos, como níveis de anticorpos e citocinas inflamatórias, foram avaliados. Somente os títulos femininos encontravam-se elevados.

Em contrapartida, por meio de uma análise informatizada, encontrou-se ativados nos homens um conjunto de genes relacionados à síntese de lipídios. Tais genes são suprarregulados pela testosterona. Através disso, correlacionou-se os seguintes resultados: pessoas do sexo masculino, com níveis altos de tes-

tosterona e os genes previamente descritos, exibiram as mais fracas respostas para a vacina. (Furman et al., 2014)

A testosterona aumenta a concentração de monócitos secretores de IL-1 $\beta$ . O hormônio também é descrito como um inibidor da produção de anticorpos do tipo imunoglobulinas (Ig) IgG e IgM. Sua ação, nesse caso, poderia ser indireta, por meio da inibição da produção de IL-6, realizada por monócitos. (Oertelt-Prigione S, 2012)

O trabalho de Alonso-Alvarez et al., testou a reação dos glóbulos vermelhos à agentes oxidantes em machos de Mandarin (*Taeniopygia guttata*). Os animais que receberam injeções de testosterona, exibiram a pior resposta ao agente oxidante, o que sugere que a resistência a radicais livres é infrarregulada pelo hormônio. (Alonso-Alvarez



C, Bertrand S, Faivre B, Chastel O, Sorci G, 2007)

Quanto ao uso dos análogos exógenos nos exercícios físicos, o papel imunossupressor da testosterona na imunidade celular, humoral e endotelial, acarreta em uma maior e mais rápida recuperação do exercício. Isso se dá, pois, como anti-inflamatório, os efeitos indesejáveis no exercício da inflamação como a dor, não são ativados. (Matias JPT, 2020)

Correlacionando os caracteres masculinos secundários (advindos do hormônio) como uma vantagem dentro do princípio do handicap, de Moraes<sup>9</sup> dissertou que fatores como grande agressividade e musculatura, trariam efeitos benéficos na competição. No entanto, o abuso da forma exógena pode custar caro, sendo relacionado a efeitos indesejáveis como a supressão da

imunidade, maior probabilidade e acentuação da calvície e maior susceptibilidade ao câncer de próstata. (de Moraes TPB, 2015)

Apesar de poder desencadear sinalizadores de aptidão como a libido e a força, certos efeitos como a exacerbação da agressividade e excesso de autoconfiança, poderiam gerar situações indesejadas, como agressões, danos físicos e até a morte, principalmente em rapazes. (Gavassa S, Silva AC, Gonzalez E, Stoddard PK, 2012)

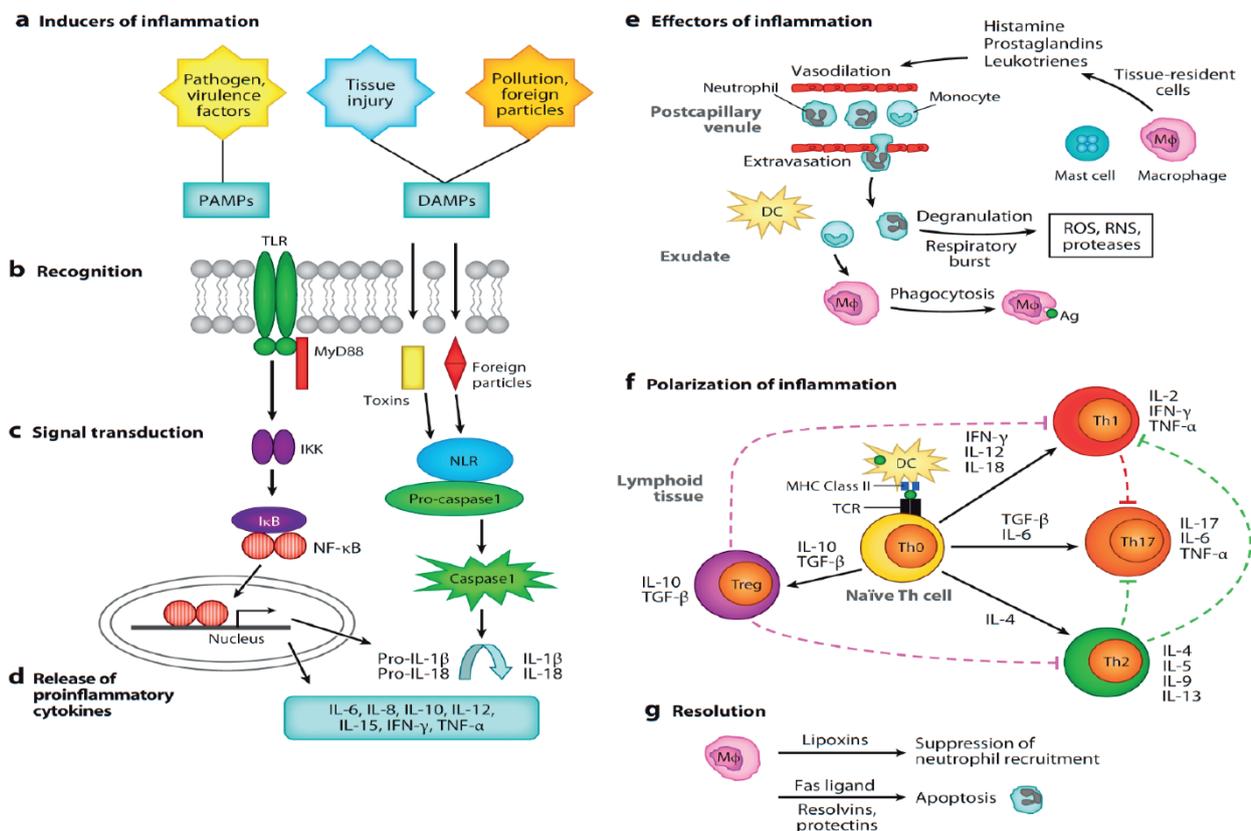
O sistema imune de homens com níveis saudáveis de testosterona costuma responder com menos anticorpos a um episódio de vacinação. A pesquisa de Sue (2017) desbravou e pôs a prova o “man flu” (“gripe de homem”), termo do mundo anglófono que satiriza o suposto fingimento e teatralização de sintomas normalmente manifes-



tados mais brandamente nas fêmeas. Homens podem não estar exagerando nos sintomas, pois em sua maioria, respondem imunologicamente às infecções respiratórias virais de forma fraca, levando a maior susceptibilidade e mortalidade em relação às mulheres. Por outro lado, a relação “testosterona-bom resolução” varia. Homens com diabetes tipo II

e testosterona em níveis altos, estão mais protegidos de morrerem de ataque cardíaco, comparados aos que apresentam títulos mais baixos do hormônio. (Muraleedharan V., 2018)

A complexa relação entre o sistema imunológico e a testosterona foi sumarizada na imagem 1, elaborada por Traish et al. (2018)



**Figura 1:** Efeitos conhecidos da testosterona no sistema imunológico, frente ao estímulo induzido por PAMPs (padrões moleculares associados à patógenos) ou DAMPs (padrões moleculares associados à danos).

Fonte: Traish et al. (2018)

### **O papel da testosterona na COVID-19: há alguma relação?**

Com a pandemia de COVID-19, muitos fatores intrínsecos e extrínsecos foram investigados no que tange à manifestação de quadros mais amenos ou mais graves. Diversos estudos têm sugerido uma relação entre os níveis séricos do hormônio e a gravidade dos quadros de COVID-19. Na maioria desses trabalhos, títulos baixos de testosterona, seja por quaisquer razões (idade avançada, hipogonadismo), estão relacionados a manifestações mais graves da doença. Esses níveis piorariam a condição clínica, por aumentar a tempestade de citocinas pró-inflamatórias

e as lesões da pneumonia subsequente. (Auerbach JM, Khera M, 2021)

A despeito da participação do andrógeno ainda não ser clara, alguns estudos sugerem que o tratamento com o hormônio regula a diferenciação de linfócitos T e diminui a secreção de citocinas, o que indicaria um prognóstico menos intenso e, portanto, benéfico. O Sars-CoV-2, assim como outros vírus, altera o mecanismo de homeostase dependente de  $Ca^{2+}$ , onde há equilíbrio entre o íon nos líquidos extra e intracelular. Além disso, o desequilíbrio do  $Ca^{2+}$  pode auxiliar o vírus da COVID na entrada às células hospedeiras. A testosterona, no entanto, regula a atividade do íon



metálico, o que afeta diretamente no ciclo de vida da partícula infecciosa. (Apaydin T, et al, 2022)

Apesar de diversas evidências concordarem com as afirmações acerca dos níveis baixos, e sua correlação com os piores prognósticos, certos trabalhos partem na direção contrária, considerando o hormônio como uma espada de dois gumes em relação à COVID. Isso se dá por seu potencial de piorar casos de trombose (por estimular a eritropoiese), hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata. (Hussain AN, 2020). O estudo de Bennink et al. (2021), sugere a diminuição da testosterona e administração de estrogênio (imunoindutor), como forma de tratar a COVID-19.

O hormônio testosterona interage direta e indiretamente com o sistema imunológico. Os efeitos dessas interações são geralmente imunossupressores,

como por exemplo, inibição da produção da citocina IL-13, que sinaliza a proteção à parasitas através da resposta Th2. Também podem ser imunoindutores, como quando elevam a expressão de Monócitos secretores de IL-1 $\beta$  e IL-12, citocinas pró-inflamatórias do sistema imunológico inato. (Trigunaite A, 2015)

### **As peculiaridades do autocuidado na saúde masculina**

A saúde do homem é um assunto negligenciado, principalmente pelos próprios pacientes. As idas aos postos de atendimento de saúde, normalmente são motivadas pela dor física, o que quase sempre está relacionado a uma doença já instalada. Possivelmente, tal atitude de autocuidado poderia advir dos níveis constantemente crescentes de testosterona nas décadas an-



teriores à terceira idade, onde os títulos do hormônio ainda são expressivos, uma vez que este tende a mascarar doenças por imunossupressão. (de Almeida MG et al, 2012)

Nesse sentido, a imunossupressão causada pelo andrógeno poderia ser empiricamente percebida pelos homens como um sinal de boa saúde, gerando nesses pacientes, a visão de que os serviços de saúde são menos úteis que seu próprio organismo. Desde os anos a partir do último pico (~30 anos), a queda dos níveis do hormônio é constante (~1.2% ao ano), o que impacta na maior instalação e percepção de doenças, além da contínua perda dos caracteres sexuais secundários. Na sexta e sétima décadas, 30% da força muscular é perdida, seguida de uma queda de 30% por década nas seguintes. (de Almeida MG et al, 2012)

Enxergando tais efeitos como uma lesão à sua virilidade, os pacientes de meia-idade e idosos são estimulados, tanto por profissionais de saúde, quanto pela indústria farmacêutica, a aderir ao tratamento com suplementos androgênicos. Essa reposição hormonal poderia mascarar doenças, sendo necessário um maior e mais frequente acompanhamento do paciente. Tais ações teriam como intuito a elucidação das possíveis doenças escondidas, através dos exames prescritos. (Judge LW et al, 2016)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hormônio testosterona, bem como seus análogos, interagem com o sistema imune de forma direta e indireta, e a imunossupressão causada por eles é uma consequência de grande relevância. Tal efeito pode ser be-



néfico ou maléfico, dependendo da doença. Por conta da supressão, além do sexismo enraizado na sociedade ocidental, a consequente amenização e/ou mascaramento de sintomas, poderia ser uma das causas da menor procura aos serviços de saúde por parte da população masculina. No entanto, mais estudos são necessários para a elucidação completa do tema.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Trumble BC, Blackwell AD, Stieglitz J, Thompson ME, Suarez IM, Kaplan H et al. Associations between male testosterone and immune function in a pathogenically stressed forager-horticultural population. *American Journal of Physical Anthropology*. 2012; 161(3):494-505.

Marshall-Gradisnik S, Green R, Brenu E, Weatherby R. Anabolic androgenic steroids effects on the immune system: a review. *Open Life Sciences*. 2009; 4(1):19-33.

Posma E, Moes H, Heineman MJ, Faas MM. The effect of testosterone on cy-tokine production in the specific and non-specific immune response. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2004; 52(4):237-46.

Ferreira MC. Desafios da política de atenção à saúde do homem: análise das barreiras enfrentadas para sua consolidação. *Revista Eletrônica Gestão & Sa-úde [periódico na internet]*. 2013 [citado 2022 Fev 10]; 4(1):[Cerca de 15p]. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/3443/01e-22e75eae51292d649ca46de51f-815d62c.pdf>



Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jovic V, Dekker CL, Thiébaud R et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014; 111(2):869-74.

Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmunity reviews*. 2012; 11(6-7):A479-85.

Alonso-Alvarez C, Bertrand S, Faivre B, Chastel O, Sorci G. Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2007; 274(1611):819-25.

Matias JPT. Testosterona no Desporto: reposição hormonal ou doping?: Trabalho de mestrado

[doctoral dissertation]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2020.

de Moraes TPB. Anabolizantes nas buscas da web. Um estudo sobre o interesse sazonal por esteroides anabolizantes no Brasil. *Revista Juridica Luso-brasileira*. 2015; 1(1):1979-2007.

Gavassa S, Silva AC, Gonzalez E, Stoddard PK. Signal modulation as a mechanism for handicap disposal. *Animal behaviour*. 2012; 83(4):935-44.

Sue K. The science behind “man flu”. *BMJ*. 2017; 1(1):359.

Muraleedharan V. Effects of Testosterone Levels on Mortality and Cardiovascular Risk in Men with Type 2 Diabetes: Trabalho de mestrado [doctoral dissertation]. Sheffield: University of



Sheffield; 2018.

Traish A, Bolanos J, Nair S, Saad F, Morgentaler A. Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7(12):549. <https://doi.org/10.3390/jcm7120549>

Auerbach JM, Khera M. Testosterone's Role in COVID-19. *The Journal of Sexual Medicine*. 2021; 18(5):843-48.

Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*. 2021; 53(1):e13909.

Schroeder M, Schaumburg B, Mueller Z, Parplys A, Jarczak D, Nierhaus A et al. High estradiol and low testosterone levels are associated with critical illness in male but not in female CO-

VID-19 patients: a retrospective cohort study. *Emerging Microbes & Infections*. 2021; 10(1):1807-18.

Apaydin T, Sahin B, Dashdamirova S, Yazan CD, Elbasan O, Ilgin C et al. The association of free testosterone levels with COVID-19. *Andrology*. 2022; 1(1):1-9.

Montaño LM, Sommer B, Solís-Chagoyán H, Romero-Martínez BS, Aquino-Gálvez A, Gomez-Verjan JC et al. Could Lower Testosterone in Older Men Explain Higher COVID-19 Morbidity and Mortalities?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(2):935.

Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Andrology*.



2021 8]; 9(4):1043-52.

Gofur MR. Testosterone Therapy Could Be a Potential Approach For Treatment of Elderly Male COVID-19 Patients-A Review. Journal of Bio-Science. 2021; 9(4):181-7.

Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. Metabolism. 2020; 108(1):1-3.

Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone?. Andrology. 2021; 9(1):65-72.

Hussain AN, Hussain F, Hashmi SK. Role of testosterone in COVID-19 patients-A double-edged sword?. Medical Hypotheses. 2020; 144(1):110287.

Kalra S, Bhattacharya S, Kalhan A. Testosterone in COVID-19- foe, friend or fatal victim?. European endocrinology. 2020; 16(2):88.

Bennink HJC, Foidart JM, Debroyne FM. Treatment of serious COVID-19 with testosterone suppression and high-dose estrogen therapy. European Urology. 2021; 80(4):523-5.

Niemann PJ, Goldstein HV. Testosterone in COVID-19: friend or foe?. European Urology. 2021; 71(2):281-2.

Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen T N. Suppressive effects of androgens on the immune system. Cellular immunology. 2015; 294(2):87-94.

de Almeida MG, Silva TGV, No-



gueira MC, Barbosa BR, Sales AACOS, Pedro-sa JIS. Saúde e masculinidade: uma calamidade negligenciada. In: VI Con-gresso Internacional de Estudos Sobre a Diversidade Sexual e de Gênero; 2012; Salvador. Anais. Salvador: Associação Brasileira de Ensino de História; 2012. P 1-9.

Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *The Journal of urology*. 2015; 193(2):403-14.

Paiva VND. Plano de ação para aumento da adesão dos homens da área de abrangência da ESF SETTE de Barros II às intervenções de saúde. Trabalho para obtenção do grau de especialista [trabalho de conclusão de curso]. Ponte Nova: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

Judge LW, Bellar DM, Hoover DL, Biggs D, Leitzelar BN, Craig BW. Effects of acute androstenedione supplementation on testosterone levels in older men. *The Aging Male*. 2016; 19(3):161-7.

