



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE BIOMEDICINA

AMANDA RODRIGUES QUINTANILHA

**O IMPACTO DOS HORMÔNIOS ANDRÓGENOS NO CÉREBRO**

GOIÂNIA

2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### 1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)s autor(a)(es)(as): Amanda Rodrigues Quintanilha

Título do trabalho: "O impacto dos hormônios andrógenos no cérebro"

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ X ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)s autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

**Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 27/06/2025, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Rodrigues Quintanilha, Discente**, em 02/07/2025, às 00:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5466683** e o código CRC **79B84272**.

AMANDA RODRIGUES QUINTANILHA

**O IMPACTO DOS HORMÔNIOS ANDRÓGENOS NO CÉREBRO**

Monografia apresentada na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso da Universidade Federal de Goiás, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto

Coorientadora: Dra. Raphaela Almeida Chiareli

GOIÂNIA

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Quintanilha, Amanda Rodrigues  
O impacto dos hormônios andrógenos no cérebro [manuscrito] /  
Amanda Rodrigues Quintanilha. - 2025.  
78 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto; co-orientadora  
Dra. Raphaela Almeida Chiareli.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina,  
Goiânia, 2025.

Bibliografia.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, lista de figuras.

1. Hormônios androgênicos. 2. Cérebro. 3. Cognição. 4.  
Neuroproteção. 5. Neuroplasticidade. I. Pinto, Mauro Cunha Xavier ,  
orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

#### ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e sete dias do mês de junho de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “O impacto dos hormônios andrógenos no cérebro” de autoria de Amanda Rodrigues Quintanilha, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto - Instituto de Ciências Biológicas/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Onésia Cristina de Oliveira Lima - Hospital de Doenças Tropicais - Dr. Anuar Auad (HDT) e Dr. Gustavo Almeida de Carvalho - Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES - Trindade. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição da estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0 (Dez) , tendo sido o TCC considerado foi aprovadc.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Almeida De Carvalho, Usuário Externo**, em 30/06/2025, às 10:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Onésia Cristina de Oliveira Lima, Usuário Externo**, em 30/06/2025, às 11:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto, Professor do Magistério Superior**, em 02/07/2025, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5461809** e o código CRC **429AF250**.

## AGRADECIMENTOS

À minha família, que é meu porto seguro, que me apoia nas situações controversas da vida e sorri comigo nos momentos de alegria. Agradeço especialmente aos meus pais, Fernanda e Wedson, que são minha razão de viver e tem me acompanhado desde os meus primeiros passos. Sem seu apoio, que me proporcionou educação, estabilidade, amor e momentos em conjunto, eu não teria chegado até aqui nem conquistado tudo o que me foi permitido. Serei grata até meu último suspiro por ter pais tão bons e presentes em minha vida. Agradeço a Deus por me permitir ser filha de vocês.

Aos amigos que conquistei ao longo desses anos de curso: Ana Isabella, Jônatas, Matheus, Marco Antônio e Maria Luiza. Guardarei com carinho todos os momentos divertidos: as risadas, os passeios, as jogatinas de sinuca, partidas de truco, os almoços, e até mesmo os momentos de desespero durante as madrugadas de estudo, trabalhos em grupo e atividades. Sei que seguiremos caminhos diferentes e as chances de nos afastarmos por conta das correrias da vida são grandes, mas mantereí cada memória com muito afeto. Espero ainda manter contato por um bom tempo!

Aos meus colegas de laboratório João Elias, Raul, Gustavo, Ítalo e Daniel, que me ajudam constantemente nas situações complexas e na resolução de problemas durante os experimentos. Esse apoio tem sido fundamental para que eu consiga continuar trilhando esse caminho desafiador que é a pesquisa.

À minha coorientadora, Dra. Raphaela A. Chiareli, que foi quem mais me ajudou durante os meus dias de laboratório. Seus ensinamentos nos meus primeiros passos na bancada foram essenciais para que eu conseguisse realizar meus projetos e seu incentivo foi crucial nos momentos difíceis em que cogitei desistir. Nossas risadas durante os experimentos, seu apoio constante nos projetos e sua fé em mim me mantêm motivada.

Ao meu orientador, prof. Dr. Mauro Cunha X. Pinto, por me permitir crescer no caminho da pesquisa e por me proporcionar a oportunidade de me envolver com as descobertas da neurociência, uma área pela qual tenho tanta admiração. Sou grata por fazer parte dessa família tão dedicada, que é o Neurolab.

Aos servidores da Universidade Federal de Goiás, por serem a força motriz desta instituição, que proporciona um ambiente de aprendizado, crescimento profissional e pessoal e que tornou possível a realização do curso no qual estou me formando. Sou grata por permitirem que eu possa sonhar com minha carreira e trilhar os caminhos da pesquisa biomédica.

*“O corpo humano é a carruagem; o eu, o homem que a conduz;  
o pensamento, as rédeas; e os sentimentos, os cavalos”*  
— Platão

## RESUMO

Os hormônios androgênicos (HAs) são esteroides com papel fundamental no dimorfismo sexual, no desenvolvimento das características sexuais e na espermatogênese. Incluem a desidroepiandrosterona (DHEA), seu sulfato (DHEAS), a androstenediona (AD), a testosterona (TTT), a di-hidrotestosterona (DHT) e são produzidos na glândula adrenal, testículos e ovários por meio da ação de diversas enzimas. O mecanismo de ação desses hormônios ocorre predominantemente pela ativação do receptor androgênico (RA). Evidências demonstram que os HAs também influenciam a manutenção da homeostase no sistema nervoso central (SNC), embora os mecanismos envolvidos nesses efeitos ainda não estejam plenamente elucidados na literatura. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo investigar o impacto dos HAs nas funções cerebrais. Estudos indicam que os HAs podem atuar por meio da ativação de RAs amplamente distribuídos no SNC de diferentes espécies. Seus efeitos incluem a modulação do desenvolvimento cerebral, promovendo a diferenciação sexual do encéfalo durante os períodos fetal e pós-natal, bem como a regulação de circuitos neurais relacionados à comunicação social e aos perfis inibitórios do GABA. A atuação dos HAs na neuroplasticidade também foi evidenciada, particularmente em alterações na morfologia das espinhas dendríticas, mediadas por vias de sinalização rápidas e não genômicas, como as vias ERK1/2-CREB, PKC e LIMK. Outro aspecto relevante são os efeitos neuroprotetores atribuídos aos androgênios, incluindo propriedades antiapoptóticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Adicionalmente, os HAs têm sido implicados na modulação de processos patológicos associados à doença de Alzheimer (DA), promovendo a redução do acúmulo de placas  $\beta$ -amiloides e da hiperfosforilação da proteína Tau após exposição hormonal. Esses esteroides também exercem influência sobre o comportamento e a cognição, ao realizarem retroalimentação negativa no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o que atenua respostas ao estresse e à ansiedade. O impacto positivo sobre o aprendizado e a memória também tem sido documentado. Assim, a redução dos níveis desses hormônios, seja decorrente do envelhecimento ou de terapias de privação androgênica, pode comprometer funções cognitivas. Em contrapartida, a exposição suprafisiológica a androgênios exógenos está associada ao aumento de comportamentos ansiosos, estresse e agressividade. Por fim, diante dos efeitos neuroprotetores e cognitivos benéficos dos HAs, fármacos moduladores seletivos do receptor androgênico (SARMs) e análogos como o BNN27 têm sido estudados quanto ao seu potencial terapêutico no SNC. Tais evidências reforçam a importância de futuras investigações sobre os efeitos centrais dos androgênios e suas aplicações clínicas em contextos neurodegenerativos e neuropsiquiátricos.

**Palavras-Chave:** Hormônios androgênicos. Cérebro. Cognição. Neuroproteção. Neuroplasticidade.

## ABSTRACT

Androgenic hormones (HAs) are steroids that play a fundamental role in sexual dimorphism, the development of sexual characteristics and spermatogenesis. They include dehydroepiandrosterone (DHEA), its sulphate (DHEAS), androstenedione (AD), testosterone (TTT), dihydrotestosterone (DHT) and are produced in the adrenal gland, testes and ovaries through the action of various enzymes. The mechanism of action of these hormones occurs predominantly through the activation of the androgen receptor (AR). Evidence suggests that AHs also influence the maintenance of homeostasis in the central nervous system (CNS), although the mechanisms underlying these effects are not yet fully elucidated in the literature. Accordingly, the present study aims to investigate the impact of AHs on brain function. Studies indicate that AHs can act through the activation of ARs, which are widely distributed throughout the CNS in various species. Their effects include modulation of brain development, promoting sexual differentiation of the brain during fetal and postnatal stages, as well as regulation of neural circuits associated with social communication and inhibitory profiles of GABA. The role of AHs in neuroplasticity has also been demonstrated, particularly through alterations in dendritic spine morphology mediated by rapid, non-genomic signaling pathways such as ERK1/2-CREB, PKC, and LIMK. Another relevant aspect is the neuroprotective effect attributed to androgens, including anti-apoptotic, anti-inflammatory, and antioxidant properties. Additionally, AHs have been implicated in the modulation of pathological processes associated with Alzheimer's disease (AD), promoting the reduction of  $\beta$ -amyloid plaque accumulation and Tau hyperphosphorylation following hormonal exposure. These steroids also influence behavior and cognition by exerting negative feedback on the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, thereby reducing stress and anxiety responses. Positive effects on learning and memory have likewise been reported. Thus, reduced levels of these hormones, whether due to aging or androgen deprivation therapies, may impair cognitive functions. In contrast, supraphysiological exposure to exogenous androgens has been associated with increased anxiety, stress, and aggressive behavior. Finally, given the neuroprotective and cognitive benefits of AHs, selective androgen receptor modulators (SARMs) and analogs such as BNN27 have been investigated for their therapeutic potential in the CNS. These findings underscore the relevance of further research on the central effects of androgens and their clinical applications in neurodegenerative and neuropsychiatric contexts.

**Keywords:** Androgenic hormones. Brain. Cognition. Neuroprotection. Neuroplasticity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1. Vias de captação de colesterol para síntese de hormônios esteroides .....</b>	<b>15</b>
<b>Figura 2. Vias de síntese dos HAs .....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 3. Controle da secreção de HAs pelos eixos HPA e HPG .....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 4. Mecanismo de transporte de HAs pela BHE .....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 5. Ilustração da estrutura do RA com seu ligante .....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 6. Região cromossômica responsável por codificar o RA e seus domínios .....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 7. Mecanismo de ação e sinalização de HAs e do RA .....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 8. Distribuição neuroanatômica dos RAs no SNC de murinos e humanos .....</b>	<b>33</b>
<b>Quadro 1 - Distribuição de RA em regiões do encéfalo de acordo com localização celular (nuclear/extranuclear) e modelo estudado (murinos/humanos/coelhos) .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 9. Mecanismo de ação da TTT na sobrevivência neuronal da região sexualmente dimórfica de indivíduos de sexo masculino .....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 10. Mecanismo de ação não-genômico da TTT e DHT no crescimento e proliferação de espinhas dendríticas .....</b>	<b>45</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17 $\beta$ -HSD3	17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3
3 $\beta$ HSD2	3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase 2
ACAT	Acil-CoA aciltransferase
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AD	Androstenediona
AKR1C3	17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 5
AKT	Proteína quinase B
AMPAR	Receptores alfa-amino-3 hidróxi-metilisoxazole-propionato
APP	Proteína precursora de amiloide
A $\beta$	Beta-amiloide
BDNF	Fator neurotrófico derivado do encéfalo
BHE	Barreira hematoencefálica
BNST	Núcleo do leito da estria terminal
CaMKII	Quinase II dependente de cálcio/calmodulina
cAMP	AMP cíclico
CREB	Proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP
CRF	Fator liberador de corticotrofina
CRFR1	Receptor tipo 1 do fator liberador de corticotrofina
CYP11A1	Citocromo P450 <sub>scc</sub>
CYP17A1	17 $\alpha$ -hidroxilase/C17-20-liase
DA	Doença de Alzheimer
DBD	Domínio de ligação ao DNA
DHEA	Desidroepiandrosterona
DHEAS	Sulfato de desidroepiandrosterona
DHT	Di-hidrotestosterona
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
F-actina	Actina filamentosa

FSH	Hormônio folículo-estimulante
g-actina	Monômeros de actina
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GSK3 $\beta$	Glicogênio sintase quinase-3 $\beta$
HA	Hormônio androgênico
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HMGR	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HPG	Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
HSL	Lipase sensível a hormônios
HSP	Proteínas de choque térmico
LBD	Domínio C-terminal de ligação ao ligante
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de LDL
LH	Hormônio luteinizante
LIMK	Quinase de domínio LIM
LTD	Depressão de longo prazo
LTP	Potenciação de longo prazo
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MeA	Amígdala medial
MPOA	Área pré-óptica medial
NEP	Neprilisina
NES	Sinais de exportação nuclear
NGF	Fator de crescimento nervoso
NKCC1	Cotransportador de sódio, potássio e cloreto tipo 1
NLS	Sinal de localização nuclear
NMDAR	Receptor N-metil-D-aspartato
NTD	Domínio N-terminal
PI3K	Fosfoinositídeo 3-quinase

PKA	Proteína quinase A
PKC	Proteína quinase C
PSD	Densidade pós-sináptica
RA	Receptor androgênico
SARMs	Fármacos moduladores seletivos do receptor androgênico
SDN-POA	Núcleo sexualmente dimórfico da área pré-óptica
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
SNC	Sistema nervoso central
SRB1	Receptor eliminador classe B tipo I
SRD5A	5 $\alpha$ -redutase
SREBPs	Elementos reguladores de esteróis
StAR	Proteína reguladora aguda da esteroidogênese
TTT	Testosterona
TEA	Transtorno do espectro autista
TLR4	Receptores tipo Toll 4
TrKB	Receptor de tropomiosina quinase B
TSPO	Proteína transportadora
VMH	Núcleo hipotalâmico ventromedial

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
1.1	Hormônios androgênicos .....	13
1.1.1	Biossíntese .....	14
1.1.2	Regulação da secreção androgênica e mecanismo de transporte .....	18
1.1.3	Neuroesteróides androgênicos .....	23
1.1.4	Receptor androgênico e mecanismo de ação .....	24
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
3.1	Objetivo Geral.....	31
3.2	Objetivos Específicos.....	31
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>33</b>
5.1	Distribuição neuroanatômica de receptores androgênicos.....	33
5.2	Influência androgênica no neurodesenvolvimento .....	37
5.3	Neuroplasticidade mediada por andrógenos .....	42
5.4	Impacto dos andrógenos na neuroproteção .....	46
5.4.1	Modulação do estresse oxidativo .....	47
5.4.2	Viabilidade neuronal .....	48
5.4.3	Modulação da neuroinflamação .....	49
5.4.4	Alterações moleculares da doença de Alzheimer .....	50
5.5	Ação androgênica no comportamento e cognição .....	53
5.6	Neurofarmacologia e perspectivas .....	55
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>59</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Hormônios androgênicos

Os hormônios androgênicos (HAs), como a testosterona (TTT) e a di-hidrotestosterona (DHT), representam uma classe fundamental de esteroides que exercem funções fisiológicas vitais tanto no organismo masculino quanto no feminino. Essas substâncias atuam como reguladores do dimorfismo sexual, sendo responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais primárias masculinas (estruturas reprodutivas como testículos, pênis e próstata) que se formam durante o período fetal (Ipulan-Colet, 2022).

Durante a puberdade masculina, os HAs promovem o aparecimento das características sexuais secundárias, incluindo o crescimento de pelos faciais e corporais, o aumento da massa muscular, o engrossamento da voz e outras modificações corporais típicas da maturação sexual (Richmond; Rogol, 2007). Sua atividade na espermatogênese também é documentada na literatura, mediante a participação da TTT na remodelação da barreira hemato-testicular, divisão meiótica, ligação entre células de Sertoli e espermátides, e liberação dos espermatozoides maduros (Smith; Walker, 2014).

Desempenham, também, papel significativo na manutenção da massa óssea, interferindo no equilíbrio entre formação e reabsorção por osteoblastos e osteoclastos (Almeida *et al.*, 2017) e no comportamento (Hines; Constantinescu; Spencer, 2015). Desse modo, regulam importantes funções cerebrais, incluindo comportamento sexual, humor e processos de envelhecimento. Estudos destacam ainda seu papel neuroprotetor e na modulação da memória, como demonstrado pelos efeitos da DHEA na plasticidade neuronal e cognição (Genazzani *et al.*, 2007).

Os HAs podem ser produzidos tanto no córtex adrenal quanto nos testículos e ovários, apresentando diferenças em sua potência e mecanismos de ação. As glândulas adrenais são responsáveis pela liberação de deidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS) e androstenediona (AD), compostos que exibem menor atividade androgênica intrínseca e atuam, principalmente, como precursores para a produção periférica de hormônios mais potentes. Em contrapartida, os testículos produzem principalmente TTT e sua forma ativa que não pode ser convertida em estrogênio, a DHT, que apresenta efeitos androgênicos mais expressivos do que a TTT devido à sua elevada afinidade e capacidade de ativação direta dos receptores androgênicos (RAs), além de um taxa de

dissociação do receptor mais lenta do que a TTT (Davison; Bell, 2006; Gardner; Greenspan; Shoback, 2011, p. 289).

Os processos que regulam a atividade dos HAs, incluindo sua biossíntese, mecanismos de transporte e de ação, serão introduzidos e explicados nas seções subseqüentes desta revisão.

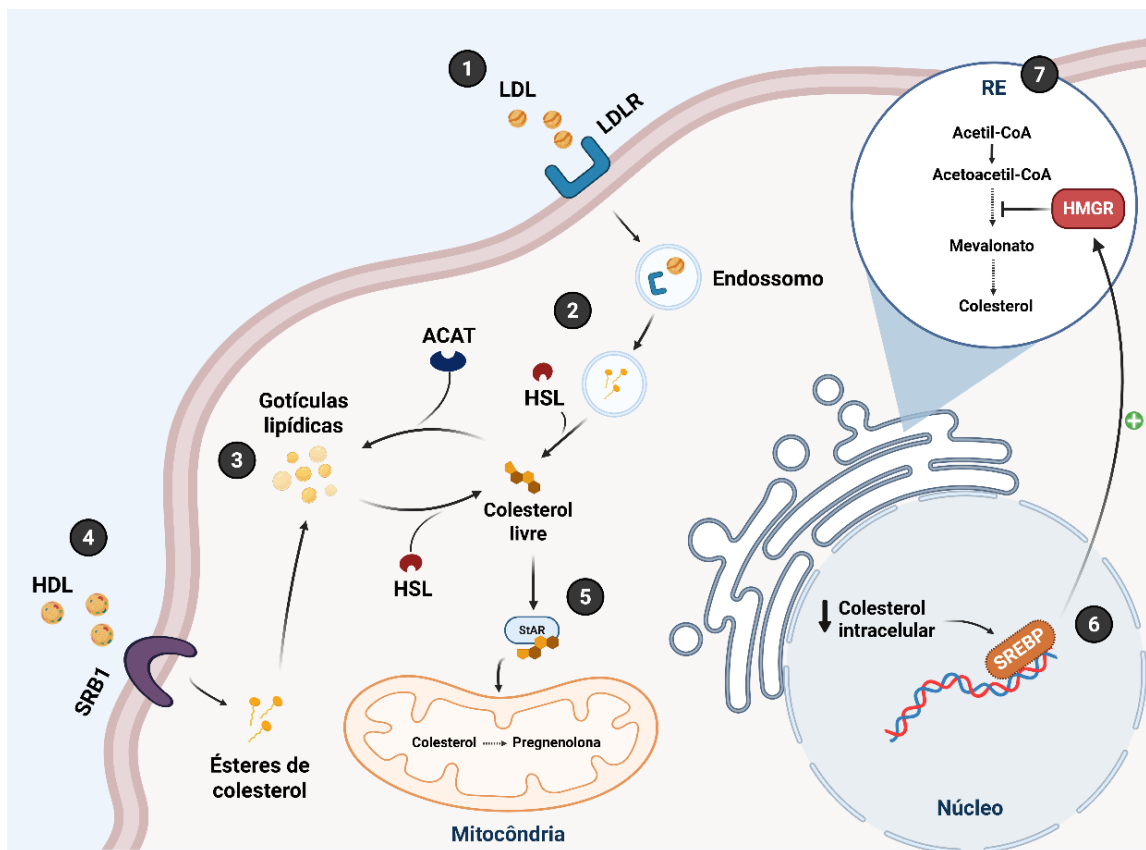
### 1.1.1 Biossíntese

A biossíntese de HAs ocorre principalmente, mas não exclusivamente, no córtex adrenal (zona reticulada), nas células maduras de Leydig dos testículos e nas células teca dos ovários. Para que ocorra a produção desses hormônios é indispensável a captação de colesterol, sendo a maior parte proveniente, em humanos, das lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade (LDL) presentes nos alimentos consumidos (Alemany, 2022; Choi *et al.*, 2021; Handelsman, 2020; Miller, 2009).

As duas principais formas de incorporação do colesterol para síntese de andrógenos são a síntese *de novo* (utiliza acetil-CoA como substrato inicial) e o transporte mediado por receptores de membrana de lipoproteínas (Gao *et al.*, 2018). A primeira via requer a ação da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMGR ou HMG-CoA redutase), localizada no retículo endoplasmático. Sua atividade depende da ativação das proteínas de ligação a elementos reguladores de esteróis (SREBPs), fatores de transcrição que regulam positivamente os genes envolvidos na captação de colesterol via receptor de lipoproteína plasmática de baixa densidade (LDLR) e na síntese de colesterol ativando a HMGR. Além disso, a atividade da HMGR é modulada pelos níveis intracelulares de colesterol, sendo inibida em altas concentrações (DeAngelis; Roy-O'Reilly; Rodriguez, 2014). A segunda, ocorre por meio da interação da lipoproteína de alta densidade (HDL) (via menos expressiva em humanos) ou LDL com receptores, como o receptor eliminador classe B tipo I (SRB1) ou LDLR, respectivamente. O colesterol, após absorvido, pode ser armazenado na membrana plasmática, no citoplasma como gotículas lipídicas após esterificação pela acil-CoA aciltransferase (ACAT) ou ainda ser convertido em sua forma livre ou não esterificada pela lipase sensível a hormônios (HSL) para produção de pregnenolona (percursora de HA) na mitocôndria (DeAngelis; Roy-O'Reilly; Rodriguez, 2014; Encyclopedia of Reproduction, 2018, p. 215; Miller, 2009).

Para que o processo do transporte de colesterol livre para a mitocôndria e síntese de pregnenolona se inicie, é necessário o estímulo de hormônios trópicos em células esteroideogênicas. Os mensageiros químicos liberados pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal/adrenal (HPG /HPA) responsáveis pelo início desse processo são o hormônio

luteinizante (LH) para síntese dos HAs nas células de Leydig dos testículos e células tecais intersticiais ovarianas e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na glândula adrenal (Li *et al.*, 2017). Após a sinalização dessas células, ocorre a liberação de AMP cíclico (cAMP), que induz a formação de um complexo proteico transducedor (complexo envolvido na conversão de um substrato em outro após sinalização hormonal). Esse complexo é formado pela proteína reguladora aguda da esteroidogênese (StAR) e proteínas adaptadoras (ambas citosólicas) e proteínas presentes na membrana externa da mitocôndria como proteína transportadora (TSPO) e canal ânion voltagem-dependente, que possuem a função de translocar o colesterol para a matriz mitocondrial interna (Galano; Venugopal; Papadopoulos, 2022) (**Figura 1**). Estudos anteriores demonstraram que a expressão desse complexo proteico presente na glândula odorífera dos roedores da espécie *Ondatra zibethicus* varia sazonalmente de acordo com os ciclos reprodutivos, o que se correlaciona positivamente com elevadas concentrações de hormônio folículo-estimulante (FSH) e colesterol, além de maior atividade esteroidogênica (Xie *et al.*, 2023).



**Figura 1. Vias de captação de colesterol para síntese de hormônios esteroides.** (1) Ativação do receptor LDLR pela lipoproteína LDL e endocitose da partícula com o seu receptor; (2) Ésteres de colesterol provenientes da endocitose são metabolizados pela enzima HSL em colesterol livre não esterificado; (3) Colesterol livre pode ser esterificado novamente e armazenado em gotículas lipídicas no citoplasma por ação da enzima ACAT; (4) Ativação do receptor SRB1 por lipoproteínas HDL e absorção direta de ésteres de colesterol para o citoplasma,

que podem ser armazenados em gotículas lipídicas; (5) Ligação da proteína StAR e transporte do colesterol livre para a matriz mitocondrial interna para produção de pregnenolona; (6) A redução do colesterol intracelular estimula a via de síntese *de novo* mediante ativação do fator de transcrição SREBP; (7) SREBP regula positivamente a ativação da enzima HMGR para síntese de colesterol a partir de acetil-CoA no RE. **(Ilustração criada com Biorender)**

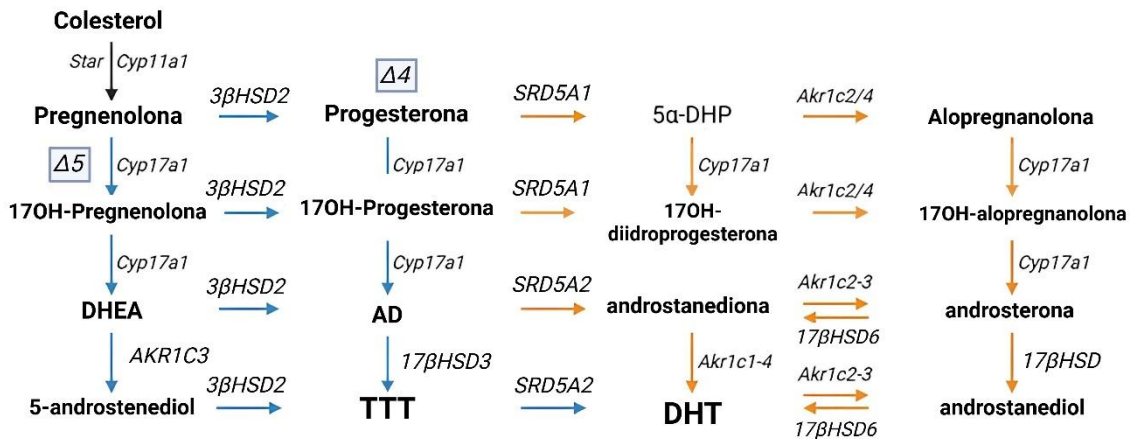
A conversão de colesterol em pregnenolona na membrana interna da mitocôndria depende da enzima Citocromo P450<sub>scc</sub> (CYP11A1) e envolve a clivagem da cadeia lateral desse esterol. Durante essas reações, a transferência de elétrons até a CYP11A1 (processo necessário para formação da pregnenolona) é feita pelas proteínas adrenodoxina-redutase e adrenodoxina a partir da oxidação do NADPH (Karpov *et al.*, 2024).

Na glândula adrenal, a biossíntese dos HAs a partir da pregnenolona formada na matriz mitocondrial depende de um grupo específico de enzimas. Essas vias são interconectadas pela 17 $\alpha$ -hidroxilase/C17-20-liase (CYP17A1), que direciona o metabolismo para as vias  $\Delta$ 5 ou  $\Delta$ 4 (Rohayem *et al.*, 2021).

A zona reticulada da adrenal apresenta uma configuração enzimática específica que direciona a produção de andrógenos. Nessa região, observa-se baixa expressão da 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase 2 (3 $\beta$ HSD2), que é responsável pela conversão dos esteroides  $\Delta$ 4 (progesterona e 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona) a partir de pregnenolona e 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona, respectivamente, além da formação de AD a partir de DHEA. Em contraposição, há uma elevada expressão do citocromo b5 e da sulfotransferase 2A1, que promove a sulfatação do DHEA em DHEAS. Esse perfil enzimático favorece a via  $\Delta$ 5, conduzindo à síntese de esteroides C19 (DHEA, DHEAS, AD em menor quantidade e esteroides C19 11-oxigenados) a partir da 17-hidroxipregnenolona, conforme demonstrado em estudos sobre a maturação da zona reticulada. (Liimatta *et al.*, 2024; Melau *et al.*, 2018).

O CYP17A1 exerce duas funções essenciais na síntese de andrógenos: a 17 $\alpha$ -hidroxilação da pregnenolona ( $\Delta$ 5) ou progesterona ( $\Delta$ 4), formando 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolona e 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, respectivamente. Além disso, possui atividade de 17,20-liase, que processa esses produtos hidroxilados em DHEA e AD (**Figura 2**). O citocromo b5, por sua vez, atua como componente acessório da CYP17A1, potencializando sua atividade de 17,20-liase, conforme demonstrado em estudos experimentais com modelos recombinantes humanos e de camundongos. A maior eficiência na presença de b5 estaria relacionada com um melhor aproveitamento da energia proveniente do NADPH na formação dos produtos hormonais AD e DHEA (Lee *et al.*, 2023; Peng *et al.*, 2016).

## Vias canônicas e alternativas de biossíntese dos HAs



**Figura 2. Vias de síntese dos HAs.** A figura mostra a metabolização do colesterol em pregnenolona pela CYP11A1 e o início da síntese dos andrógenos pelas vias  $\Delta 5$  (conversão de pregnenolona em  $17\alpha$ -hidroxipregnenolona pela CYP17A1) ou vias  $\Delta 4$  (conversão de pregnenolona e  $17\alpha$ -hidroxipregnenolona em progesterona e  $17\alpha$ -hidroxiprogesteroa pela  $3\beta$ HSD2). A formação de DHT pela via canônica (setas azuladas) depende da conversão de TTT, pelas vias  $\Delta 4$  ou  $\Delta 5$ . As vias alternativas para a formação de DHT (setas laranjas) utilizam intermediários da via  $\Delta 4$  e dependem da enzima SRD5A. (Adaptado de Lawrence *et al.*, 2024).

Esteroides C19 11-oxigenados são compostos com 19 átomos de carbono que apresentam um grupo oxigênio na posição C<sub>11</sub>. Dentre esses, destaca-se a  $11\beta$ -hidroxiandrostanediona, abundante no sangue de origem adrenal, formado pela  $11\beta$ -hidroxilação da AD pela enzima citocromo P450  $11\beta$ -hidroxilase. A partir da  $11\beta$ -hidroxiandrostanediona, derivam outros 11-oxigenados como 11-cetoandrostanediona,  $11\beta$ -hidroxitestosterona e 11-cetotestosterona (O'Reilly *et al.*, 2017).

A 11-cetotestosterona demonstra alta afinidade pelo receptor de androgênios (RA) humano NR3C4. Esses esteroides C19 11-oxigenados são produzidos nas adrenais de ambos os sexos, conforme evidenciado em estudos com indivíduos portadores de deficiência de 21-hidroxilase, podendo servir como marcadores para esta condição e para a síndrome do ovário policístico, que é um distúrbio endócrino comumente presente em mulheres e é caracterizado por produção excessiva de HAs (O'Reilly *et al.*, 2017; Turcu *et al.*, 2016).

Nos testículos, a síntese de maior relevância é de TTT e o LH desempenha um papel chave nas células de Leydig para início da esteroidogênese. Na via usual, a enzima responsável pela conversão de TTT a partir de AD é a  $17\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 ( $17\beta$ -HSD3) e, no tecido alvo, esse produto hormonal pode agir diretamente nos RAs ou ser convertido em DHT, um andrógeno mais potente e que interage mais fortemente com o

receptor, por ação da  $5\alpha$ -redutase (SRD5A) (Lawrence *et al.*, 2022, 2024). Vias alternativas também permitem a produção da DHT sem necessidade prévia de T ao utilizar precursores de esteroides da via canônica (progesterona,  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona e AD). Esse mecanismo, em camundongos, é ativado como uma forma de compensação para produção de andrógenos na ausência da enzima  $17\beta$ HSD3, diferindo dos humanos, nos quais essa deficiência pode resultar em distúrbios do desenvolvimento sexual (46, XY) (Inacio *et al.*, 2011; Lawrence *et al.*, 2024).

Nos ovários, a produção de esteroides androgênicos ocorre nas células da teca-intersticiais, que expressam exclusivamente a enzima CYP17A1. Por outro lado, esse mecanismo é regulado por uma interação parácrina com células da granulosa, sendo essas últimas estimuladas pelo FSH para aumentarem a resposta das células tecais/intersticiais ao LH e conseqüentemente, potencializar a síntese dos HAs (Smyth *et al.*, 1993). Além das enzimas envolvidas na biossíntese, como CYP17A1 e  $3\beta$ HSD2, a  $17\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 5 (AKR1C3) também desempenha papel importante na conversão de AD em TTT nos ovários. Na adrenal, essa enzima pode ainda converter DHEA em 5-androstenediol, que posteriormente pode ser convertido em TTT pela  $3\beta$ HSD2 (Comim *et al.*, 2013; Schiffer; Arlt; Storbeck, 2018).

### 1.1.2 Regulação da secreção androgênica e mecanismo de transporte

A zona reticulada do córtex da adrenal é o principal local de síntese e secreção de DHEA, DHEAS e AD (Rainey; Nakamura, 2008). Especialmente, DHEA e DHEAS são secretadas em maior quantidade em comparação com AD. No entanto, periféricamente, AD pode ser convertida em TTT com menor esforço, o que a torna mais relevante nos efeitos androgênicos (Abraham, 1974; Papadopoulou-Marketou; Kassi; Chrousos, 2000).

Diferente das gônadas, o estímulo inicial de ACTH é indispensável para que ocorra a síntese de HAs na zona reticulada (Al-Khanaty *et al.*, 2025). Esse estímulo é controlado pelo eixo HPA, que está sujeito a uma regulação de feedback negativo por hormônios produzidos por ele.

A liberação de ACTH é dependente da ação do fator liberador de corticotrofina (CRF). O CRF é liberado por neurônios no núcleo paraventricular do hipotálamo em resposta a estímulos como o estresse físico, emocional ou metabólico. Esse fator atua em células corticotróficas na hipófise anterior e estimula a secreção de ACTH, que por sua vez será transportado sistemicamente pela corrente sanguínea e ao alcançar o córtex da adrenal inicia a produção de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona na maioria dos roedores) e

HAs (Al-Khanaty *et al.*, 2025; Genazzani *et al.*, 2001; Handa; Weiser, 2014). Na hipófise anterior, CRF medeia sua atividade ativando o receptor tipo 1 do fator liberador de corticotrofina (CRFR1), enquanto o ACTH atua ativando o receptor de melanocortina 2 na adrenal (Fischer *et al.*, 2021).

Alternativamente, a vasopressina e a ocitocina também podem modular e até mesmo induzir a secreção de ACTH de forma independente de CRF. O ritmo circadiano também é indispensável para a regulação do eixo HPA e os níveis de glicocorticoides e ACTH (em menor grau) sofrem ondulações de acordo com o período do dia (Handa; Weiser, 2014).

Outro mecanismo importante para a regulação do eixo HPA é o feedback negativo exercido pelo cortisol. O cortisol é o principal hormônio envolvido na efeito inibitório exercido na hipófise e no hipotálamo. Quando em elevadas concentrações, suprime a liberação de CRF e ACTH (Mbiydzennyuy; Qulu, 2024). Em uma condição conhecida como hiperplasia adrenal congênita, a deficiência de 21-hidroxilase interrompe a produção de cortisol e compromete o mecanismo de feedback. Consequentemente, níveis excessivamente elevados de ACTH e HAs são observados nos indivíduos acometidos (Newfield *et al.*, 2023).

Outros estudos também evidenciam que HAs podem exercer papel no mecanismo de feedback do eixo HPA. A castração de ratos machos, o que reduz os níveis de HA e a inibição no eixo, resultou em um aumento significativo de ACTH e corticosterona após indução de estresse. O tratamento com TTT ou DHT reverteu esse efeito com um mecanismo dependente de RA (Handa *et al.*, 1994). Rybka e colaboradores (2023) encontraram baixos níveis de coexpressão de CRF/AR em neurônios secretores de CRF no núcleo paraventricular do hipotálamo. Isso sugere que a atuação de HAs nesse mecanismo pode ser indireta e depender da ativação de CRFR1 em outros neurônios adjacentes não secretores de CRF (costumam ser os alvos pós-sinápticos do CRF), os quais mostram alta coexpressão com RA e podem regular a atividade de neurônio CRF (Rybka *et al.*, 2023).

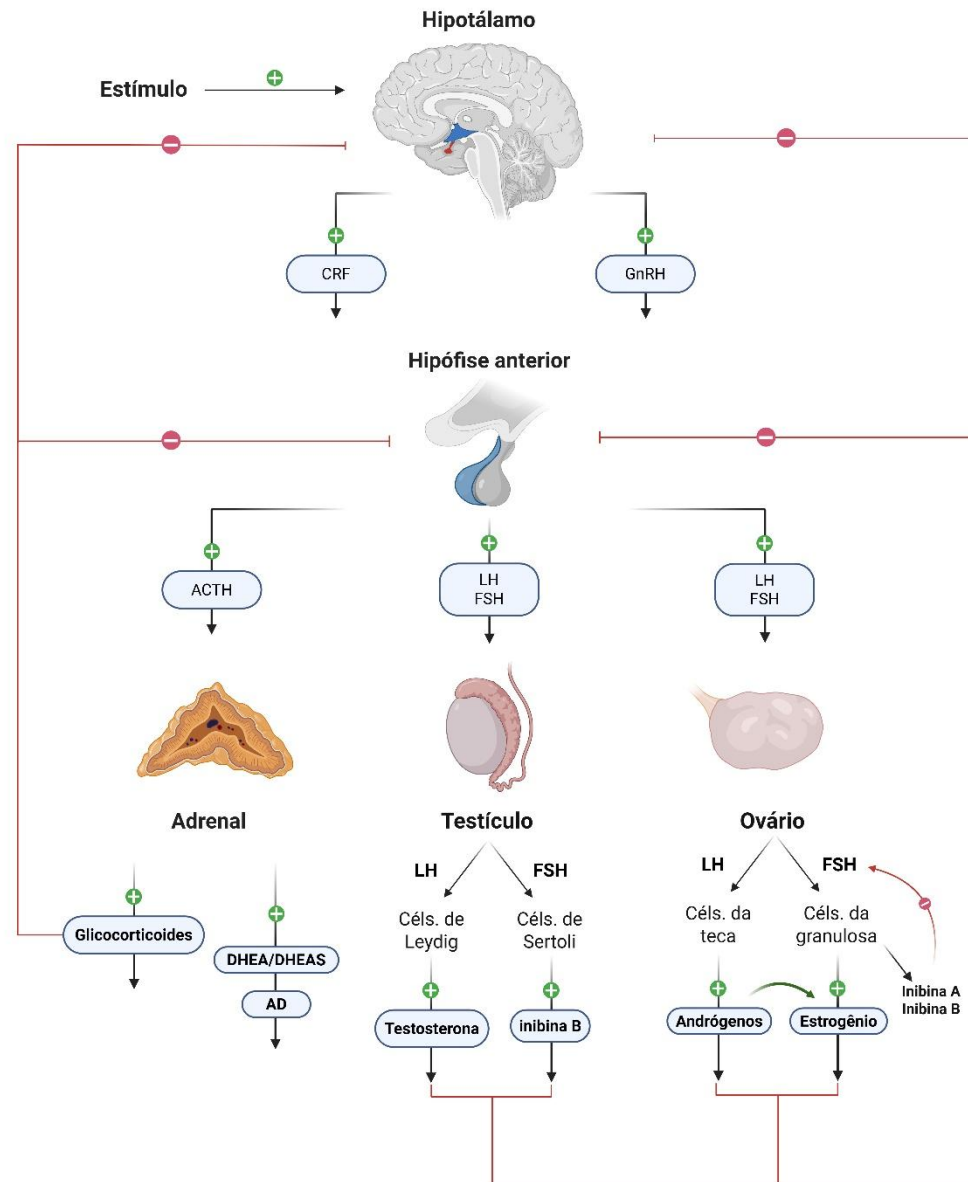
Outro sistema neuroendócrino indispensável para a regulação da produção e secreção de HAs é o eixo HPG. Esse eixo é responsável pelo controle da função reprodutiva e produção de hormônios sexuais. É composto pelo hipotálamo, hipófise anterior e gônadas (testículos em homens e ovários em mulheres), que produzem TTT, estrogênio e progesterona (Mbiydzennyuy; Qulu, 2024). Neurônios hipotalâmicos neurosecretores que produzem o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) iniciam o processo com a liberação desse mediador, o qual irá se ligar ao receptor de membrana na hipófise e estimular a biossíntese das gonadotrofinas LH e FSH. No sexo masculino, LH estimula as células de Leydig dos testículos para a produção de TTT, enquanto o FSH atua na espermatogênese nas células de Sertoli (Kaprara; Huhtaniemi, 2018;

Mbiydzennyuy; Qulu, 2024). A secreção de GnRH ocorre de forma pulsátil ou em surto (apenas em fêmeas), o que é essencial para a síntese de gonadotrofinas de forma controlada, a fim de evitar a dessensibilização do receptor por estímulo contínuo (Kaprrara; Huhtaniemi, 2018).

No sexo feminino, o FSH estimula o desenvolvimento e a maturação dos folículos ovarianos e síntese de estrogênio, enquanto o estímulo do LH pode favorecer a ovulação, a produção de progesterona e de HAs. Nas células da teca, o LH estimula a conversão de colesterol em pregnenolona, que é o passo limitante da síntese. A via esteroidogênica no ovário favorece especificamente a via  $\Delta 5$ , com a conversão de colesterol em pregnenolona, que é então convertida em DHEA e posteriormente, em AD. Ainda, a AD pode ser metabolizada em TTT. Os HAs AD e TTT são sintetizados nas células da teca e difundidos para as células da granulosa para conversão em estrogênio com estímulo do FSH. Esses hormônios produzidos localmente são essenciais para o desenvolvimento e a manutenção folicular. (Iin Fadhilah Utami; Fachrul, 2023; Walters; Handelsman, 2018).

O feedback negativo no eixo HPG é regulado pelos níveis de hormônios esteroides secretados pelas gônadas. No sexo feminino, o estradiol, após atingir concentrações específicas, inibe a secreção pulsátil de GnRH no hipotálamo, além de reduzir a capacidade de reposta a esse mediador na hipófise. A inibina A e B, produzidas nas células da granulosa, está mais envolvida na inibição seletiva de FSH (Peper *et al.*, 2010). No sexo masculino, altos níveis de TTT e a inibina B, produzida nas células de Sertoli, modulam a atividade hipotalâmica e hipofisária (Yilmaz; Yasin; Yildiz, 2024) (**Figura 3**).

## Eixos HPA/HPG



**Figura 3. Controle da secreção de HAs pelos eixos HPA e HPG.** O estímulo inicial para secreção de HAs parte do hipotálamo, com a liberação de CRF (estímulo do eixo HPA) e GnRH (estímulo do eixo HPG). Esses mediadores agem na hipófise anterior e estimulam a liberação de ACTH, LH e FSH. O ACTH regula positivamente o córtex da adrenal para a secreção de glicocorticoides e andrógenos como DHEA, DHEAS e AD. Os glicocorticoides realizam *feedback* negativo no hipotálamo e na hipófise, o que reduz a liberação de CRF, ACTH e consequentemente, o incentivo para a produção de HAs na zona reticulada da adrenal. O LH e o FSH agem nos testículos e nos ovários para a secreção de HAs e estrogênios. Nos testículos, o LH estimula as células de Leydig a liberarem TTT e o FSH permite que as células de Sertoli secretem inibina B. Tanto a TTT quanto a inibina B inibem o hipotálamo e a hipófise. Nos ovários, após estímulo de LH, as células da teca produzem HAs, os quais podem ser convertidos em estrogênios nas células da granulosa após sinalização do FSH. O feedback negativo é realizado por HAs (em menor quantidade) e por estrogênios como o estradiol. No sexo feminino, a inibina A e B inibem apenas o estímulo do FSH. (Ilustração criada com Biorender)

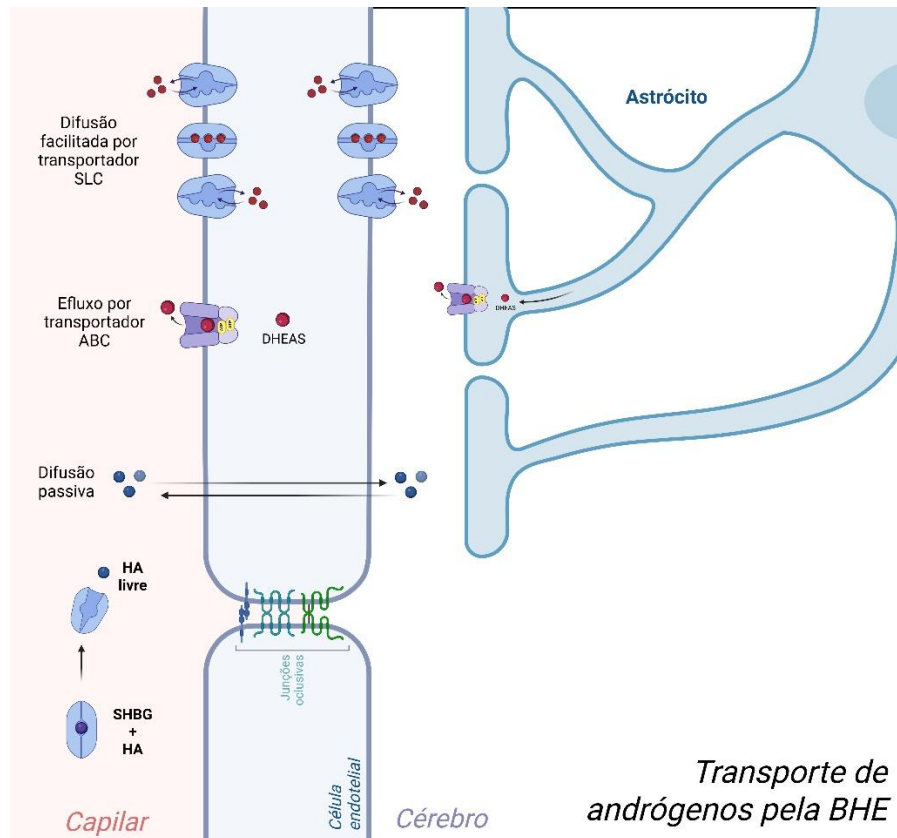
Quando secretados, seja pelas gônadas ou pela adrenal, o transporte de andrógenos ativos no plasma depende de proteínas plasmáticas. As proteínas envolvidas nesse transporte são a albumina, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e globulina ligadora de corticosteroides, sendo que a SHBG possui maior afinidade e especificidade para andrógenos (Hammond, 2016).

Em adultos, HAs associados a SHBG são a maioria (45 a 55%), quando comparados com sua porção livre (1 a 3%). Uma parte ainda se liga frouxamente à albumina (Laurent *et al.*, 2016a, 2016b). Segundo a hipótese do hormônio livre, apenas a fração de HA livre (não ligada às globulinas transportadoras) consegue se difundir pela membrana plasmática e exercer seu papel biológico ativando os RAs (Hammond, 2016; Mendel, 1989). Isso explicaria o papel da SHBG no controle da atividade androgênica no organismo, ao regular a disponibilidade de HA bioativo no sangue. Em contraposição a esse modelo hipotético, outros estudos mostram uma capacidade de endocitose de TTT associada à SHBG por meio do receptor endocítico megalina, em linhagem de células prostáticas (Garcia *et al.*, 2023). Esse achado proporciona uma evidência conflitante com a ideia de que apenas HAs não associados a globulinas podem exercer sua função androgênica.

A SHBG é formada por duas cadeias polipeptídicas semelhantes que formam um dímero. Dentro desse dímero, existem dois locais de ligação a HAs, os quais diferem em afinidade ao andrógeno. Isso permite uma interação alostérica, em que a associação de HA no primeiro sítio de ligação modula a conformação da SHBG e modifica as propriedades de ligação em outro sítio. Adicionalmente, foi relatado que a TTT pode se ligar à albumina sérica com afinidade reduzida e se dissociar rapidamente, transicionando para TTT livre nas redes de capilares sanguíneos de vários tecidos, como o cérebro e o fígado (Goldman *et al.*, 2017).

Os HAs, por serem compostos derivados do colesterol e lipofílicos, quando livres ou fracamente ligados a globulinas e não conjugados podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) por difusão passiva sem grandes dificuldades. A travessia ocorre por difusão transmembrana e esse transporte pode ser bidirecional (do sangue para o cérebro ou vice-versa). Além disso, a glicoproteína-p, uma proteína transportadora transmembrana, pode realizar o efluxo de alguns compostos, como TTT e progesterona (Banks, 2012; Hampl; Bičíková; Sosvorová, 2015). HAs sulfatados, como DHEAS, possuem uma porção de sulfato hidrofílica e não podem realizar a difusão passiva, portanto, dependem de proteínas transportadoras seletivas, como transportadores do tipo ABC para efluxo para fora do sistema nervoso central (SNC) dependente da hidrólise de ATP e transportadores SLC para captação desse compostos

por difusão facilitada, com base em um gradiente eletroquímico pré-existente (Grube; Hagen; Jedlitschky, 2018) (**Figura 4**).



**Figura 4. Mecanismo de transporte de HAs pela BHE.** HAs são transportados na corrente sanguínea associados a proteínas como SHBG. Nos tecidos alvo, como o tecido nervoso, são liberados dos transportadores e podem atravessar a BHE de diferentes formas. Compostos lipofílicos e não sulfatados podem realizar a difusão passiva bidirecional pela BHE, sem a necessidade de transportadores na membrana endotelial. Compostos conjugados como DHEAS, que possuem características hidrossolúveis, utilizam transportadores como os ABCs, que são dependentes da hidrólise de ATP para efluxo dos hormônios e transportadores SLC, que realizam difusão facilitada bidirecional (responsáveis pela captação de DHEAS para o SNC) dependendo do gradiente eletroquímico dos compartimentos. (**Ilustração criada com Biorender**)

### 1.1.3 Neuroesteróides androgênicos

Os neuroesteroides androgênicos são HAs produzidos *de novo* dentro do SNC ou em tecidos nervosos periféricos a partir do colesterol ou precursores esteroides circulantes. Os estudos primordiais de Baulieu e Robel (1990; 1994) propuseram que o cérebro de ratos era capaz de sintetizar DHEA, pregnenolona e seus conjugados sulfatados e de ácidos graxos de forma independente das glândulas endócrinas periféricas. Ainda, foi observado que a concentração desses hormônios no cérebro era mais elevada em comparação com os níveis plasmáticos.

Astrócitos, oligodendrócitos e neurônios expressam a enzima CYP11A1, portanto são capazes de formar pregnenolona e iniciar a esteroidogênese. Além disso, apresentam 3 $\beta$ HSD, que converte DHEA em AD e a partir de pregnenolona forma progesterona, a qual pode ser convertida em AD pela CYP17A1, principalmente em astrócitos. A CYP17A1, também é responsável pela formação de DHEA a partir de pregnenolona e está presente apenas em astrócitos e neurônios. Já a 17 $\beta$ HSD pode ser encontrada apenas em astrócitos, logo, esse tipo celular é o único capaz de sintetizar TTT a partir de AD (Zwain; Yen, 1999). Além disso, a TTT ainda pode ser convertida (aromatizada) de forma irreversível em estradiol por ação da enzima aromatase citocromo P450, que está presente em astrócitos e neurônios (Brann *et al.*, 2022; Zwain; Yen, 1999). Nesse tecido, essa conversão local se correlaciona com a regulação do comportamento sexual em camundongos machos, diferenciação sexual do cérebro no período perinatal e manutenção da função cognitiva (Brann *et al.*, 2022; Brooks *et al.*, 2020).

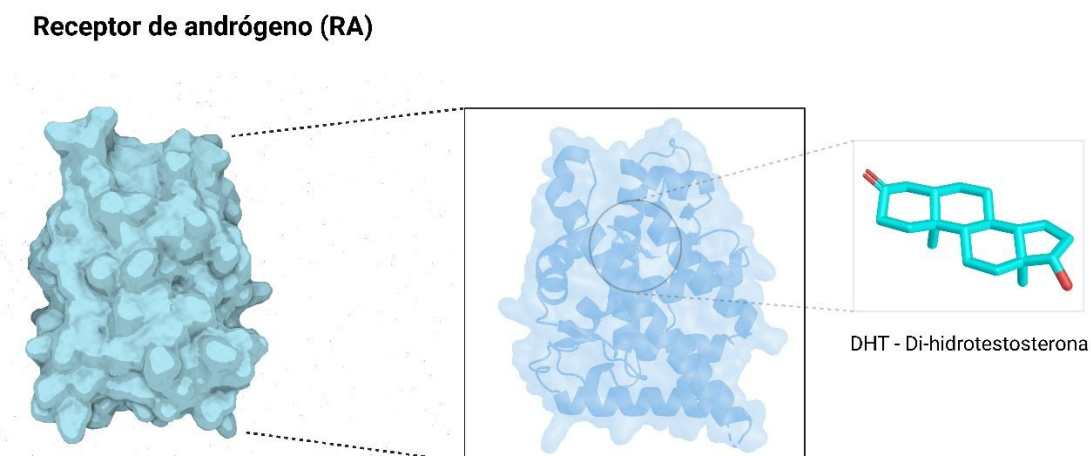
Assim como nas glândulas periféricas, a esteroidogênese no SNC ocorre de forma semelhante ao que já foi abordado neste trabalho (**ver tópico de biossíntese**). O estímulo inicial para a captação de colesterol e seu transporte para a mitocôndria, por ação da StAR, diferente da adrenal e das gônadas que dependem de hormônios, é suposto ocorrer por aumento nos níveis de cAMP e consequente elevação na expressão do mRNA da StAR e ativação da proteína quinase A (PKA). A PKA estaria envolvida na ativação por fosforilação da StAR e da TSPO, que realizam o transporte de colesterol para a matriz mitocondrial interna, onde ocorre a formação de pregnenolona (Dattilo *et al.*, 2021; Lloyd-Evans; Waller-Evans, 2020).

Outros achados, mostram que a síntese de neuroesteroides no hipocampo de ratos pode ser estimulada pela ativação de receptores NMDA e pelo influxo de Ca<sup>2+</sup>. Esse mecanismo resulta na modificação da StAR para sua forma processada de 30 kDa, aumentando o transporte de colesterol e induzido a produção de pregnenolona e sulfato de pregnenolona nessa região cerebral. O sulfato de pregnenolona possui a capacidade de potencializar a atividade de NMDA no influxo de Ca<sup>2+</sup>, o que aumenta a excitabilidade neuronal e alimenta o estímulo de neuroesteroidogênese por feedback positivo (Kimoto *et al.*, 2001).

#### 1.1.4 Receptor androgênico e mecanismo de ação

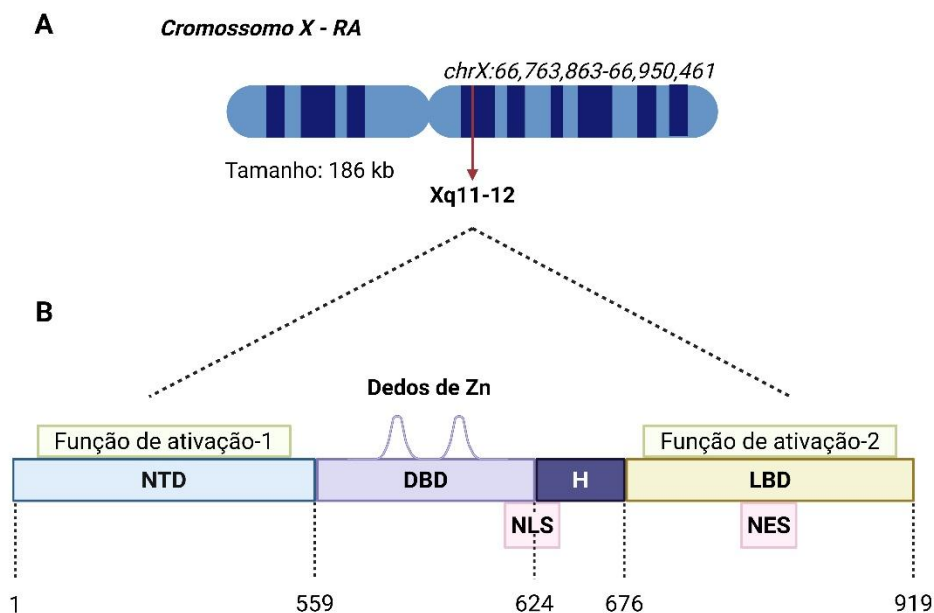
O RA (NR3C4, subfamília de receptores nucleares 3, grupo C, gene 4) é uma estrutura codificada pelo gene RA presente no braço longo do cromossomo X (Xq11-12), que funciona como um fator de transcrição dependente de ligante (Germann, 2002; Łysiak *et al.*, 2022) (**Figura 5**). A proteína do RA contém três domínios importantes para sua função: domínio N-

terminal (NTD) responsável pela ativação da transcrição e por interagir com coativadores, domínio de ligação ao DNA (DBD) que contém "dedos de zinco" para facilitar a ligação do receptor aos elementos de resposta a andrógenos do DNA e domínio C-terminal de ligação ao ligante (LBD), que é a região de ligação dos andrógenos ou outros ligantes. Um quarto domínio de dobradiça flexível conecta o DBD com o LBD (Davey; Grossmann, 2016; Gelmann, 2002).



**Figura 5. Ilustração da estrutura do RA com seu ligante.** Imagem ilustrativa da estrutura do RA e do local de ligação do HA (na figura a DHT). A ligação do composto no receptor modula sua conformação e o ativa. Esse receptor pode funcionar como fator de transcrição após ativado. **(Ilustração criada com Biorender e Pymol v3.1)**

Para o controle da translocação do receptor do citoplasma para o núcleo e do núcleo para o citoplasma, estão presentes estruturas que possuem sinal de localização nuclear (NLS) (ricas em aminoácidos como arginina e lisina, que são as importinas), além de sinais de exportação nuclear (NES) ativados após a saída do ligante. Adicionalmente, os domínios de função de ativação-1 (localizado dentro do NTD) e função de ativação-2 (dentro do LBD) desempenham função na ativação transcrricional por interação com coativadores e correpressores (Motwani; Krishna, 2024) **(Figura 6)**.



**Figura 6. Região cromossômica responsável por codificar o RA e seus domínios.** (A) O gene para a transcrição do RA está presente no braço longo (q) do cromossomo X, entre as bandas 11-12. Essa região apresenta exons importantes para a codificação dos domínios do RA (B), que são necessários para o funcionamento adequado do receptor. O domínio NTD está na região N-terminal da proteína e apresenta a função de ativação-1. O DBD possui os “dedos de zinco” que auxiliam na ligação do RA ao DNA durante sua ação como fator de transcrição. O NLS está localizado entre o DBD e a região de dobradiça (H). O LBD está na região C-terminal e expressa tanto a função de ativação-2, quanto o NES. **(Ilustração criada com Biorender)**

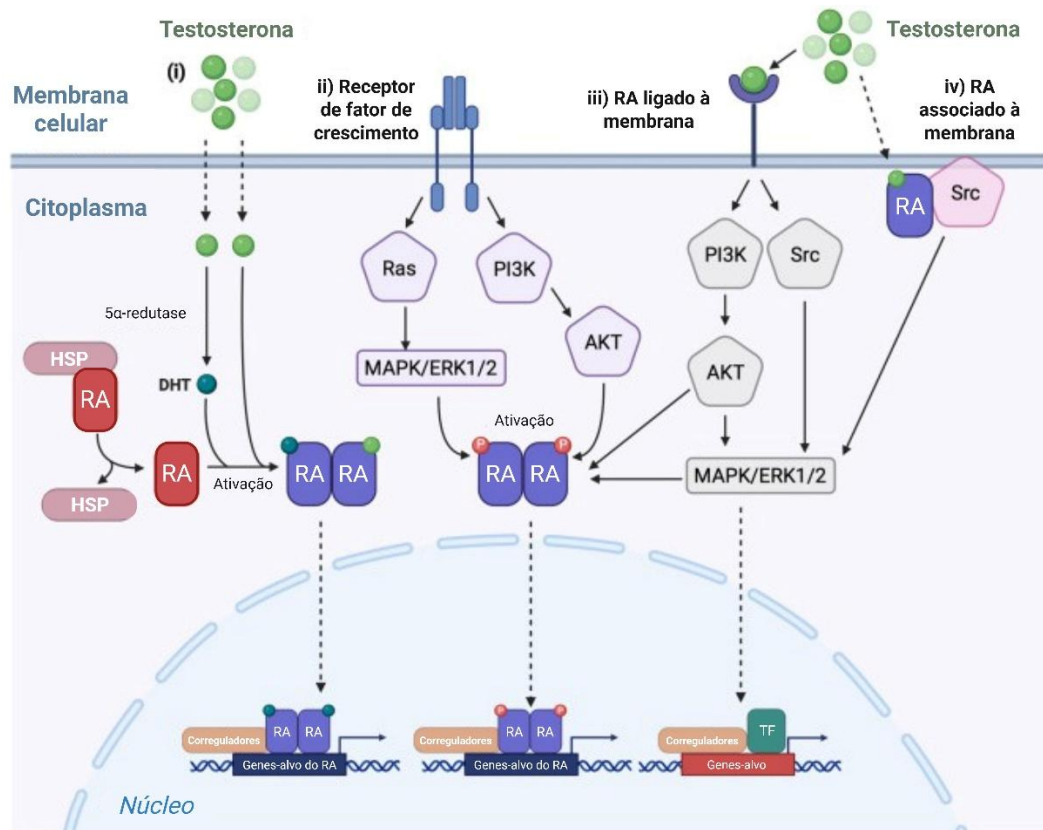
A estrutura tridimensional do LBD apresenta  $\alpha$ -hélices e folhas- $\beta$  dobradas em uma conformação específica. As hélices 3, 4, 5, 7, 11 e 12 e uma folha beta próxima à hélice 6 formam um sítio de ligação ao ligante. Quando ocorre a ligação de HA ou outro agonista nessa região, uma modificação conformacional é induzida com um reposicionamento da hélice 12, que forma uma cobertura na região de ligação e estabiliza o receptor no estado ativo. Além disso, essa mudança contribui com a formação da região superficial hidrofóbica da função de ativação-2, que irá interagir com o motivo estrutural do NTD FXXLF (interação N/C terminal) e favorece a ligação com coativadores, ativando o processo transcricional (Askew *et al.*, 2012; Obst *et al.*, 2024; Tajouri *et al.*, 2021)

Adicionalmente, o LBD forma ligações de hidrogênio com os ligantes e com outros resíduos do receptor, o que estabiliza a interação ligante-receptor e permite a ativação adequada do RA. Mutações na estrutura dessa região podem ocasionar em diminuição da afinidade do receptor com o ligante, prejudicar o mecanismo de translocação para o núcleo e a interação N/C terminal, o que corrobora com o desenvolvimento de patologias como a síndrome de insensibilidade aos andrógenos (Tajouri *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2022).

As funções exercidas por esse receptor podem depender da ativação clássica com ligação ao DNA e modulação da expressão gênica ou por vias não clássicas com a ativação de cascatas de sinalização rápidas e segundos mensageiros (Cunha *et al.*, 2021). Na primeira, quando o ligante está ausente, o RA se encontra no citoplasma ligado à chaperonas moleculares, as proteínas de choque térmico (HSP). Com a ligação do HA, as modificações conformacionais fazem com que o RA se dissocie das HSPs e exponha o NLS, que permitirá a migração do RA para o núcleo da célula (Barsky; Monks, 2025). No núcleo, o RA como um dímero faz ligação ao ARE e com o apoio de corretores (coativadores ou correpressores), inicia-se a modulação da expressão gênica (Davey; Grossmann, 2016).

O mecanismo de ativação rápido e não clássico, pode ocorrer de diferentes formas. RAs ligados ou associados à membrana também podem ser ativados e participar do mecanismo de ação rápido. Como consequência dessa ativação, pode haver aumento dos níveis de  $Ca^{2+}$  intracelular, ativação de SRC e de vias de quinases como fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT), quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Esse mecanismo pode levar à modulação gênica sem necessidade do RA como fator de transcrição (Ainslie *et al.*, 2024; Kalyanaraman *et al.*, 2025; Wartalski *et al.*, 2016).

A ativação de RA também pode ocorrer de forma independente de ligante. Receptores de fator de crescimento ligados à membrana celular podem ser ativados, o que desencadeia uma cascata de sinalização capaz de levar à fosforilação do RA no citoplasma, que será ativado e poderá deslocar para o núcleo. No núcleo, mesmo sem o ligante, o RA pode modular a transcrição de genes-alvo (Ainslie *et al.*, 2024) (**Figura 7**).



**Figura 7. Mecanismo de ação e sinalização de HAS e do RA.** i) A TTT pode realizar difusão passiva pela membrana celular e ser convertida em DHT pela SRD5A (5 $\alpha$ -redutase). Esse HA ativa o RA citoplasmático, o que o dissocia da HSP e estimula sua dimerização. A exposição do NLS permite a migração do dímero de RA ativado para o núcleo, que com o auxílio de corre reguladores irá modular a expressão de genes alvo da ação androgênica. ii) Em uma via de sinalização independente de HA, receptores de fator de crescimento, quando ativados por seus ligantes, podem desencadear uma cascata de sinalização de segundos mensageiros que ativarão através de fosforilação o RA citoplasmático. O RA migrará para o núcleo e modulará a expressão gênica. iii) RAs acoplados à membrana podem ser ativados por HAS e iniciar uma cascata de sinalização intracelular mediada por quinases. Como resultado, fatores de transcrição (TF) podem ser ativados e irão estimular a transcrição de genes-alvo. iv) RAs também podem estar associados indiretamente à membrana celular e podem ser ativados. Essa ativação resulta na ativação da cascata de sinalização intracelular que leva à modulação da expressão gênica. (Adaptado de Ainslie *et al.*, 2024).

## 2 JUSTIFICATIVA

Os HAs exercem controle fisiológico sobre diversas vias metabólicas no organismo, sendo fundamentais para a manutenção da homeostase em diferentes sistemas (Ipulan-Colet, 2022). Evidências crescentes demonstram que esses esteroides também desempenham um papel relevante na regulação de processos no SNC, incluindo a modulação da cognição, da neuroplasticidade e de mecanismos neuroprotetores. A redução dos níveis de HAs observada durante o envelhecimento ou em modelos animais submetidos à orquiectomia tem sido associada à piora do desempenho cognitivo e ao agravamento de manifestações relacionadas à doença de Alzheimer (Cao *et al.*, 2024; CARCAILLON *et al.*, 2014; OKUN *et al.*, 2004).

Entretanto, grande parte da literatura científica ainda está concentrada nos efeitos neuroprotetores dos estrogênios, o que contribui para uma lacuna no entendimento sobre as ações dos andrógenos no SNC. Em especial, os mecanismos moleculares subjacentes às suas ações neurofisiológicas e neuroprotetoras permanecem pouco elucidados. Diante disso, torna-se essencial o aprofundamento das investigações sobre os efeitos centrais dos HAs, por meio de estudos que esclareçam seus mecanismos de ação, identifiquem possíveis alvos terapêuticos e subsidiem o desenvolvimento de intervenções farmacológicas mais eficazes e específicas para a promoção da saúde cerebral.

Paralelamente ao interesse biomédico, o uso indiscriminado de HAs tem sido amplamente observado em contextos não terapêuticos, como na prática esportiva e em procedimentos estéticos. A administração exógena de andrógenos, como a T e seus derivados sintéticos, visa o aumento da massa muscular, da força física e da performance atlética, configurando um problema de saúde pública diante dos potenciais efeitos adversos, incluindo distúrbios psiquiátricos, disfunção hepática, alterações cardiovasculares e supressão do eixo hipotálamo, hipófise–gonadal (Castilho *et al.*, 2021). Além disso, há relatos de efeitos deletérios sobre o comportamento e a cognição, sobretudo em indivíduos expostos a doses supra-fisiológicas (Moradpour *et al.*, 2022), o que reforça a necessidade de controle regulatório e de estudos que investiguem as consequências neurobiológicas desse tipo de uso.

Em contraposição ao uso indiscriminado, a terapia de reposição androgênica representa uma abordagem clínica fundamentada e controlada, indicada para homens com deficiência androgênica, especialmente no envelhecimento ou em condições patológicas como o hipogonadismo (Bhasin *et al.*, 2018). A reposição hormonal visa restaurar níveis fisiológicos de T e melhorar parâmetros relacionados à densidade mineral óssea, função sexual, composição corporal e, possivelmente, desempenho cognitivo. No entanto, os efeitos centrais da terapia de

reposição androgênica sobre o SNC ainda são objeto de debate e a resposta ao tratamento pode variar conforme idade, dose, via de administração e susceptibilidade individual. Assim, a caracterização detalhada da ação dos HAs no cérebro é essencial e pode ser aplicada para otimizar protocolos terapêuticos e minimizar riscos, fortalecendo o uso racional dessas intervenções na prática clínica.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Investigar o impacto dos andrógenos nas funções cerebrais.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Descrever a distribuição neuroanatômica de RAs no SNC de diferentes espécies;
- Investigar a participação dos HAs no estabelecimento de regiões sexualmente dimórficas do cérebro e sua atuação no desenvolvimento fetal e pós-natal do SNC;
- Analisar o papel dos HAs na neuroplasticidade e sua mediação por vias de sinalização não genômicas;
- Elucidar o impacto dos HAs na neuroproteção contra o dano oxidativo, contra a neuroinflamação, na indução da viabilidade neuronal e na modulação de alterações patológicas na doença de Alzheimer;
- Relatar as atribuições dos HAs na modulação do comportamento e da cognição;
- Investigar fármacos e perspectivas de tratamentos, que sejam derivados de andrógenos ou modulem vias androgênicas, para patologias que comprometem o SNC.

## 4 METODOLOGIA

Para a elaboração dessa revisão de literatura narrativa, os tópicos abordados no texto foram divididos previamente e uma pesquisa ampla de artigos científicos e de caráter qualitativo foi feita em banco de dados como PubMed, Science Direct, Research Gate, Springer Nature Link e Google acadêmico, utilizando uma combinação variada das palavras-chave: *adrogens, steroids, brain, biosynthesis, intracrinology, cholesterol, transport, androgen receptor, CNS, synaptic plasticity, dendritic spines, testosterone, DHT, DHEA, behavior, neuroprotection, neurodegenerative diseases, development, sexual dimorphism e signaling*.

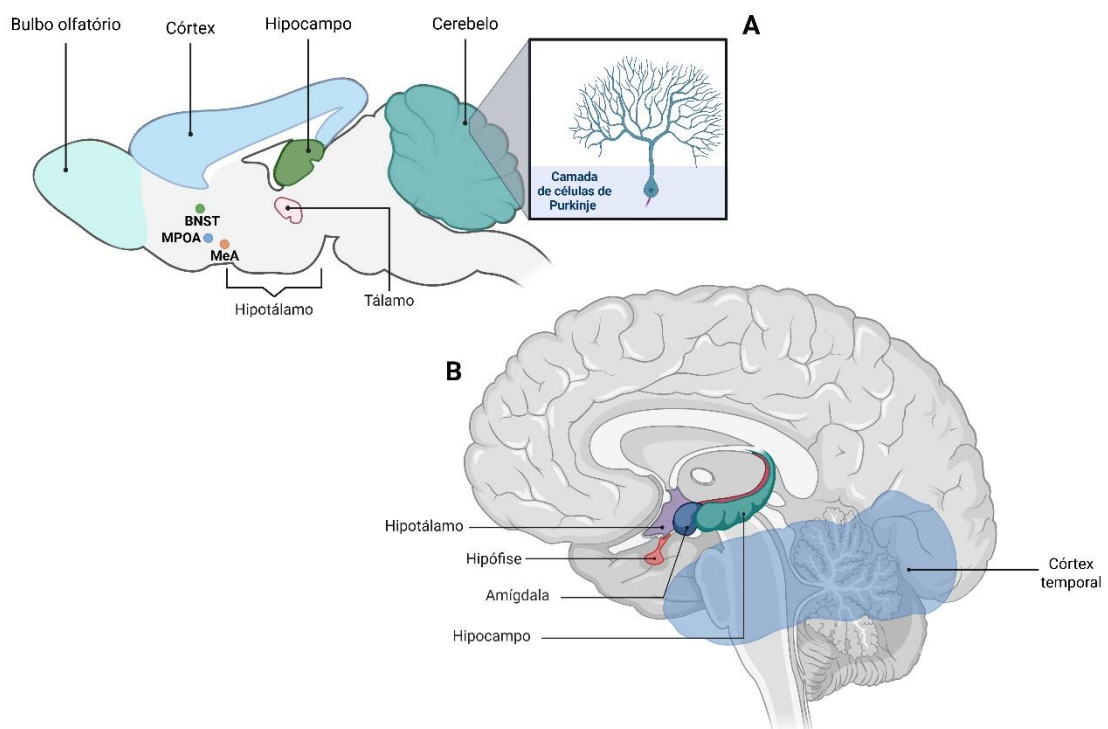
Para a seleção de artigos, o critério inicial utilizado foi a leitura do título e do resumo para identificar informações direcionadas aos tópicos da revisão como: vias de síntese de HAs, mecanismos de secreção hormonal, transporte dos HAs, produção endógena de HAs no SNC, estrutura e função do RA, mecanismo de ação de HAs nos tecidos sistêmicos, distribuição neuroanatômica de RA em humanos e murinos, modulação do desenvolvimento do SNC pelos HAs, modulação dos HAs na neuroplasticidade e manutenção de espinhas dendríticas, ação neuroprotetora dos HAs no estresse oxidativo, na viabilidade neuronal, na neuroinflamação e na doença de Alzheimer, modulação do comportamento por HAs e fármacos derivados de HAs ou que modulem vias androgênicas que possuem ação neuroprotetora. Dentre os selecionados com base no título e resumo, após uma leitura mais ampla das informações (introdução, metodologia, resultados e discussão) artigos que não continham informações relevantes aos tópicos anteriormente citados foram excluídos das análises. Adicionalmente, para a identificação de artigos correlacionados foi utilizada a ferramenta de busca Litmaps (Litmaps, 2025). No total, para a escrita dessa revisão foram utilizados 233 trabalhos, os quais foram produzidos entre 1959 e 2025, e 1 ferramenta de mapeamento de artigos (Litmaps).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Distribuição neuroanatômica de receptores androgênicos

A expressão e distribuição dos receptores de hormônios sexuais no cérebro, como os RAs e os receptores de estrogênio, varia de acordo com sexo, idade e ambiente hormonal (Brock; De Mees; Bakker, 2015). A presença de RA já é identificada no cérebro fetal humano de ambos os sexos, embora sua distribuição não seja homogênea entre as diferentes regiões (Buonocore *et al.*, 2025) (**Figura 8**). No córtex, por exemplo, observa-se uma diminuição na expressão com o envelhecimento, enquanto outras regiões, como o hipotálamo (particularmente no núcleo arqueado) e a hipófise anterior (em células corticotrópicas), mantêm uma expressão ativa por mais tempo, o que sugere uma função contínua ao longo do desenvolvimento.

#### Distribuição Neuroanatômica de RA



**Figura 8. Distribuição neuroanatômica dos RAs no SNC de murinos e humanos.** A ilustração destaca as principais regiões encefálicas que expressam RA em modelos murinos (A) e humanos (B), sendo as áreas coloridas indicativas de marcação celular positiva para RA, enquanto as áreas em cinza não apresentam expressão detectável desses receptores. Em murinos, RA está presente, principalmente, no córtex, hipotálamo, bulbo olfatório, tálamo, hipocampo, cerebelo (camada das células de Purkinje) e em pontos específicos do hipotálamo (MPOA), amígdala estendida (BNST) e amígdala medial (MeA). Em humanos, maiores níveis de RA podem ser vistos no córtex temporal, hipocampo, hipotálamo, amígdala e hipófise. **(Ilustração criada com Biorender)**

A expressão dos RAs no cérebro de roedores também tem sido amplamente investigada. Em ratos adultos, é elevada em áreas relacionadas a comportamentos sociais e reprodutivos, como o núcleo do leito da estria terminal (BNST), a área pré-óptica medial (MPOA), o núcleo hipotalâmico ventromedial (VMH), o núcleo pré-mamilar ventral e a amígdala medial (MeA) (Apostolinas *et al.*, 1999; Cara *et al.*, 2021; Simerly *et al.*, 1990). Esses receptores também são encontrados de forma moderada em regiões como CA1 e CA2 do hipocampo, áreas corticais, núcleos interconectados do sistema límbico e núcleos dos nervos cranianos (Cara *et al.*, 2021).

A distribuição do RA nas regiões hipocampais é dependente da presença dos HAS circulantes. A gonadectomia reduz a densidade de neurônios imunorreativos para RA nas sub-regiões CA1, CA3 e giro denteado, enquanto a reposição de TTT restaura essa expressão (Moghadami *et al.*, 2016). Achados semelhantes foram observados em camundongos hipogonadais, com diminuição da expressão de RA em regiões como MPOA, BNST, VMH, MeA e septo ventral lateral, sendo revertida pela administração de TTT, exceto no VMH (Apostolinas *et al.*, 1999).

Estudos com ratos adultos também confirmam ampla distribuição do mRNA de RA em regiões encefálicas, como hipotálamo, hipocampo, MPOA, amígdala, motoneurônios e núcleos sensoriais associados à sensação visceral. A distribuição de RA não apresentou grandes diferenças entre os sexos, exceto por uma expressão levemente mais intensa no MPOA de machos (Simerly *et al.*, 1990). Em camundongos, a presença do RA foi identificada em diversas regiões com diferentes padrões de intensidade e localização (citoplasmática ou nuclear), como no hipotálamo (90% das células positivas para RA e expressão majoritariamente nuclear, refletindo seu papel no eixo HPG), tálamo (com maior atividade do receptor em machos), hipófise, bulbo olfatório (expressão leve no citoplasma de quase todas as células), córtex nas camadas mais internas (localização e atividade nuclear em especial nas áreas medial orbital, pré-límbica, motoras, somatossensoriais e entorrinal), gânglios basais com marcação mais fraca e nuclear (corpo caloso, caudoputâmen, núcleo *accumbens*), amígdala na camada cortical (com menor atividade do receptor mas alta marcação nuclear) e cerebelo (células de Purkinje) (Clarke *et al.*, 2019; Dart *et al.*, 2024). A expressão do marcador luciferase indicou maior atividade de RA em machos, especialmente no tálamo e hipotálamo.

Além dos sítios nucleares clássicos, os RAs também estão presentes em compartimentos não clássicos, como axônios, dendritos e células gliais, especialmente no córtex, hipocampo e amígdala. No hipocampo, por exemplo, axônios da região dorsal de CA1

que fazem conexões com o córtex piriforme e entorrinal apresentam marcação para RA, indicando uma ação local não genômica desses receptores (Sarkey *et al.*, 2008).

Adicionalmente a modelos murinos, outros estudos em coelhos adultos revelaram a presença de mRNA para RA em múltiplas regiões do SNC, incluindo o bulbo olfatório, córtex pré-frontal, hipocampo, área pré-óptica, hipotálamo, mesencéfalo (região com maior expressão) e cerebelo (com menor expressão), sugerindo uma sinalização generalizada para a produção desse receptores (Camacho-Arroyo *et al.*, 2025).

No tecido hipocampal humano de indivíduos com epilepsia, observam-se altos níveis de mRNA de RA, comparáveis aos níveis encontrados na próstata, sem diferenças significativas entre os sexos para essa região (Beyenburg *et al.*, 2000). O córtex temporal também apresenta expressão de RA com alta afinidade pelo hormônio TTT e seu metabólito DHT (Sarrieau *et al.*, 1990). A amígdala estendida medial de camundongos transgênicos também expressa mRNA para RA em neurônios glutamatérgicos que contêm o fator de transcrição Otp (células envolvidas na modulação dos comportamentos sexualmente dimórficos dessa região), especialmente nas subdivisões BNST e amígdala medial posterodorsal, com menor expressão na MeA, indicando envolvimento no dimorfismo sexual do comportamento (González-Alonso *et al.*, 2025).

Comparações entre espécies diferentes mostram que camundongos apresentam maior expressão de RA do que ratos, sobretudo em machos. Em ratos, o núcleo sexualmente dimórfico da área pré-óptica (SDN-POA) apresenta expressão elevada de RA, enquanto em camundongos a MPOA e um grupo celular específico sexualmente dimórfico conhecido como "núcleo em gota" expressam amplamente esses receptores. Camundongos também apresentam maior marcação de RA no núcleo supraquiasmático (Jahan *et al.*, 2015).

Outra análise de três espécies diferentes (camundongos, ratazanas e ratos-do-campo) demonstrou predominância de RA na região CA1 do hipocampo de todas as três espécies. Em camundongos, esses receptores também estão presentes na CA2 e em diversos neurônios glutamatérgicos. Na MeA, a expressão é comum entre as espécies, mas em camundongos é mais definida por sub-regiões. RA também está presente no núcleo arqueado dessa espécie (Denney *et al.*, 2024). Esses resultados demonstram que diferentes espécies apresentam um padrão de distribuição dos RAs de forma específica (**Quadro 1**), o que deve ser levado em consideração nos estudos sobre a função androgênica no SNC, a fim de evitar avaliações generalizadas e inviáveis.

**Quadro 1** - Distribuição de RA em regiões do encéfalo de acordo com localização celular (nuclear/extranuclear) e modelo estudado (murinos/humanos/coelhos).

<b>Região do SNC</b>	<b>Localização do RA</b>	<b>Modelo</b>	<b>Referência</b>
Hipotálamo (MPOA, VMH, núcleo arqueado)	Nuclear	Murinos / Humanos	Cara <i>et al.</i> (2021); Apostolinas <i>et al.</i> (1999); Buonocore <i>et al.</i> (2025); Dart <i>et al.</i> (2024)
Hipófise	Nuclear	Murinos / Humano	Buonocore <i>et al.</i> (2025); Dart <i>et al.</i> (2024)
Amígdala medial (amígdala medial posterodorsal / MeA)	Nuclear	Murinos	Cara <i>et al.</i> (2021); González-Alonso <i>et al.</i> (2025); Jahan <i>et al.</i> (2015)
BNST	Nuclear	Murinos	Cara <i>et al.</i> (2021); González-Alonso <i>et al.</i> (2025)
Hipocampo (CA1, CA2, CA3, giro denteado)	Nuclear / extranuclear	Murinos / Humanos	Moghadami <i>et al.</i> (2016); Beyenburg <i>et al.</i> (2000); Denney <i>et al.</i> (2024); Sarkey <i>et al.</i> (2008)
Córtex	Nuclear / extranuclear	Murinos/ Humanos	Dart <i>et al.</i> (2024); Camacho-Arroyo <i>et al.</i> (2025); Sarrieau <i>et al.</i> (1990)
Tálamo	Nuclear	Murinos	Dart <i>et al.</i> (2024)
Bulbo olfatório	Nuclear / extranuclear	Coelhos / Murinos	Camacho-Arroyo <i>et al.</i> (2025); Dart <i>et al.</i> (2024)
Cerebelo (células de Purkinje)	Nuclear / extranuclear	Murinos	Dart <i>et al.</i> (2024)

---

**Fonte:** Elaboração própria com base em Cara *et al.* (2021); Apostolinas *et al.* (1999); Buonocore *et al.* (2025); Dart *et al.* (2024); González-Alonso *et al.* (2025); Jahan *et al.* (2015); Moghadami *et al.* (2016); Beyenburg *et al.* (2000); Denney *et al.* (2024); Sarkey *et al.* (2008); Camacho-Arroyo *et al.* (2025); Sarrieau *et al.* (1990).

## 5.2 Influência androgênica no neurodesenvolvimento

Durante o desenvolvimento fetal, a exposição a hormônios específicos é vital para moldar inúmeros aspectos comportamentais duradouros no indivíduo. Os hormônios gonadais seriam responsáveis pela diferenciação inicial e tardia do SNC entre os sexos. A hipótese mais estudada sobre esse tema nomeia as modificações ocorridas como organizacionais e ativacionais (Bakker, 2018; Phoenix *et al.*, 1959). A primeira, ocorre durante a fase de desenvolvimento fetal, onde a exposição a HAs nas semanas iniciais é decisiva para que ocorram mudanças duradouras na estrutura e função de regiões cerebrais. A segunda acontece em um período mais tardio, como na fase adulta, e as influências são temporárias e não modificam a estrutura do SNC (Bakker, 2018; Kight; McCarthy, 2020). No entanto, deve-se ter em mente que esse desenvolvimento não é consequência exclusiva da ação desses mediadores. Um processo complexo de interação entre genética, determinada pelo par de cromossomos sexuais, imunidade e hormônios são importantes para a diferenciação sexual do cérebro de mamíferos (McCarthy, 2020; Ocañas *et al.*, 2022)

De acordo com Collaer e Hines (1995) o período crítico de aumento dos níveis de TTT e início das modificações decorrentes desse processo, em humanos, acontece entre 8 e 24 semanas de desenvolvimento fetal. Estudos demonstram que a exposição à TTT no período pré-natal produz consequências específicas, podendo afetar o desenvolvimento de circuitos cerebrais associados à comunicação social em indivíduos do sexo masculino. O tratamento com DHT em células-tronco neurais humanas também altera os padrões de expressão gênica relacionados ao desenvolvimento neural, processos sinápticos e a condições como o autismo (Lombardo *et al.*, 2020). A prevalência do transtorno do espectro autista (TEA) é mais significativa em meninos, com uma razão de 3,8:1 – comparada com o sexo feminino (Maenner *et al.*, 2023). Essa diferença do acometimento suscita investigações sobre o papel dos HAs no desenvolvimento neurológico.

A associação entre os níveis de HA no desenvolvimento fetal e a manifestação posterior de traços do TEA apresenta resultados discrepantes na literatura. Os experimentos de

Dooley e colaboradores (2022) não identificaram relação direta entre níveis pré-natais de TTT e traços autistas na adolescência, embora tenham observado que a combinação com puberdade precoce esteve associada ao surgimento desses traços (Dooley *et al.*, 2022). Em contrapartida, Auyeung e colaboradores (2012) encontraram relação entre elevados níveis de TTT fetal e escores mais altos no questionário que avalia traços autistas, como comunicação social, comportamentos repetitivos, estereotipados e sensoriais (Q-CHAT - *Quantitative Checklist for Autism in Toddlers*) (Allison *et al.*, 2021) em crianças de 18-24 meses, sendo que meninos apresentaram tanto maiores concentrações hormonais quanto escores mais elevados. Importante destacar que a TTT pós-natal não mostrou associação similar e esses resultados sugerem que o contato com esses hormônios durante o desenvolvimento fetal gerou impactos duradouros na função cerebral, já a exposição em estágio mais avançados da vida não mostrou esses efeitos (Auyeung *et al.*, 2012).

A complexidade dessa relação é reforçada por Kung e colegas (2016), onde estudos com meninas portadoras de hiperplasia adrenal congênita (apresentam níveis de TTT pré-natal elevados) e análises de TTT do líquido amniótico não revelaram associação significativa com traços de TEA em crianças (Kung *et al.*, 2016). Os autores destacam limitações metodológicas, particularmente a subjetividade presente nos relatos parentais no questionário CAST. Por outro lado, Terloyeva e colaboradores (2020) abordaram essas limitações utilizando o mecônio (método menos invasivo do que o usado nos estudos anteriores e permite uma análise da exposição cumulativa) como marcador de exposição fetal a andrógenos durante a gestação. Relações complexas entre TTT-livre ou total, DHEA, AD e traços autistas, que variaram conforme o sexo da criança e história familiar de TEA, foram observadas (Terloyeva *et al.*, 2020).

Em nível molecular, Thongkorn e colaboradores (2023) demonstraram em modelo animal que o bisfenol A, um composto sintético utilizado na fabricação de policarbonato e vernizes conhecido por desregular o sistema endócrino, compete pelo RA e altera a expressão de genes do hipocampo relacionados ao TEA de forma sexo-específica. O achado demonstrou o papel fundamental dos RAs no controle da expressão de genes relacionados ao desenvolvimento cerebral após a ligação de um composto e posterior modulação da atividade transcricional (Thongkorn *et al.*, 2023).

Em relação à estrutura anatômica do SNC, a TTT mostra efeitos seletivos por regiões no dimorfismo sexual cerebral. O córtex sensorial occipito-parietal, responsável pelo processamento visual e consciência espacial, apresenta maior espessura em mulheres comparado a homens, sugerindo influência do HA no afinamento cortical no sexo masculino.

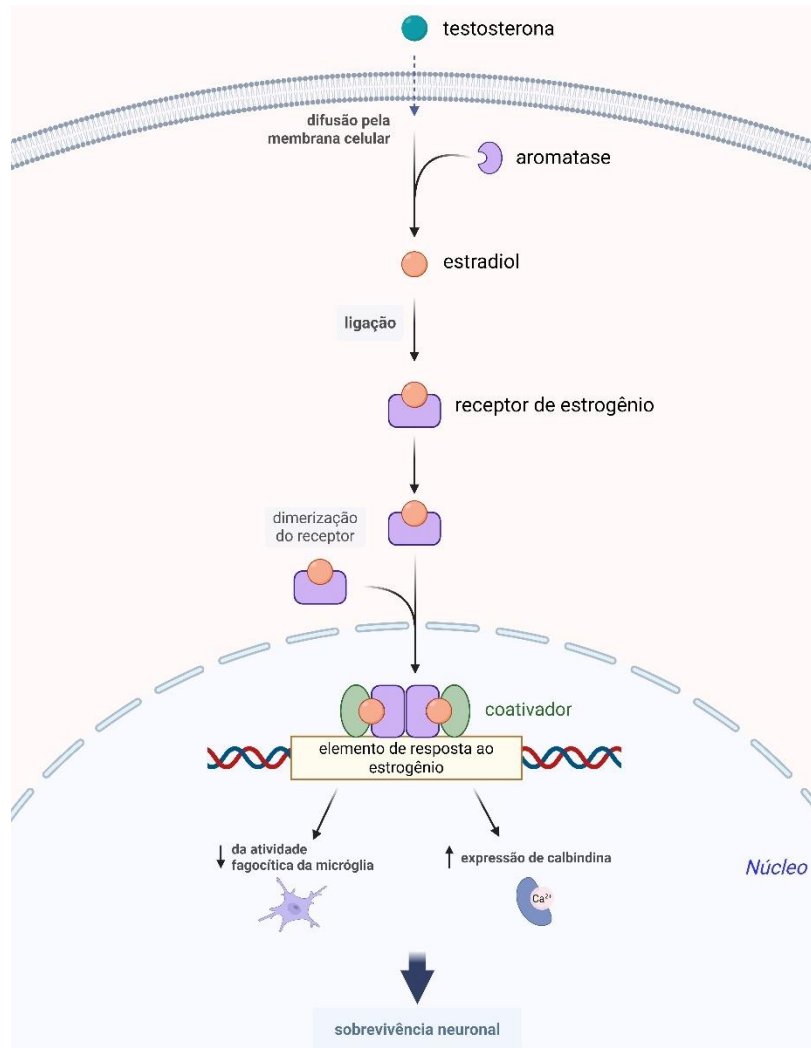
As regiões do trato corticoespinhal e os fascículos longitudinais superior e inferior, apresentam valores maiores de integridade e conectividade com outras regiões em homens, o que permite inferir o papel hormonal na formação da estrutura branca. Outras localidades, como o córtex motor, aparentam sofrer influências maiores de fatores genéticos ou da dosagem do gene do cromossomo X, em vez da própria TTT (Savic; Arver, 2014; Savic *et al.*, 2017).

Ainda nesse contexto, uma das estruturas cerebrais mais estudadas quanto à influência dos esteroides sexuais durante o desenvolvimento é o SDN-POA, uma pequena e compacta região localizada na área frontal do hipotálamo, na porção medial da MPOA. O SDN-POA apresenta volume diferente entre os sexos em mamíferos, sendo notavelmente maior em machos, o que estaria relacionado à exposição a esteroides gonadais durante a fase fetal (Arnold; Gorski, 1984). Em humanos, o volume do SDN-POA masculino pode ser até 2,2 vezes maior do que o feminino, diferença atribuída ao número de células presentes nessa região, com possível influência da idade do indivíduo (Hofman; Swaab, 1989). O SDN-POA é de grande importância científica para o estudo dos mecanismos de diferenciação sexual e da modulação hormonal desses processos, dada sua participação na regulação do comportamento reprodutivo e sua sensibilidade a modificações após a exposição a hormônios específicos.

Experimentos com ratos utilizaram inibidores da micróglia e demonstraram que a interferência do sistema imunológico por meio da fagocitose de neurônios saudáveis na subdivisão central do núcleo pré-óptico medial, onde se localiza o SDN, é um fator chave para as diferenças de tamanho entre os sexos, já que a atividade fagocítica é maior em fêmeas. Também foram observadas alterações comportamentais, como a perda de interesse das ratas pelo odor dos machos. Os HAs atuam como sinal inicial para a ativação da micróglia e a diferenciação dessa região cerebral (Pickett *et al.*, 2023).

Em murinos, durante o período perinatal, os andrógenos, especialmente os de origem testicular, migram para o SNC e pela ação da aromatase, são convertidos em estradiol. Esse hormônio atua como um fator de proteção contra a fagocitose de neurônios no cérebro masculino e promove o aumento da expressão de calbindina (proteína tamponante de cálcio, que previne o dano celular e é especialmente elevada em machos) nos núcleos sexualmente dimórficos (**Figura 9**). Esses mecanismos resultam em maior preservação do número de células em machos e contribuem para a diferença marcante no tamanho do SDN-POA (Tsukahara; Morishita, 2020; Morishita *et al.*, 2023). Outros andrógenos, como a DHT, parecem influenciar a masculinização das preferências olfativas, sociais e de parceiros em camundongos durante o desenvolvimento, por meio da ativação de RAs (Monks; Swift-Gallant, 2018; Ramzan *et al.*, 2019; Swift-Gallant *et al.*, 2016). No entanto, essa ação pode estar restrita a essas modulações

específicas no SNC, enquanto outras alterações podem ser mediadas por diferentes vias hormonais (BODO; RISSMAN, 2008).



**Figura 9. Mecanismo de ação da TTT na sobrevivência neuronal da região sexualmente dimórfica de indivíduos de sexo masculino.** A TTT de origem testicular atravessa a membrana celular por difusão e é prontamente convertida em estradiol pela aromatase. O estradiol se liga ao seu receptor, recruta coativadores, causa dimerização do complexo e ativa sua via de modulação genômica migrando para o núcleo e interagindo com o elemento de resposta ao estrogênio. Ao fazer isso, esse complexo controla a transcrição de elementos da sobrevivência neuronal que reduzem a fagocitose e aumentam a expressão de calbindina. (Ilustração criada com Biorender)

Além de seu papel na neuroproteção frente a níveis elevados de cálcio, a calbindina também atua como marcador de neurônios GABAérgicos específicos que apresentam diferenças sexuais em número e função na MPOA. Dentre esses neurônios calbindina positivos, apenas os que se estendem até a área tegmental ventral são sexualmente dimórficos (mais expressivos em machos durante a puberdade). A ativação dessas células nessa região específica

influencia o sistema de recompensa dopaminérgico e impacta o comportamento sexual masculino (Morishita *et al.*, 2023).

Outra região conhecida por ser dimórfica entre os sexos é o BNST, localizado na amígdala estendida. Nos homens, o núcleo principal do BNST apresenta tamanho maior e contém um número maior de neurônios específicos (expressando calbindina) em comparação às mulheres (Tsukahara; Morishita, 2020). As maiores concentrações de células marcadas com CYP19a1 no SNC se encontram localizadas no BNST, MeA, regiões hipotalâmicas (incluindo a MPOA e o VMH) e a região CA2/3 do hipocampo (Immenschuh *et al.*, 2023). Isso reforça o papel protetor indireto da TTT contra a apoptose e a maior sobrevivência neuronal após sua conversão em estradiol, também nessa região.

Ainda, a contribuição da TTT no desenvolvimento de neurônios fetais foi observada em um estudo com culturas de células do córtex e da região hipotálamo-pré-óptica de fetos de cordeiros. O tratamento com TTT promoveu aumento do volume do corpo celular de neurônios hipotalâmicos e do número de ramificações neuríticas em células corticais (Reddy *et al.*, 2015).

Já no desenvolvimento pós-natal, a TTT influencia o estabelecimento do perfil inibitório do GABA, especialmente por meio da regulação do cotransportador de sódio, potássio e cloreto tipo 1 (NKCC1) e do cotransportador de potássio-cloreto tipo 2 (KCC2). Enquanto o NKCC1 mantém um perfil excitatório ao favorecer a entrada de cloreto na célula, o KCC2 atua promovendo a saída desse íon e induz a mudança para o perfil inibitório do GABA, sendo essencial para a maturação da transmissão sináptica e a prevenção de distúrbios neurológicos como epilepsia, autismo e dor neuropática (Zhang *et al.*, 2023). Evidências demonstram que a TTT modula a expressão e localização do cotransportador KCC2 no hipocampo neonatal, influenciando a maturação da neurotransmissão inibitória (Wolf *et al.*, 2022). Esse efeito parece ocorrer concomitantemente à redução dos níveis de fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), conhecido por regular a migração de KCC2 para a membrana neuronal (Beverungen *et al.*, 2020). Contudo, a relação entre BDNF e KCC2 apresenta uma complexidade maior, pois evidências mostram que os níveis de BDNF e a sinalização do BDNF no receptor de tropomiosina quinase B (TrkB) desempenham um papel evidente na redução da expressão do KCC2 e no surgimento de crises convulsivas em neonatos e em modelos de epilepsia (Patel; Thompson; Sontheimer, 2022; Sullivan; Kadam, 2021). No entanto, esse mecanismo depende do estado de maturação do BDNF e das vias de sinalização ativadas (Hamze *et al.*, 2024), podendo inclusive aumentar a expressão de KCC2 quando a cascata PLC $\gamma$  não é ativada (Rivera *et al.*, 2004).

A ativação de RAs modifica essa relação NKCC1/KCC2, aumentando a vulnerabilidade à neurotoxicidade em modelos animais jovens, como após a exposição à anestésicos (Chinn *et al.*, 2020). Esses mecanismos podem explicar as diferenças sexuais na susceptibilidade a convulsões, já que a exposição à TTT e seus derivados, como DHT e estradiol, em uma janela crítica no período pós-natal determina a modulação GABAérgica, impactando estruturas como a *Substantia Nigra Pars Reticulata* (Giorgi *et al.*, 2007).

Além disso, a redução de KCC2 aumenta a susceptibilidade a crises convulsivas induzidas por estresse, com maior impacto em machos (Basu *et al.*, 2024). Esses achados reforçam o possível papel dos esteroides sexuais na regulação dos cotransportadores de cloreto e sua implicação nas crises convulsiva e na epileptogênese (Samba Reddy; Thompson; Calderara, 2021). Por fim, as evidências encontradas validam a contribuição dos HAs no desenvolvimento do SNC, como resultado de alterações fisiológicas em regiões específicas do cérebro de mamíferos, principalmente, durante as fases de desenvolvimento fetal e pós-natal.

### 5.3 Neuroplasticidade mediada por andrógenos

A neuroplasticidade compreende o potencial do cérebro de modificar e adaptar sua estrutura, sendo esse mecanismo fisiológico essencial para o aprendizado e a memória. As espinhas dendríticas, responsáveis pela formação das sinapses, desempenham um papel central nesses mecanismos e essas estruturas podem se desenvolver, se consolidarem ou serem eliminadas através de estímulos específicos (Caroni; Donato; Muller, 2012).

Espinhas dendríticas apresentam um complexo de receptores, proteínas e enzimas organizadas em uma estrutura hierárquica abaixo da membrana, que formam a densidade pós-sináptica (PSD). Sua formação envolve um processo de separação de fases que agrupam as proteínas de uma forma organizada e específica - mas não estática - para aumentar a eficiência da transmissão sináptica (Chen *et al.*, 2022).

Após a ativação de receptores de glutamato, como receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR), receptores alfa-amino-3 hidróxi-metilisoxazole-propionato (AMPA) e receptores metabotrópicos, ocorre o influxo de  $Ca^{2+}$ , o que desencadeia modificações na PSD e como consequência pode haver alteração na expansão de ramos dendríticos e nas forças das sinapses através da potenciação de longo prazo (LTP) com o fortalecimento ou depressão de longo prazo (LTD) com o enfraquecimento delas. A proteína quinase II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII) é uma das enzimas da PSD que possui papel chave na LTP e é ativada a partir da entrada de cálcio pós-sináptico após estímulos excitatórios. Outra proteína integrante da PSD

que merece destaque é a PSD-95, necessária para organizar os complexos proteicos que a cercam, modular o direcionamento e posicionamento de NMDAR e AMPAR e facilitar a sinalização nas sinapses (Jorratt *et al.*, 2023; Marcora; Carlisle; Kennedy, 2008; Tullis; Bayer, 2024).

Outro componente importante é o esqueleto de actina, que é essencial para a formação do suporte de uma sinapse adequada e para a manutenção estrutural da PSD. Disfunções no arcabouço desse esqueleto prejudicam a interação com a PSD, como na associação entre PSD-95 e actina filamentosa (F-actina). Além disso, podem estar relacionadas com a progressão de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (P. A. *et al.*, 2024).

Quanto à morfologia, as espinhas dendríticas são classicamente classificadas em subtipos (*mushroom*, *thin*, *stubby* e *filopodia*) conforme as características estruturais de suas cabeças e pescoços. (Pchitskaya; Bezprozvanny, 2020). Estudos mostram que o tamanho da cabeça dessas estruturas possui relação direta com a dimensão da PSD em células piramidais da região CA1 do hipocampo e em células cerebelares de Purkinje em ratos. Isso permite inferir que a morfologia da espinha influencia na função sináptica entre neurônios, sendo que espinhas maiores, como *mushroom*, podem exibir um padrão de conexões mais fortalecidas e eficientes (Harris; Stevens, 1988, 1989).

A densidade numérica de espinhas na região CA1 do hipocampo não parece diferir entre os sexos, no entanto, quando se considera a morfologia e a funcionalidade, o dimorfismo é aparente. O estudo de Brandt e colaboradores (2020) relatou uma quantidade significativamente maior de espinhas de cabeça grande ( $\geq 0,6 \mu\text{m}$ ) em camundongos fêmeas quando comparadas aos machos. Ainda, essa diferença se estendeu à uma maior expressão de NMDAR (subunidades GluN1 e GluN2A/B) no sexo feminino de adultos. Essa dicotomia seria resultado da ação de hormônios como o estrogênio na fase adulta e a exposição à TTT durante o desenvolvimento perinatal (Brandt *et al.*, 2020).

Ainda, HAs possuem atividade de destaque no controle da excitabilidade intrínseca dos neurônios do hipocampo. Ratos adolescentes orquiectomizados e com baixos níveis séricos de TTT e DHT possuem menor excitabilidade neuronal nos neurônios piramidais da CA1 hipocampal e o tratamento de reposição hormonal aparenta mitigar esses efeitos. A ativação de RAs é um ponto chave na manutenção desses potenciais neuronais (Islam *et al.*, 2020). Em contrapartida, Skucas *et al.* (2013) demonstrou que a gonadectomia e a consequente redução de TTT corrobora com o aprimoramento da transmissão sináptica na região CA3, refletido por um aumento dos potenciais pós-sinápticos excitatórios de campo, maior plasticidade de curto prazo e maior LTP nas fibras musgosas (axônios das células granulares do giro denteado que fazem

sinapse com os neurônios piramidais da região CA3 do hipocampo). Um estudo alternativo demonstrou que ratos machos orquiectomizados apresentaram um aumento significativo na expressão de fibras musgosas para o *stratum oriens* e expansão dos dendritos apicais das células piramidais nessa porção do hipocampo. Nesse contexto, a expansão das fibras nesse local específico poderia refletir uma adaptação frente às alterações nos níveis hormonais causadas pela castração. Uma possível explicação para esse achado envolve a elevação de BDNF nas fibras musgosas após a orquiectomia, o que estaria associada à expansão na região CA3 (Mendell *et al.*, 2017; Skucas *et al.*, 2013). Esses achados evidenciam a atuação complexa e regionalmente específica dos HAs no ajuste da transmissão sináptica.

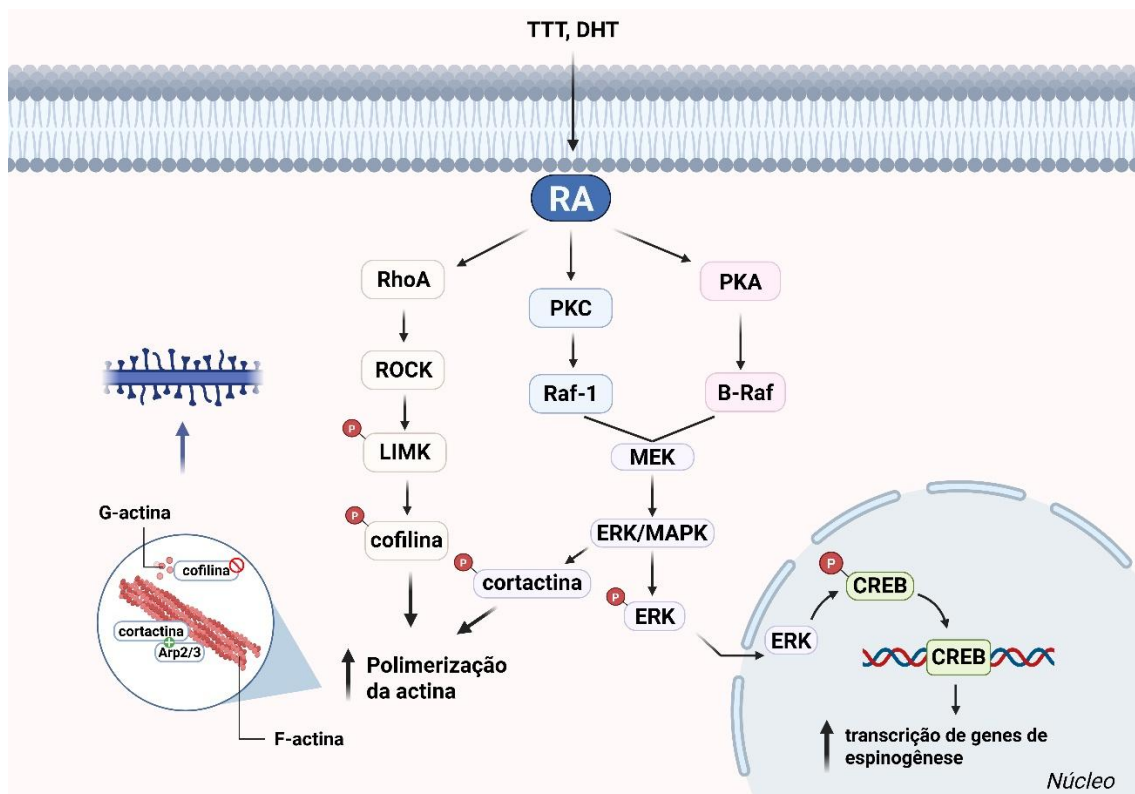
Reforçando essa diferença da ação androgênica por região cerebral, enquanto a DHT restaura espinhas dendríticas perdidas no núcleo pré-óptico medial após castração e induz espinogênese na MeA intacta, sua ação reduz essas conexões na concha do *nucleus accumbens* (Huijgens *et al.*, 2021).

Em níveis endógenos, TTT e DHT promovem o aumento da densidade de espinhas dendríticas de formas parecidas na região CA1 do hipocampo, no entanto, o diâmetro da cabeça dessas estruturas é afetado de forma distinta. DHT gera aumento significativo no diâmetro de cabeças médias e grandes, enquanto a TTT aumenta exclusivamente as cabeças pequenas (Hatanaka *et al.*, 2015). Em contraposição, o procedimento de gonadectomia e a consequente redução de TTT afeta negativamente a densidade de espinhas na CA1, reduz RAs no hipocampo, aumenta a expressão de proteína Tau fosforilada (associada à neurodegeneração) e diminui proteínas importantes para a manutenção da PSD e da estrutura dendrítica, como PSD-95 e MAP2 (Muthu *et al.*, 2022).

Para modular neuroplasticidade via expansão dendrítica, os hormônios TTT e DHT participam de vias de sinalização rápidas não genômicas por meio da ativação de RAs associados à membrana. A ativação da proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP (CREB), um fator de transcrição que, uma vez ativado, pode induzir alterações na expressão gênica e impactar a estrutura e a função neuronal, é um ponto crucial nesse processo, após a interação com esses receptores. Em culturas de neurônios primários hipocámpais, observa-se um aumento tempo e dose-dependente na fosforilação e ativação de ERK1/2 e CREB em resposta ao tratamento com TTT, acompanhado pelo aumento da expressão de proteínas sinápticas como sinaptofisina, *drebrin* e a subunidade GluN1 dos receptores NMDA (Guo *et al.*, 2020; Huijgens *et al.*, 2021). Esses achados evidenciam que o crescimento da densidade de espinhas dendríticas depende da ativação de vias como ERK1/2-CREB.

Na ação da DHT, as vias da proteína quinase C (PKC) e da quinase de domínio LIM (LIMK) são importantes para a modulação de espinhas com cabeças grandes, enquanto a MAPK e PKA atuam sobre as de cabeças médias. Para a modulação de TTT, as vias da PKC são fundamentais para o controle da densidade de espinhas com cabeças menores. Essas vias aparentam ser independentes da ação da proteína CaMKII (Hatanaka *et al.*, 2015). Durante a espinogênese, após a ativação do receptor, a via MAPK é ativada, fosforila a ERK, que pode migrar para o núcleo e ativar CREB, promovendo a expressão de proteínas relacionadas ao crescimento dendrítico. A polimerização da actina e a reestruturação das cabeças das espinhas, que favorecem a formação de sinapses mais estáveis do tipo *mushroom*, dependem da regulação positiva de vias como Cdc42-Arp2 (Haque; Bhuiyan; Moon, 2018).

A polimerização da actina ocorre após a fosforilação da cofilina (proteína responsável pela separação da f-actina em monômeros de actina (g-actina), que, quando fosforilada, apresenta atividade reduzida) pela LIMK. A ativação da MAPK pelas vias da PKC e PKA também pode levar a modificações no citoesqueleto de actina e ao crescimento das espinhas. A MAPK interage com a cortactina (proteína que auxilia na construção e estabilização da f-actina) promovendo sua polimerização (**Figura 10**) (Marcora; Carlisle; Kennedy, 2008; Murakami *et al.*, 2018).



**Figura 10. Mecanismo de ação não-genômico da TTT e DHT no crescimento e proliferação de espinhas dendríticas.** Os hormônios interagem com RA extranuclear associado à membrana celular e iniciam a cascata de

fosforilação de quinases na PSD. As vias PKA e PKC podem ativar a via ERK/MAPK, onde MAPK pode ativar cortactina e ERK fosforilado pode migrar para o núcleo e ativar CREB. CREB ativado pode agir como fator de transcrição e elevar a expressão de genes relacionados ao crescimento sináptico. Cortactina ativada dá início à polimerização da actina ao ativar o complexo Arp2/3, elevando as ramificações e estabilizando a estrutura da F-actina. A via LIMK pode ser ativada pela interação andrógeno-RA e leva à inativação da cofilina (fosforilação), reduzindo a formação de G-actina pela despolimerização de F-actina. **(Ilustração criada com Biorender)**

#### 5.4 Impacto dos andrógenos na neuroproteção

Com o avanço da idade, os níveis de TTT no líquido cefalorraquidiano de homens sofrem uma redução significativamente maior em comparação aos níveis séricos (Ryberg *et al.*, 2022). O envelhecimento é um processo que está envolvido na diminuição das funções do organismo e, conseqüentemente, está associado ao surgimento de diversas doenças neurodegenerativas. O acúmulo de células senescentes pode contribuir para a inflamação crônica, redução da capacidade regenerativa e perda de função do SNC (Kritsilis *et al.*, 2018). Dados mostram que a diminuição progressiva de TTT eleva os riscos de demência e comprometimento cognitivo em indivíduos mais velhos, como observado em pacientes com doença de Alzheimer e Parkinson (CARCAILLON *et al.*, 2014; OKUN *et al.*, 2004). Nesta última, a redução hormonal foi associada a um pior desempenho cognitivo, sugerindo que os níveis diminuídos dos HAs podem exacerbar as disfunções neurológicas subjacentes (OKUN *et al.*, 2004).

Modelos experimentais de hipogonadismo induzido por orquiectomia indicam prejuízo cognitivo dependente de tempo. Camundongos gonadectomizados expressaram deterioração da memória em testes comportamentais, acúmulo de placas beta-amiloide (A $\beta$ ) e perda de células da micróglia com aumento de inflamação no hipocampo e córtex (Cao *et al.*, 2024). Ademais, outros estudos com pacientes submetidos à terapia de privação androgênica a longo prazo para tratamento de câncer de próstata indicaram risco aumentado de acometimento de demência, prejuízos cognitivos na linguagem, na memória de curto prazo e desenvolvimento de quadros depressivos (Gunlusoy *et al.*, 2017; Hong *et al.*, 2020; Reiss *et al.*, 2023; Tully *et al.*, 2021).

Os andrógenos desempenham um papel importante na neuroproteção do SNC. Essa função é intermediada por seus efeitos antiapoptóticos, anti-inflamatórios, antioxidantes e reguladores da viabilidade neuronal, o que reduz a neurodegeneração em diversas condições patológicas (Pike *et al.*, 2008). Esses efeitos protetores no SNC podem ocorrer pela atuação direta dos HAs em seus receptores específicos ou pode ser consequência da ação do estradiol,

convertido a partir da TTT pela enzima aromatase, nos receptores de estrogênio amplamente distribuídos no cérebro (Spritzer; Galea, 2007; Zárata; Stevnsner; Gredilla, 2017).

#### 5.4.1 Modulação do estresse oxidativo

Espécie reativas de oxigênio são moléculas reativas, geralmente oxidantes, que podem desempenhar tanto funções de sinalização importantes para a homeostase no organismo, quanto podem exercer papel no dano causado pelo desequilíbrio na balança dos níveis de agentes oxidantes e antioxidantes. Doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer e de Parkinson, podem ser agravadas quando esse desequilíbrio gera o estresse oxidativo e a consequente perda neuronal (Jomova *et al.*, 2023).

Muthu e Seppan. (2020) evidenciaram que a depleção de TTT ocasiona aumento significativo do estresse oxidativo no hipocampo, acompanhado da redução dos agentes antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reduzida e glutathione-S-transferase), expressão elevada de marcadores de morte celular e peroxidação lipídica, que foram ocorrências associadas a maiores indício de comportamento ansioso e depressivo. Na *substantia nigra*, o efeito antiestresse do HA pode estar relacionados com a função mitocondrial e a privação hormonal compromete o complexo I da cadeia respiratória. Especificamente, as subunidades ND1 e ND4 foram menos abundantes após gonadectomia (Yan *et al.*, 2017).

A ação da TTT na manutenção da função mitocondrial e restauração do equilíbrio oxidativo não pôde ser observada em camundongos nocaute para o fator Nrf2 e a suplementação hormonal no envelhecimento elevou os níveis e a translocação nuclear do mesmo (Ren *et al.*, 2022). Isso evidencia a importância da ativação dessa via para a manifestação dos efeitos benéficos exercidos por esse hormônio. Nrf2 é um fator de transcrição importante para a ativação de genes que levam à produção de proteínas antioxidantes. Em condições normais está inativado no citosol pela proteína Keap1, mas em condições de estresse oxidativo ele se dissocia da mesma, transloca para o núcleo e se liga ao elemento de resposta antioxidante, ativando genes protetores (Silva; De Lavor, 2025; Van Muiswinkel; Kuiperij, 2005).

Um estudo alternativo com linhagens de células neuronais e gliais revelou achados relevantes sobre a ação neuroprotetora dos andrógenos no estresse oxidativo. Os efeitos benéficos da TTT em células neuronais dependem de uma janela temporal específica e do estado geral dessas células, onde sua aplicação após o início do estresse oxidativo reverte o efeito protetor e intensifica os danos. Além disso, o tipo de receptor ativado pelo hormônio é

determinante para o efeito gerado: a neuroproteção é mediada exclusivamente pela ativação dos receptores de estrogênio  $\alpha/\beta$ , enquanto uma variante de RA de membrana (AR45) está associada aos efeitos negativos da TTT sob condições de estresse oxidativo (Duong *et al.*, 2020). O receptor AR45 está presente em diversas regiões cerebrais, como hipocampo, córtex entorrinal, estriado e tálamo, sendo mais abundante nas sub-regiões do hipocampo CA1 e giro denteado. Ratos fêmeas apresentam níveis significativamente mais elevados no giro denteado em comparação aos machos. Esses receptores estão associados a proteínas G  $G_{\alpha q}$  para a transmissão de sinais após sua ativação (Bradshaw *et al.*, 2024).

Experimentos de estresse oxidativo induzido por hipóxia crônica intermitente reforçam que os níveis fisiológicos de TTT são importantes para a proteção contra os danos oxidativos, no entanto, a ação da DHT, um andrógeno não aromatizável, exacerba o estresse, a neuroinflamação e piora o desempenho comportamental em testes de memória (Snyder *et al.*, 2018). Por não poder ser convertida em estradiol, a DHT não é capaz de ativar os receptores de estrogênio e modular a neuroproteção.

#### 5.4.2 Viabilidade neuronal

HAS podem modular a viabilidade neuronal ativando cascatas proteicas que inibem a apoptose. Estudos mostraram a capacidade de andrógenos como o DHEA e seus derivados de aumentar a sobrevivência neuronal de células do hipocampo através da ativação de uma cascata de sinalização, que envolveu a ativação rápida de quinases como Src, PI3K, Akt, MEK1/2, ERK1/2 e PKA e aumento dos fatores de transcrição CREB e NF- $\kappa$ B. Além desses efeitos, um aumento da proteína antiapoptótica Bcl-2 e inativação da proteína pró-apoptótica Bad, foi observado (Charalampopoulos; Margioris; Gravanis, 2008).

Além dos efeitos protetores documentados de DHEA mediados por sua interação com diversos receptores (incluindo receptores de fator de crescimento nervoso (NGF) que são TrkA e p75-NTR, receptores sigma-1, receptores NMDA e receptores GABA-A) (Gravanis *et al.*, 2012; Webb *et al.*, 2006), um estudo experimental demonstrou que a ativação do receptor de membrana acoplado à proteína G mDBS por DHEA-BSA constitui o desencadeador da cascata de sinalização responsável por sua ação neuroprotetora (Charalampopoulos; Margioris; Gravanis, 2008). Após essa ativação, a quinase Src pode dar início a dois caminhos ramificados da via: ativação subsequente de PKC, MEK1/2 e ERK1/2 ou aumentar a produção de cAMP, que irá ativar PKA. Adicionalmente, DHEA pode modular a via P13K/AKT (Zhang *et al.*, 2002), que pode inativar, via fosforilação, a proteína Bad (pró-apoptótica). O mecanismo

comum das três ramificações dessas vias leva à ativação de CREB e NF- $\kappa$ B, os quais modulam a transcrição de genes de sobrevivência celular, como Bcl-2 (Mao; Barger, 1998).

Estudos recentes utilizando neurotoxicidade em células induzida por tratamento com peptídeos A $\beta$  42 sintético validaram a ação protetora de DHEAS ao verificarem melhora na função mitocondrial após restauração dos níveis normais de ATP, redução da atividade de caspases 3 e 7, o que diminui a apoptose, e modulação equilibrada na expressão de mRNA de genes das vias de sobrevivência celular (PI3K, Akt, Bax, Bcl2) (Vuic *et al.*, 2025).

Além disso, os efeitos antiapoptóticos de andrógenos através da ativação de receptores de NGF, necessitam da integração dos receptores TrkA e p75-NTR (Gravanis *et al.*, 2012). Donato e colaboradores (2023) mostraram que HAs podem ativar RAs, que se associam com o receptor TrkA do NGF e causar a inativação de RhoA/ROCK, o que desencadeia a neuritogênese (a hiperativação de RhoA/ROCK tem sido associada com o comprometimento da regeneração neuronal e aumento de proteínas tóxicas em doenças neurodegenerativas (Ye *et al.*, 2024). Colateralmente, esse mecanismo ainda ativa a via Akt e GSK-3 $\alpha/\beta$ , que está associada com o aumento da viabilidade celular. Reforçando esses achados, outras pesquisas mostram que DHEA fornece neuroproteção contra a excitotoxicidade induzida por AMPA na retina de ratos, com o envolvimento do receptor NGF-TrkA (Kokona *et al.*, 2012).

#### 5.4.3 Modulação da neuroinflamação

A neuroinflamação é um processo que apresenta papel de destaque na fisiopatologia de diversas doenças neurodegenerativas (Cantero-Fortiz; Boada, 2024). Quando esse mecanismo excede sua ação protetora, pode ocasionar destruição de células nervosas por ativação contínua de células imunes (microglia) e liberação de mensageiros pró-inflamatórios, o que aumenta o estresse oxidativo e o dano neuronal (Adamu *et al.*, 2024). A DHT se mostrou capaz de melhorar o desempenho cognitivo em camundongos idosos que sofrem de transtorno neurocognitivo perioperatório (distúrbio agravado pela neuroinflamação) e contribuiu com uma redução significativa na liberação das citocinas inflamatórias interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa (Liu *et al.*, 2023).

Estudos utilizando lipopolissacarídeo para indução de neuroinflamação mostrou que o pré-tratamento com DHT em células microgliais cultivadas diminuiu expressivamente marcadores inflamatórios como óxido nítrico sintase induzível, óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 beta, interleucina 6, ciclooxigenase-2 e prostaglandina E2, além de reduzir mRNA para citocinas pró-inflamatórias (Liu *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2020b).

Conseqüentemente, foi observado menor dano em neurônios da linhagem SH-SY5Y, derivadas de humanos. Adicionalmente, em um modelo animal de castração, a suplementação desse hormônio normalizou a ativação da micróglia e de astrócitos no córtex e hipocampo, além de melhorar o desempenho em testes comportamentais de avaliação das funções cognitivas e motoras que foram impactadas pelo lipopolissacarídeo (Yang *et al.*, 2020b).

A DHT interfere negativamente na expressão dos receptores tipo Toll 4 (TLR4) da micróglia (receptores chave nas respostas inflamatórias) e na cascata de sinalizadores MyD88, NF- $\kappa$ B p65 fosforilado e MAPK p38 fosforilado (Yang *et al.*, 2020a, 2020b). Esse mecanismo inflamatório depende da via de sinalização TLR4-NF- $\kappa$ B que se inicia após a ativação do TLR4 pelo agente nocivo e posteriormente propaga a sinalização por meio de proteínas adaptadoras como MyD88 para ativação de MAPKs e de fatores de transcrição como NF- $\kappa$ B. No núcleo, esse fator controla a expressão de genes inflamatórios para produção de citocinas como interleucina 1 beta, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, que recrutam células imunes como as células microgliais e causa neuroinflamação elevando o dano celular (Kim *et al.*, 2023; Long *et al.*, 2024). Esses achados corroboram o efeito neuroprotetor dos HAs, em particular a DHT, contra processos neuroinflamatórios característicos de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla (Boyd *et al.*, 2022; Sun; Yu; Guan, 2023).

Zheng e colaboradores (2025) descobriram que a micróglia do hipocampo de camundongos apresentava diferenças sexo-específicas na expressão de microRNAs relacionados ao metabolismo de ácidos graxos. A TTT desempenharia um papel modulador nesses microRNAs com a regulação negativa do gene da sintase de ácidos graxos, o que se associou com redução da inflamação. Esse efeito foi mediado pela diminuição da fosforilação de NF- $\kappa$ B p65 e uma provável explicação para o ocorrido seria a redução de intermediários lipídicos produzidos pela sintase que são necessários para realizar a palmitoilação (ligação de ácido palmítico em resíduos proteicos) do adaptador MYD88. Esse processo é responsável por permitir o recrutamento da quinase IRAK4 e iniciar a cascata de ativação do NF- $\kappa$ B (Kim *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2025).

#### **5.4.4 Alterações moleculares da doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa que compreende a forma mais frequente de demência (Breijyeh; Karaman, 2020).

Um estudo de meta-análise mostrou que a DA na Europa é mais prevalente em grupos específicos, como mulheres (7,13% em comparação com 3,31% nos homens) e grupos etários

mais velhos, com aumento expressivo em indivíduo com 65 anos ou mais (Niu *et al.*, 2017). Fatores associados à expectativa de vida, genética, neuropatologia, resposta imune e influência de hormônios sexuais, que são aspectos diferentes entre os sexos, afetam o modo como a doença se desenvolve em homens e mulheres (Lutshumba *et al.*, 2023).

Os estágios clínicos da DA evoluem como pré-clínico, comprometimento leve da cognição e demência (Monteiro *et al.*, 2023). Os sintomas mais comuns envolvem prejuízo inicial da memória episódica de curto prazo e podem evoluir para dificuldades na linguagem, comprometimento das funções executivas e da memória declarativa (Knopman *et al.*, 2021). Na DA, as alterações mais frequentes que lesam as conexões no cérebro são a formação de placas A $\beta$  pelo acúmulo, principalmente, das variantes A $\beta$ 42 no meio extracelular e emaranhados neurofibrilares, com o depósito de tau hiperfosforilada no meio intracelular, o que gera dano na estrutura do neurônio. Essas alterações podem ser sinérgicas no agravamento da DA. Os peptídeos A $\beta$  são formados pela quebra da proteína precursora de amiloide (APP) pelas enzimas  $\beta$ -secretases e  $\gamma$ -secretases. Já a proteína Tau é responsável pela estabilização da estrutura neuronal, mas quando hiperfosforilada pode formar emaranhados que prejudicam o funcionamento dos neurônios (Busche; Hyman, 2020; Hampel *et al.*, 2021; Knopman *et al.*, 2021).

Os neuroesteroides, em quantidades fisiológicas, podem diretamente auxiliar na manutenção da função cerebral e possuem papel no processamento de proteínas tóxicas associadas à DA (Radaghdam *et al.*, 2021). Expressão elevada da APP nos neurônios do hipocampo pode deturpar o metabolismo intracelular do colesterol, que é um processo de extrema importância para o início da síntese dos hormônios esteroidais. A superexpressão de APP, selvagem ou mutante, e de Tau mutante em células do hipocampo diminuiu os níveis de StAR, proteína importante no transporte de colesterol para a matriz mitocondrial interna, onde ocorre a formação de pregnenolona. Esses efeitos foram comparativamente mais pronunciados em células portadoras de APP mutante. No entanto, quando houve superexpressão de StAR, os níveis de pregnenolona aumentaram e a neurotoxicidade e a disfunção mitocondrial induzidas por essas proteínas neurotóxicas foram reduzidas (Manna *et al.*, 2023a, 2023b). Uma análise transcriptômica comparativa entre indivíduos com DA e controles cognitivamente saudáveis revelou que a redução da expressão de StAR na DA foi exclusivamente acentuada em mulheres (Manna; Yang; Reddy, 2025). Esses achados indicam relação entre a biossíntese de neuroesteroides, influenciada pela regulação do transporte de colesterol por StAR, e efeitos protetores em alterações associadas à DA.

Com relação aos neuroesteroides androgênicos, esses hormônios podem efetivar a neuroproteção na DA de forma direta ou indireta (após conversão em estradiol) modulando o acúmulo de A $\beta$  e a hiperfosforilação de Tau (Pike, 2001; Rosario; Carroll; Pike, 2010). O pré-tratamento de células microgliais com DHT aumentou a capacidade de limpeza de peptídeos A $\beta$ 42 no ambiente intra e extracelular de forma independente de RA. Esse efeito foi associado a uma maior expressão do receptor de peptídeo formil 2 e da enzima conversora de endotelina 1c. A redução da resposta inflamatória induzida por esses peptídeos foi mediada tanto pela TTT quanto pela DHT, por meio da diminuição da ativação de MAPK p38 e NF- $\kappa$ B e menor liberação de TNF $\alpha$  e interleucina 1 beta. Em animais, a administração do andrógeno reduziu a citocina inflamatória interleucina 1 beta e a morte neuronal no hipocampo após exposição ao A $\beta$  42 (Yao *et al.*, 2017).

O receptor de peptídeo formil 2 possui papel na detecção de A $\beta$  e está relacionado com o controle de processos inflamatório e eliminação desses peptídeos, o que previne os efeitos neurotóxicos na DA (Busch *et al.*, 2022; Trojan *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2017). Já a enzima conversora de endotelina 1c é uma metaloendopeptidase intracelular que participa da quebra de A $\beta$ , especialmente das formas monoméricas, o que reduz a formação de agregados tóxicos característicos da DA (Ries; Sastre, 2016). Dessa forma, a ação dos andrógenos nessas vias fornece uma dupla proteção: promove a captação de A $\beta$  por aumento do receptor de peptídeo formil 2 e favorece a degradação dos peptídeos pela enzima conversora de endotelina 1c, resultando na diminuição da neuroinflamação.

Outros achados evidenciam que os andrógenos também realizam a manutenção das concentrações da enzima neprilisina (NEP), responsável pela decomposição de A $\beta$ , no cérebro de animais. A diminuição desse peptídeo foi dependente da ativação e RA e da ação da NEP (Yao *et al.*, 2008).

Adicionalmente, a privação de HA aumenta a hiperfosforilação de Tau causada pela ativação dos receptores de glicocorticóides, o que normalmente ocorre durante o envelhecimento e em situações de estresse elevado (Monteiro-Fernandes *et al.*, 2021). As ações protetoras dos andrógenos nas modificações de Tau podem ocorrer pela via da glicogênio sintase quinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), que é uma das principais quinases prováveis de agir na hiperfosforilação dessa proteína e gerar emaranhados neurofibrilares na DA (Lauretti; Dincer; Praticò, 2020; Yao *et al.*, 2025). O tratamento com TTT foi capaz de inativar, via fosforilação, a GSK3 $\beta$  e elevar os níveis de Akt fosforilada em modelos animais gonadectomizados. Em culturas celulares de neurônios primários, DHT e TTT reduziram fosforilação de Tau de forma rápida e sustentada, inativaram GSK3 $\beta$  e como nos modelos animais, aumentaram a ativação

da via Akt. A via de sinalização P13K-Akt-GSK3 $\beta$  e a ativação do RA é crucial para a indução da neuroproteção do HA nessas circunstâncias (Yao *et al.*, 2025).

### 5.5 Ação androgênica no comportamento e cognição

O controle do eixo HPA é importante nas respostas ao estresse e essa via apresenta diferenças significativas entre machos e fêmeas. Roedores fêmeas possuem maiores concentrações fisiológicas de corticosterona (equivalente ao cortisol em humanos), hormônio relacionado ao estresse. Esse hormônio é liberado após estimulação da adrenal pelo ACTH, os quais também estão mais elevados em mulheres e essas características podem influenciar no comportamento ansioso e depressivo de forma diferente entre os sexos (Zuloaga *et al.*, 2020). Os hormônios gonadais, como os HAs, também são distintamente ativos na regulação do eixo HPA e podem modular esses mecanismos comportamentais. Em especial, HAs realizam *feedback* negativo na via HPA, diminuem os níveis da globulina ligadora de corticosteroides e suprimem a liberação excessiva de hormônio liberador de corticotrofina ao regular a atividade do CRFR1, o que conseqüentemente reduz a atividade do cortisol/corticosterona e impacta o comportamento relacionado ao estresse (Rybka *et al.*, 2022; Sommers *et al.*, 2024; Zuloaga; Lafrican; Zuloaga, 2024).

Comprovando o papel dos HAs no comportamento modulado pela suscetibilidade ao estresse, um estudo experimental demonstrou que o bloqueio da atividade do RA em modelos animais, por ação da flutamida que é um antiandrogênico não esteroide, alterou a dinâmica de dominância e submissão, sendo a MeA destacada como a região cerebral mais influenciada por esse controle hormonal. Na ausência da ação do RA, machos submetidos a um teste de derrota condicionada (avalia a mudança na resposta de um animal após ele ter sofrido uma derrota social), que anteriormente exibiam dominância em situações de confronto, passaram a apresentar comportamento submisso e níveis mais elevados de estresse em embates posteriores (Cooper *et al.*, 2021). Outro experimento utilizando animais mutantes que expressavam RA disfuncional evidenciou que a atividade desse receptor é impactante no comportamento de ansiedade. Animais mutantes, independentemente do tratamento hormonal com TTT, desenvolveram comportamento ansioso e menos exploratório nos testes comportamentais de campo aberto, teste do novo objeto, teste do labirinto em cruz elevado e teste da caixa claro/escuro (Chen *et al.*, 2014). Análises imunohistoquímicas mostram que as regiões do SNC mais impactadas por esse mecanismo ansiolítico são a amígdala basolateral e núcleo supraquiasmático (Chen; Jordan; Breedlove, 2021). Esses dados sugerem que os HAs são

potentes moduladores dos comportamentos de estresse e ansiedade, de maneira dependente da ativação dos RAs.

Adicionalmente, o BNST e o núcleo paraventricular do hipotálamo são regiões que conhecidamente estão envolvidas no circuito de estresse e ansiedade do SNC, além de produzirem elevadas concentrações do fator de liberação de corticotrofina (Rasiah; Loewen; Bains, 2023; Van de Poll; Cras; Ellender, 2023). Os efeitos organizacionais dos HAs durante a puberdade, os quais medeiam a sensibilidade ao estresse na fase adulta, também foram observados em regiões cerebrais como BNST e no núcleo paraventricular em camundongos. Nos testes comportamentais, camundongos castrados antes da puberdade exibiram redução na abordagem social e maior vigilância quando expostos ao estresse de derrota social. Grupos que receberam reposição de TTT e DHT na puberdade não desenvolveram esses comportamentos na idade adulta (Wright *et al.*, 2023).

A ação dos HAs na memória e no aprendizado também foi avaliada em estudos com humanos e em modelos animais. Em humanos, um criterioso estudo observacional comparativo entre pacientes com câncer de próstata submetidos à terapia de privação androgênica e um grupo não exposto a esse tratamento mostrou que a ausência a longo prazo desses hormônios se correlaciona com prejuízo significativo na aprendizagem verbal no e na recordação verbal (Pergolizzi *et al.*, 2024). Em modelos animais, ratas ovariectomizadas e suplementadas com uma variedade de andrógenos (TTT, DHT, AD e DHEA) mostraram aprimoramento de aspectos da memória em testes comportamentais (Luine *et al.*, 2025). Nesse experimento, os pesquisadores observaram que a memória de reconhecimento avaliada no teste de reconhecimento de objetos foi melhorada por todos os compostos androgênicos testados. No teste de localização do objeto, apenas DHEA, DHT e AD demonstraram efeitos benéficos na memória espacial. O bloqueio da aromatase pelo composto letrozol não interferiu nos efeitos observados, portanto a ação foi mediada por vias androgênicas independentes da conversão em estrogênio. Esses resultados foram concomitantes a um aumento da densidade de espinhas dendríticas no córtex pré-frontal e na CA1 hipocampal, o que demonstra uma associação entre a melhora do desempenho da memória com a plasticidade sináptica induzida por HAs nessas regiões.

Em contraposição aos efeitos benéficos no comportamento, outros trabalhos avaliam a relação da exposição androgênica pré-natal, especialmente em fêmeas, e o uso suprafisiológico de andrógenos exógenos (anabolizantes) com o desenvolvimento de comportamentos ansiosos, estresse, comprometimento cognitivo e agressividade (Bertozzi *et al.*, 2018; Chegeni *et al.*, 2021; Risal *et al.*, 2021; Zuloaga; Lafrican; Zuloaga, 2024).

Doses elevadas de decanoato de nandrolona, que é um esteroide anabolizante androgênico, em ratos Wistar machos adolescentes prejudicaram o aprendizado e a aquisição de memória de evitação passiva no teste de esQUIVA passiva (Moradpour *et al.*, 2022). Esse resultado é refletido por uma redução na latência de entrada no compartimento escuro durante o teste de retenção. O mecanismo por trás desses efeitos adversos da nandrolona seria atribuído à interação direta desse composto com RAs.

Esses achados permitem inferir que HAs estão intimamente associados ao desempenho comportamental e às habilidades cognitivas. Os efeitos benéficos são dependentes de concentrações fisiológicas desses hormônios e níveis muito elevados ou deficitários podem prejudicar componentes da cognição e do comportamento.

## 5.6 Neurofarmacologia e perspectivas

HAs podem desempenhar elevada influência no desenvolvimento, na neuroplasticidade, na neuroproteção e no comportamento, como foi abordado no decorrer desse trabalho. Esses achados abrem um "leque" de oportunidades para o desenvolvimento de estudos sobre terapias que envolvam a modulação de vias androgênicas e que busquem mimetizar seus efeitos benéficos em inúmeras condições patológicas no SNC.

Uma abordagem inovadora é o uso de moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMs). Esses compostos são capazes estimular ou inibir de forma altamente seletiva a função dos RAs em diferentes tecidos, de modo que há a replicação dos efeitos benéficos dos HAs no alvo e minimização dos efeitos colaterais indesejáveis em outros órgãos (Solomon *et al.*, 2019). O fármaco SARM ACP-105 (10 mg/kg), por exemplo, demonstrou em estudos com modelos animais transgênicos 3xTG-AD (mimetizam a patologia da DA) o aprimoramento da memória espacial, avaliada pelo teste do labirinto aquático de Morris, quando combinado a um agonista seletivo do receptor de estrogênio  $\beta$  (AC-186). ACP-105 sozinho e combinado com AC-186 (10 mg/kg), administrado 4 vezes por semana em um período de 4 a 7 meses, foi capaz de reduzir o comportamento relacionado à ansiedade nos testes labirinto em cruz elevado e campo aberto. Os resultados ainda se estenderam para o campo da bioquímica, com diminuição significativa nos níveis de A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42 e aumento na expressão da NEP e enzima degradadora de insulina, que estão ligadas à depuração dos peptídeos A $\beta$ . Adicionalmente, uma regulação positiva na expressão de RA no hipocampo pôde ser observada (George *et al.*, 2013). Esses achados demonstram um papel neuroprotetor em aspecto da DA exercido pelo tratamento

combinado de SARMs não esteróides e agonistas seletivos do receptor de estrogênio  $\beta$ , com indícios de uma interação desses receptores de estrogênio e RAs.

O composto SARM RAD140 apresentou resultados semelhantes na neuroproteção de modelos *in vitro* e *in vivo*. Culturas neuronais tiveram aprimoramento da sobrevivência celular, redução de agregados de A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42 e resgate de neurônios em apoptose dependente da caspase. Nos modelos animais gonadectomizados, tratamento com RAD140 proporcionou proteção aos neurônios do hipocampo (regiões CA1 e CA2) contra a perda celular induzida pelo cainato (Jayaraman *et al.*, 2014).

Adicionalmente, outros estudos demonstraram que o BNN27, um análogo sintético de DHEA não metabolizável a andrógenos ativos (o que impede a indução de riscos como a progressão de câncer por estímulo hormonal ou outras ações deletérias) capaz de atravessar a BHE, pode exercer efeitos neuroprotetores por vias semelhantes às do DHEA (Yilmaz *et al.*, 2019). Pitsikas e Gravanis (2017) mostraram que o tratamento com BNN27 nas doses de 3 e 10 mg/kg em ratos Wistar machos pode melhorar vários aspectos da memória de reconhecimento como aquisição, armazenamento e recuperação nos testes de localização e reconhecimento do novo objeto. Efeitos semelhantes foram observados em animais com comprometimento da memória de reconhecimento após serem expostos ao anestésico cetamina (Pitsikas; Gravanis, 2017), onde BNN27 agiu e reverteu deficiências nas fases pós-treinamento de consolidação ou recuperação da memória.

O mecanismo de ação do BNN27 envolve a ligação com elevada afinidade e específica no receptor TrkA. Esse composto induz a fosforilação sustentada desse receptor nos resíduos de tirosina e mimetiza a ligação de NGF, o que dá início a uma cascata de sinalização pró-sobrevivência com ativação de ERK1/2 e AKT. Nos ensaios *in vitro*, esse fármaco inibiu significativamente a apoptose em neurônios simpáticos (Pediaditakis *et al.*, 2016). Isso permite concluir que BNN27 é um composto promissor que pode ser aproveitado para modular seletivamente as vias de sinalização de TrkA, com implicações significativas para o tratamento de doenças neurodegenerativas e neuroproteção.

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos achados desta revisão, é possível inferir que os HAs exercem um papel amplo na manutenção da estrutura e das funções cerebrais. Diversas funções foram atribuídas a esses esteroides, incluindo a modulação de vias moleculares durante o desenvolvimento do SNC, a interferência em processos relacionados ao aprendizado, comportamento e memória, bem como a indução de efeitos neuroprotetores por meio de vias específicas com implicações farmacológicas relevantes. A ampla distribuição dos RAs no SNC reflete a diversidade funcional dos HAs nesse sistema. Contudo, é necessário cautela ao extrapolar resultados entre diferentes espécies, dado que há variações significativas na expressão e na localização dos RAs, o que pode impactar a interpretação dos efeitos observados.

Observou-se que tanto o período quanto a duração da exposição aos HAs são determinantes para seus efeitos sobre o SNC. A exposição pré-natal e pós-natal, por exemplo, influencia a diferenciação sexual de estruturas cerebrais e pode modular circuitos comportamentais e moleculares, afetando a suscetibilidade a distúrbios como o TEA e a epilepsia. Outro achado de destaque é a dependência dos efeitos dos HAs de suas concentrações plasmáticas. Níveis fisiológicos de TTT e DHT estão associados à promoção da plasticidade e da proteção. No entanto, concentrações supra-fisiológicas podem provocar efeitos opostos, incluindo prejuízo cognitivo e alterações comportamentais adversas.

Além disso, verificou-se que os efeitos dos andrógenos variam conforme o subtipo de receptor ativado. Uma variante do receptor androgênico, o AR45, demonstrou desencadear efeitos deletérios, como a exacerbação do estresse oxidativo. Paralelamente, a conversão de TTT em estradiol revelou-se um mecanismo protetor frente ao dano oxidativo, evidenciando a necessidade de estudos adicionais que diferenciem os efeitos diretos dos HAs daqueles mediados por metabólitos estrogênicos nos processos de neuroproteção.

Ademais, a variedade de vias sinalizatórias pelas quais os HAs exercem seus efeitos reforça seu potencial terapêutico para condições neurológicas específicas. Fármacos como os SARMs atuam de forma direcionada, minimizando efeitos colaterais em tecidos periféricos. Outros análogos hormonais têm demonstrado efeitos benéficos sobre a cognição e a preservação da memória, reforçando a relevância dos HAs na manutenção do funcionamento cerebral e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais precisas e seguras.

Portanto, os efeitos mediados pelos HAs vão além de sua função clássica na manutenção de características sexuais primária, secundárias e masculinização do organismo. Sua ação se estende para a neuromodulação em diversas vias do SNC, que podem influenciar

no desenvolvimento desse sistema e contribuir para a neuroproteção em diferentes contextos celulares e patológicos. Investigações futuras são importantes para integrar o conhecimento teórico básico em intervenções clínicas que utilizem tratamento capazes de aproveitar o potencial neuroprotetor das vias moduladas por HAs e que minimizem os seus efeitos deletérios no organismo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, Guy E. Ovarian and Adrenal Contribution to Peripheral Androgens During the Menstrual Cycle. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 39, n. 2, p. 340–346, ago. 1974.

ADAMU, Alhamdu *et al.* The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 16, p. 1347987, 12 abr. 2024.

AINSLIE, Rebecca J. *et al.* RISING STARS: Androgens and immune cell function. **Journal of Endocrinology**, v. 261, n. 3, p. e230398, 3 abr. 2024.

ALEMANY, Marià. The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11952, jan. 2022.

AL-KHANATY, Abdullah *et al.* Adrenal Anatomy and Physiology. **Urologic Clinics of North America**, Comprehensive Medical and Surgical Management of Adrenal Pathology. v. 52, n. 2, p. 169–179, 1 maio 2025.

ALLISON, Carrie *et al.* Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Q-CHAT). A population screening study with follow-up: the case for multiple time-point screening for autism. **BMJ Paediatrics Open**, v. 5, n. 1, p. e000700, 28 maio 2021.

ALMEIDA, Maria *et al.* Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 1, p. 135–187, jan. 2017.

APOSTOLINAS, Stergios *et al.* Androgen receptor immunoreactivity in specific neural regions in normal and hypogonadal male mice: effect of androgens. **Brain Research**, v. 817, n. 1–2, p. 19–24, jan. 1999.

ARNOLD, A. P.; GORSKI, R. A. Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. **Annual Review of Neuroscience**, v. 7, p. 413–442, 1984.

ASKEW, Emily B. *et al.* Structural features discriminate androgen receptor N/C terminal and coactivator interactions. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Nuclear Receptor Structure: Dynamics and Function. v. 348, n. 2, p. 403–410, 30 jan. 2012.

AUYEUNG, Bonnie *et al.* Prenatal versus postnatal sex steroid hormone effects on autistic traits in children at 18 to 24 months of age. **Molecular Autism**, v. 3, n. 1, p. 17, 11 dez. 2012.

BAKKER, Julie. The Sexual Differentiation of the Human Brain: Role of Sex Hormones Versus Sex Chromosomes. *In*: COOLEN, Lique M.; GRATTAN, David R. (Orgs.). **Neuroendocrine Regulation of Behavior**. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2018. v. 43 p. 45–67.

BANKS, William A. Brain Meets Body: The Blood-Brain Barrier as an Endocrine Interface. **Endocrinology**, v. 153, n. 9, p. 4111–4119, 1 set. 2012.

BARSKY, Sabrina Tziviva; MONKS, Douglas Ashley. The role of androgens and global and tissue-specific androgen receptor expression on body composition, exercise adaptation, and performance. **Biology of Sex Differences**, v. 16, n. 1, p. 28, 23 abr. 2025.

BASU, Trina *et al.* Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Dysfunction Elevates SUDEP Risk in a Sex-Specific Manner. **eNeuro**, v. 11, n. 7, p. ENEURO.0162-24.2024, 9 jul. 2024.

BAULIEU, Etienne-Emile; ROBEL, Paul. Neurosteroids: A new brain function? **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 37, n. 3, p. 395–403, 20 nov. 1990.

BERTOZZI, Giuseppe *et al.* The Role of Anabolic Androgenic Steroids in Disruption of the Physiological Function in Discrete Areas of the Central Nervous System. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 7, p. 5548–5556, 2018.

BEVERUNGEN, Henrike *et al.* Rehabilitation Decreases Spasticity by Restoring Chloride Homeostasis through the Brain-Derived Neurotrophic Factor-KCC2 Pathway after Spinal Cord Injury. **Journal of Neurotrauma**, v. 37, n. 6, p. 846–859, 15 mar. 2020.

BEYENBURG, Stefan *et al.* Androgen receptor mRNA expression in the human hippocampus. **Neuroscience Letters**, v. 294, n. 1, p. 25–28, nov. 2000.

BHASIN, Shalender *et al.* Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 5, p. 1715–1744, 1 maio 2018.

BOYD, Rachel J. *et al.* Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, p. 223, 8 set. 2022.

BRADSHAW, Jessica L. *et al.* Impact of sex and hypoxia on brain region-specific expression of membrane androgen receptor AR45 in rats. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1420144, 18 jul. 2024.

BRANDT, Nicola *et al.* Sex-specific features of spine densities in the hippocampus. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 11405, 9 jul. 2020.

BRANN, Darrell W. *et al.* Brain-derived estrogen and neural function. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 132, p. 793–817, jan. 2022.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020.

BROCK, O.; DE MEES, C.; BAKKER, J. Hypothalamic Expression of Oestrogen Receptor  $\alpha$  and Androgen Receptor is Sex-, Age- and Region-Dependent in Mice. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 27, n. 4, p. 264–276, abr. 2015.

BROOKS, David C. *et al.* Brain Aromatase and the Regulation of Sexual Activity in Male Mice. **Endocrinology**, v. 161, n. 10, p. bqaa137, 10 set. 2020.

BUONOCORE, Federica *et al.* Transcriptomic sex differences in early human fetal brain development. **Communications Biology**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 25 abr. 2025.

BUSCH, Lukas *et al.* Amyloid beta and its naturally occurring N-terminal variants are potent activators of human and mouse formyl peptide receptor 1. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 298, n. 12, p. 102642, 27 out. 2022.

BUSCHE, Marc Aurel; HYMAN, Bradley T. Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**, v. 23, n. 10, p. 1183–1193, out. 2020.

CAMACHO-ARROYO, Ignacio *et al.* Expression pattern of sex steroid hormone receptors in the adult male rabbit brain. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 92, p. 106922, 1 jul. 2025.

CANTERO-FORTIZ, Yahveth; BOADA, Mercè. The role of inflammation in neurological disorders: a brief overview of multiple sclerosis, Alzheimer's, and Parkinson's disease'. **Frontiers in Neurology**, v. 15, p. 1439125, 29 out. 2024.

CAO, Jiaxin *et al.* Androgen deprivation exacerbates AD pathology by promoting the loss of microglia in an age-dependent manner. **Life Sciences**, v. 355, p. 122973, 15 out. 2024.

CARA, Alexandra L. *et al.* Distribution of androgen receptor mRNA in the prepubertal male and female mouse brain. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 33, n. 12, p. e13063, 2021.

CARONI, Pico; DONATO, Flavio; MULLER, Dominique. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 7, p. 478–490, jul. 2012.

CASTILHO, Beatriz Vieira *et al.* Esteroides anabolizantes androgênicos: conscientização sobre uso indiscriminado, utilização na terapêutica e relação risco-benefício. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, v. 33, n. 3, p. 89–95, 20 dez. 2021.

CHARALAMPOPOULOS, Ioannis; MARGIORIS, Andrew N.; GRAVANIS, Achille. Neurosteroid dehydroepiandrosterone exerts anti-apoptotic effects by membrane-mediated, integrated genomic and non-genomic pro-survival signaling pathways. **Journal of Neurochemistry**, v. 107, n. 5, p. 1457–1469, dez. 2008.

CHEGENI, Razieh *et al.* Anabolic-androgenic steroid administration increases self-reported aggression in healthy males: a systematic review and meta-analysis of experimental studies. **Psychopharmacology**, v. 238, n. 7, p. 1911–1922, 2021.

CHEN, Chieh V. *et al.* New knockout model confirms a role for androgen receptors in regulating anxiety-like behaviors and HPA response in mice. **Hormones and behavior**, v. 65, n. 3, p. 211–218, mar. 2014.

CHEN, Chieh V.; JORDAN, Cynthia L.; BREEDLOVE, S. Marc. Testosterone works through androgen receptors to modulate neuronal response to anxiogenic stimuli. **Neuroscience Letters**, v. 753, p. 135852, 14 maio 2021.

CHEN, Xudong *et al.* Arc weakens synapses by dispersing AMPA receptors from postsynaptic density via modulating PSD phase separation. **Cell Research**, v. 32, n. 10, p. 914–930, out. 2022.

CHINN, Gregory A. *et al.* Androgenic modulation of the chloride transporter NKCC1 contributes to age-dependent isoflurane neurotoxicity in male rats. **Anesthesiology**, v. 133, n. 4, p. 852–866, 1 out. 2020.

CHOI, Yujeong *et al.* Amodiaquine promotes testosterone production and de novo synthesis of cholesterol and triglycerides in Leydig cells. **Journal of Lipid Research**, v. 62, p. 100152, 1 nov. 2021.

CLARKE, Michele V. *et al.* The androgen receptor in the hypothalamus positively regulates hind-limb muscle mass and voluntary physical activity in adult male mice. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 189, p. 187–194, maio 2019.

COLLAER, M. L.; HINES, M. Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? **Psychological Bulletin**, v. 118, n. 1, p. 55–107, jul. 1995.

COMIM, F. V. *et al.* Increased protein expression of LHCG receptor and 17 -hydroxylase/17-20-lyase in human polycystic ovaries. **Human Reproduction**, v. 28, n. 11, p. 3086–3092, 1 nov. 2013.

COOPER, Matthew A. *et al.* Gonadal steroid hormone receptors in the medial amygdala contribute to experience-dependent changes in stress vulnerability. **Psychoneuroendocrinology**, v. 129, p. 105249, jul. 2021.

CUNHA, Gerald R. *et al.* Cornification and classical versus nonclassical androgen receptor signaling in mouse penile/preputial development. **Differentiation**, v. 121, p. 1–12, set. 2021.

DART, D. Alwyn *et al.* Analysis of androgen receptor expression and activity in the mouse brain. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 11115, 15 maio 2024.

DATTILO, Melina A. *et al.* Regulation and role of Acyl-CoA synthetase 4 in glial cells. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 208, p. 105792, 1 abr. 2021.

DAVEY, Rachel A.; GROSSMANN, Mathis. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 37, n. 1, p. 3–15, fev. 2016.

DAVISON, Sonia; BELL, Robin. Androgen Physiology. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 24, n. 2, p. 071–077, abr. 2006.

DEANGELIS, Anthony M.; ROY-O'REILLY, Meaghan; RODRIGUEZ, Annabelle. Genetic Alterations Affecting Cholesterol Metabolism and Human Fertility. **Biology of Reproduction**, v. 91, n. 5, p. 117, nov. 2014.

DENNEY, Katherine A. *et al.* Comparative analysis of gonadal hormone receptor expression in the postnatal house mouse, meadow vole, and prairie vole brain. **Hormones and Behavior**, v. 158, p. 105463, fev. 2024.

DI DONATO, Marzia *et al.* Androgens and NGF Mediate the Neurite-Outgrowth through Inactivation of RhoA. **Cells**, v. 12, n. 3, p. 373, jan. 2023.

DOOLEY, Niamh *et al.* Is there an association between prenatal testosterone and autistic traits in adolescents? **Psychoneuroendocrinology**, v. 136, p. 105623, 1 fev. 2022.

DUONG, Phong *et al.* Neuroprotective and neurotoxic outcomes of androgens and estrogens in an oxidative stress environment. **Biology of Sex Differences**, v. 11, p. 12, 29 mar. 2020.

**Encyclopedia of Reproduction.** [S.l.]: Academic Press, 2018.

FISCHER, T. W. *et al.* New effects of caffeine on corticotropin-releasing hormone (CRH)-induced stress along the intrafollicular classical hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (CRH-R1/2, IP3 -R, ACTH, MC-R2) and the neurogenic non-HPA axis (substance P, p75NTR and TrkA) in ex vivo human male androgenetic scalp hair follicles. **The British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 1, p. 96–110, jan. 2021.

GALANO, Melanie; VENUGOPAL, Sathvika; PAPADOPOULOS, Vassilios. Role of STAR and SCP2/SCPx in the Transport of Cholesterol and Other Lipids. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 12115, 11 out. 2022.

GAO, Fengyi *et al.* Autophagy regulates testosterone synthesis by facilitating cholesterol uptake in Leydig cells. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 6, p. 2103–2119, 4 abr. 2018.

GARCIA, Jason *et al.* Regulation of Prostate Androgens by Megalin and 25-hydroxyvitamin D Status: Mechanism for High Prostate Androgens in African American Men. **Cancer Research Communications**, v. 3, n. 3, p. 371–382, 3 mar. 2023.

GARDNER, David G.; GREENSPAN, Francis S.; SHOBACK, Dolores M. (ORGS.). **Greenspan's basic & clinical endocrinology**. 9th ed ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC, 2011.

GELMANN, Edward P. Molecular Biology of the Androgen Receptor. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 13, p. 3001–3015, 1 jul. 2002.

GENAZZANI, Alessandro D. *et al.* Increased adrenal steroid secretion in response to CRF in women with hypothalamic amenorrhea. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 78, n. 3, p. 247–252, set. 2001.

GENAZZANI, Andrea R. *et al.* Androgens and the brain. **Maturitas**, v. 57, n. 1, p. 27–30, maio 2007.

GEORGE, Sonia *et al.* Nonsteroidal Selective Androgen Receptor Modulators and Selective Estrogen Receptor  $\beta$  Agonists Moderate Cognitive Deficits and Amyloid- $\beta$  Levels in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 4, n. 12, p. 1537–1548, 18 dez. 2013.

GIORGI, Filippo S. *et al.* The Role of Substantia Nigra Pars Reticulata in Modulating Clonic Seizures is Determined by Testosterone Levels During the Immediate Postnatal Period. **Neurobiology of disease**, v. 25, n. 1, p. 73–79, jan. 2007.

GOLDMAN, Anna L. *et al.* A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. **Endocrine Reviews**, v. 38, n. 4, p. 302–324, 1 ago. 2017.

GONZÁLEZ-ALONSO, Alba *et al.* Expression of Sex-Steroid Receptors and Sex Differences of Otp Glutamatergic Neurons of the Medial Extended Amygdala. **Journal of Comparative Neurology**, v. 533, n. 4, p. e70047, abr. 2025.

GRAVANIS, Achille *et al.* Neurosteroids and Microneurotrophins Signal Through NGF Receptors to Induce Prosurvival Signaling in Neuronal Cells. **Science Signaling**, v. 5, n. 246, p. pt8–pt8, 16 out. 2012.

GRUBE, Markus; HAGEN, Paul; JEDLITSCHKY, Gabriele. Neurosteroid Transport in the Brain: Role of ABC and SLC Transporters. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 11 abr. 2018.

GUNLUSOY, Bulent *et al.* Cognitive Effects of Androgen Deprivation Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer. **Urology**, v. 103, p. 167–172, maio 2017.

GUO, Guoxin *et al.* Testosterone modulates structural synaptic plasticity of primary cultured hippocampal neurons through ERK - CREB signalling pathways. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 503, p. 110671, mar. 2020.

HAMMOND, Geoffrey L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. **The Journal of Endocrinology**, v. 230, n. 1, p. R13–R25, 1 jul. 2016.

HAMPEL, Harald *et al.* The Amyloid- $\beta$  Pathway in Alzheimer's Disease. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 10, p. 5481–5503, out. 2021.

HAMPL, Richard; BIČÍKOVÁ, Marie; SOSVOROVÁ, Lucie. Hormones and the blood-brain barrier. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 21, n. 3, p. 159–164, 1 mar. 2015.

HAMZE, Mira *et al.* Regulation of Neuronal Chloride Homeostasis by Pro- and Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) via KCC2 Cation–Chloride Cotransporters in Rat Cortical Neurons. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p. 6253, 6 jun. 2024.

HANDA, Robert J. *et al.* Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and foot shock stressors. **Physiology & Behavior**, v. 55, n. 1, p. 117–124, jan. 1994.

HANDA, Robert J.; WEISER, Michael J. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, n. 2, p. 197–220, abr. 2014.

HANDELSMAN, David J. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse. *In: Endotext [Internet]. [S.l.]: MDText.com, Inc., 2020.*

HAQUE, Md. Nazmul; BHUIYAN, Mohammad Maqueshudul Haque; MOON, Il Soo. Stigmasterol activates Cdc42-Arp2 and Erk1/2-Creb pathways to enrich glutamatergic synapses in cultures of brain neurons. **Nutrition Research**, v. 56, p. 71–78, 1 ago. 2018.

HARRIS, K. M.; STEVENS, J. K. Dendritic spines of rat cerebellar Purkinje cells: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. **Journal of Neuroscience**, v. 8, n. 12, p. 4455–4469, 1 dez. 1988.

HARRIS, K. M.; STEVENS, J. K. Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. **Journal of Neuroscience**, v. 9, n. 8, p. 2982–2997, 1 ago. 1989.

HATANAKA, Yusuke *et al.* Rapid increase of spines by dihydrotestosterone and testosterone in hippocampal neurons: Dependence on synaptic androgen receptor and kinase networks. **Brain Research**, v. 1621, p. 121–132, set. 2015.

HINES, Melissa; CONSTANTINESCU, Mihaela; SPENCER, Debra. Early androgen exposure and human gender development. **Biology of Sex Differences**, v. 6, n. 1, p. 3, 26 fev. 2015.

HOFMAN, M. A.; SWAAB, D. F. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study. **Journal of Anatomy**, v. 164, p. 55–72, jun. 1989.

HONG, Jian-Hua *et al.* Different androgen deprivation therapies might have a differential impact on cognition - An analysis from a population-based study using time-dependent exposure model. **Cancer Epidemiology**, v. 64, p. 101657, fev. 2020.

HUIJGENS, Patty T. *et al.* Effects of gonadectomy and dihydrotestosterone on neuronal plasticity in motivation and reward related brain regions in the male rat. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 33, n. 1, p. e12918, jan. 2021.

IIN FADHILAH UTAMI, Tammasse; FACHRUL, Tamrin. Different of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Male and Female. **Reproductive Medicine International**, v. 6, n. 1, 31 dez. 2023.

IMMENSCHUH, Jana *et al.* Sex differences in distribution and identity of aromatase gene expressing cells in the young adult rat brain. **Biology of Sex Differences**, v. 14, n. 1, p. 54, 1 set. 2023.

INACIO, Marlene *et al.* 46,XY DSD due to 17 $\beta$ -HSD3 Deficiency and 5 $\alpha$ -Reductase Type 2 Deficiency. *In*: NEW, Maria I.; SIMPSON, Joe Leigh (Orgs.). **Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders and Hot Topics in Endocrinology: Proceedings of the 2nd World Conference**. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York, NY: Springer New York, 2011. v. 707 p. 9–14.

IPULAN-COLET, Lerrie Ann. Sexual dimorphism through androgen signaling; from external genitalia to muscles. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 27 jul. 2022.

ISLAM, Md Nabiul *et al.* Androgen Affects the Dynamics of Intrinsic Plasticity of Pyramidal Neurons in the CA1 Hippocampal Subfield in Adolescent Male Rats. **Neuroscience**, v. 440, p. 15–29, 1 ago. 2020.

JAHAN, M. R. *et al.* Species differences in androgen receptor expression in the medial preoptic and anterior hypothalamic areas of adult male and female rodents. **Neuroscience**, v. 284, p. 943–961, jan. 2015.

JAYARAMAN, Anusha *et al.* Selective Androgen Receptor Modulator RAD140 Is Neuroprotective in Cultured Neurons and Kainate-Lesioned Male Rats. **Endocrinology**, v. 155, n. 4, p. 1398–1406, 1 abr. 2014.

JOMOVA, Klaudia *et al.* Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. **Archives of Toxicology**, v. 97, n. 10, p. 2499–2574, 2023.

JORRATT, Pascal *et al.* Endogenous Modulators of NMDA Receptor Control Dendritic Field Expansion of Cortical Neurons. **Molecular Neurobiology**, v. 60, n. 3, p. 1440–1452, 1 mar. 2023.

KALYANARAMAN, Hema *et al.* Crosstalk between androgen receptor and protein kinase G signaling in bone: implications for osteoporosis therapy. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 46, n. 3, p. 279–294, 1 mar. 2025.

KAPRARA, Athina; HUHTANIEMI, Ilpo T. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. **Metabolism, Reproductive Endocrinology: Novel Insights into Pathophysiology and Clinical Practice**. v. 86, p. 3–17, 1 set. 2018.

KARPOV, Mikhail *et al.* Pregnenolone and progesterone production from natural sterols using recombinant strain of *Mycolicibacterium smegmatis* mc2 155 expressing mammalian steroidogenesis system. **Microbial Cell Factories**, v. 23, n. 1, p. 105, 9 abr. 2024.

KIGHT, Katherine E.; MCCARTHY, Margaret M. Androgens and the developing hippocampus. **Biology of Sex Differences**, v. 11, n. 1, p. 30, 1 jun. 2020.

KIM, Hyo-Jin *et al.* Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. **Immunity & Ageing**, v. 20, n. 1, p. 67, 24 nov. 2023.

KIM, Young-Chan *et al.* Toll-like receptor mediated inflammation requires FASN-dependent MYD88 palmitoylation. **Nature Chemical Biology**, v. 15, n. 9, p. 907–916, set. 2019.

KIMOTO, Tetsuya *et al.* Neurosteroid Synthesis by Cytochrome P450-Containing Systems Localized in the Rat Brain Hippocampal Neurons: N-Methyl-d-Aspartate and Calcium-Dependent Synthesis. **Endocrinology**, v. 142, n. 8, p. 3578–3589, 1 ago. 2001.

KNOPMAN, David S. *et al.* Alzheimer disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 1–21, 13 maio 2021.

KOKONA, Despina *et al.* The neurosteroid dehydroepiandrosterone (DHEA) protects the retina from AMPA-induced excitotoxicity: NGF TrkA receptor involvement. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 5, p. 2106–2117, 1 abr. 2012.

KRITSILIS, Marios *et al.* Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 2937, 27 set. 2018.

KUNG, Karson T. F. *et al.* No relationship between prenatal androgen exposure and autistic traits: convergent evidence from studies of children with congenital adrenal hyperplasia and of amniotic testosterone concentrations in typically developing children. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, v. 57, n. 12, p. 1455–1462, dez. 2016.

LAURENT, Michaël R. *et al.* Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 35539, 17 out. 2016a.

LAURENT, Michaël R. *et al.* Effects of sex hormone-binding globulin (SHBG) on androgen bioactivity *in vitro*. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 437, p. 280–291, 5 dez. 2016b.

LAURETTI, Elisabetta; DINCER, Ozlem; PRATICÒ, Domenico. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. **Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research**, v. 1867, n. 5, p. 118664, maio 2020.

LAWRENCE, Ben *et al.* New Insights into Testosterone Biosynthesis: Novel Observations from HSD17B3 Deficient Mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 15555, 8 dez. 2022.

LAWRENCE, Ben *et al.* Compensatory mechanisms that maintain androgen production in mice lacking key androgen biosynthetic enzymes. **The FASEB Journal**, v. 38, 18 nov. 2024.

LEE, Sung-Gyu *et al.* Hydroxylation and Lyase Reactions of Steroids Catalyzed by Mouse Cytochrome P450 17A1 (Cyp17a1). **Journal of inorganic biochemistry**, v. 240, p. 112085, mar. 2023.

LI, Jiaxin *et al.* Feedback inhibition of CREB signaling by p38 MAPK contributes to the negative regulation of steroidogenesis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 19, 16 mar. 2017.

LIIMATTA, Jani *et al.* Multiple androgen pathways contribute to the steroid signature of adrenarche. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 592, p. 112293, 1 out. 2024.

LITMAPS. **Litmaps**. [S. l.]: Litmap Ltd., 2025. Disponível em: <https://www.litmaps.com/>. Acesso em: 1 abr. 2025.

LIU, Li *et al.* DHT inhibits REDOX damage and neuroinflammation to reduce PND occurrence in aged mice via mmu\_circ\_0001442/miR-125a-3p/NUFIP2 axis. **Brain and Behavior**, v. 13, n. 10, p. e3180, 7 ago. 2023.

LLOYD-EVANS, Emyr; WALLER-EVANS, Helen. Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease. **Essays in Biochemistry**, v. 64, n. 3, p. 591–606, 23 set. 2020.

LOMBARDO, Michael V. *et al.* Sex-specific impact of prenatal androgens on social brain default mode subsystems. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 9, p. 2175–2188, set. 2020.

LONG, Jinyun *et al.* The role of ZC3H12D-regulated TLR4-NF- $\kappa$ B pathway in LPS-induced pro-inflammatory microglial activation. **Neuroscience Letters**, v. 832, p. 137800, 29 maio 2024.

LUINE, Victoria *et al.* Androgens Enhance Recognition Memory and Dendritic Spine Density in the Hippocampus and Prefrontal Cortex of Ovariectomized Female Rats. **Neuroscience**, v. 568, p. 465–475, mar. 2025.

LUTSHUMBA, Jenny *et al.* Sex-based differences in effector cells of the adaptive immune system during Alzheimer's disease and related dementias. **Neurobiology of Disease**, v. 184, p. 106202, 1 ago. 2023.

ŁYSIAK, Małgorzata *et al.* The sex-dependent role of the androgen receptor in glioblastoma: results of molecular analyses. **Molecular Oncology**, v. 16, n. 19, p. 3436–3451, out. 2022.

MAENNER, Matthew J. *et al.* Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. **MMWR Surveillance Summaries**, v. 72, n. 2, p. 1–14, 24 mar. 2023.

MANNA, Pulak R. *et al.* Regulation of retinoid mediated StAR transcription and steroidogenesis in hippocampal neuronal cells: Implications for StAR in protecting Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1869, n. 2, p. 166596, 1 fev. 2023a.

MANNA, Pulak R. *et al.* Protective function of StAR in amyloid- $\beta$  accumulated hippocampal neurotoxicity and neurosteroidogenesis: Mechanistic insights into Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1869, n. 6, p. 166738, 1 ago. 2023b.

MANNA, Pulak R.; YANG, Shengping; REDDY, P. Hemachandra. Transcriptomic analysis reveals suppression of steroidogenic acute regulatory protein in gender-specific differences in Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1871, n. 3, p. 167667, 1 mar. 2025.

MAO, X.; BARGER, S. W. Neuroprotection by dehydroepiandrosterone-sulfate: role of an NFkappaB-like factor. **Neuroreport**, v. 9, n. 4, p. 759–763, 9 mar. 1998.

MARCORA, Edoardo; CARLISLE, Holly; KENNEDY, Mary. The Role of the Postsynaptic Density and the Spine Cytoskeleton in Synaptic Plasticity. *In: Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. [S.l.: S.n.]. v. 4 p. 649–673.

MBIYDZENYUY, Ngala Elvis; QULU, Lihle-Appiah. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. **Metabolic Brain Disease**, v. 39, n. 8, p. 1613–1636, dez. 2024.

MCCARTHY, Margaret M. A new view of sexual differentiation of mammalian brain. **Journal of Comparative Physiology A**, v. 206, n. 3, p. 369–378, maio 2020.

MELAU, Cecilie *et al.* Characterization of Human Adrenal Steroidogenesis During Fetal Development. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 104, n. 5, p. 1802–1812, 21 dez. 2018.

MENDEL, C. M. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. **Endocrine Reviews**, v. 10, n. 3, p. 232–274, ago. 1989.

MENDELL, Ari L. *et al.* Expansion of mossy fibers and CA3 apical dendritic length accompanies the fall in dendritic spine density after gonadectomy in male, but not female, rats. **Brain Structure and Function**, v. 222, n. 1, p. 587–601, 1 jan. 2017.

MILLER, Walter L. Androgen synthesis in adrenarche. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 10, n. 1, p. 3–17, 1 mar. 2009.

MOGHADAMI, Sajjad *et al.* Gonadectomy reduces the density of androgen receptor-immunoreactive neurons in male rat's hippocampus: testosterone replacement compensates it. **Behavioral and Brain Functions**, v. 12, n. 1, p. 5, dez. 2016.

MONKS, D. A.; SWIFT-GALLANT, A. Non-neural androgen receptors affect sexual differentiation of brain and behaviour. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 30, n. 2, p. e12493, 2018.

MONTEIRO, Ana R. *et al.* Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. **Biochemical Pharmacology**, v. 211, p. 115522, maio 2023.

MONTEIRO-FERNANDES, D. *et al.* Sex Hormone Depletion Augments Glucocorticoid Induction of Tau Hyperphosphorylation in Male Rat Brain. **Neuroscience, Lifestyle and Brain Metaplasticity**. v. 454, p. 140–150, 1 fev. 2021.

MORADPOUR, F. *et al.* Castration Eliminates the Impairment Effects of Nandrolone on Passive Avoidance Learning of Adolescent Male Rats. **Neurophysiology**, v. 53, n. 2, p. 93–100, 1 mar. 2022.

MORISHITA, Masahiro *et al.* Two-Step Actions of Testicular Androgens in the Organization of a Male-Specific Neural Pathway from the Medial Preoptic Area to the Ventral Tegmental Area for Modulating Sexually Motivated Behavior. **The Journal of Neuroscience**, v. 43, n. 44, p. 7322–7336, 1 nov. 2023.

MOTWANI, Rohini; KRISHNA, Hare. Androgen Receptor (AR) Gene. *In*: SHACKELFORD, Todd K. (Org.). **Encyclopedia of Sexual Psychology and Behavior**. Cham: Springer International Publishing, 2024. p. 1–6.

MURAKAMI, G. *et al.* Rapid nongenomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: Androgen, oestrogen and corticosteroid. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 30, n. 2, p. e12561, fev. 2018.

MUTHU, Sakthi Jothi *et al.* Testosterone Influence on Microtubule-Associated Proteins and Spine Density in Hippocampus: Implications on Learning and Memory. **Developmental Neuroscience**, v. 44, n. 6, p. 498–507, 2022.

MUTHU, Sakthi Jothi; AND SEPPAN, Prakash. Apoptosis in hippocampal tissue induced by oxidative stress in testosterone deprived male rats. **The Aging Male**, v. 23, n. 5, p. 1598–1610, 4 dez. 2020.

NEWFIELD, Ron S. *et al.* Crinercerfont, a CRF1 Receptor Antagonist, Lowers Adrenal Androgens in Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 108, n. 11, p. 2871–2878, 18 out. 2023.

NIU, H. *et al.* Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. **Neurología**, v. 32, n. 8, p. 523–532, out. 2017.

OBST, Jon K. *et al.* Inhibitors of the transactivation domain of androgen receptor as a therapy for prostate cancer. **Steroids**, v. 210, p. 109482, 1 out. 2024.

OCAÑAS, Sarah R. *et al.* Differential Regulation of Mouse Hippocampal Gene Expression Sex Differences by Chromosomal Content and Gonadal Sex. **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 8, p. 4669–4702, 1 ago. 2022.

O'REILLY, Michael W. *et al.* 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 3, p. 840–848, 1 mar. 2017.

P. A., Haseena *et al.* Mitigation of synaptic and memory impairments via F-actin stabilization in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 200, 7 set. 2024.

PAPADOPOULOU-MARKETOU, Nektaria; KASSI, Eva; CHROUSOS, George P. Adrenal Androgens and Aging. In: FEINGOLD, Kenneth R. *et al.* (Orgs.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

PATEL, Dipan C.; THOMPSON, Emily G.; SONTHEIMER, Harald. Brain-Derived Neurotrophic Factor Inhibits the Function of Cation-Chloride Cotransporter in a Mouse Model of Viral Infection-Induced Epilepsy. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 961292, 8 jul. 2022.

PCHITSKAYA, Ekaterina; BEZPROZVANNY, Ilya. Dendritic Spines Shape Analysis—Classification or Clusterization? Perspective. **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, v. 12, p. 31, 30 set. 2020.

PEDIADITAKIS, Iosif *et al.* Selective and differential interactions of BNN27, a novel C17-spiroepoxy steroid derivative, with TrkA receptors, regulating neuronal survival and differentiation. **Neuropharmacology**, v. 111, p. 266–282, dez. 2016.

PENG, Hwei-Ming *et al.* Cytochrome b5 activates the 17,20-lyase activity of human cytochrome P450 17A1 by increasing the coupling of NADPH consumption to androgen production. **Biochemistry**, v. 55, n. 31, p. 4356–4365, 9 ago. 2016.

PEPER, Jiska S. *et al.* HPG-axis hormones during puberty: A study on the association with hypothalamic and pituitary volumes. **Psychoneuroendocrinology, PSYCHONEUROENDOCRINE IMAGING**. v. 35, n. 1, p. 133–140, 1 jan. 2010.

PERGOLIZZI, Denise *et al.* Cognitive effects of long-term androgen deprivation therapy in older men with prostate cancer. **Psycho-oncology**, v. 33, n. 3, p. e6336, mar. 2024.

PHOENIX, Charles H. *et al.* ORGANIZING ACTION OF PRENATALLY ADMINISTERED TESTOSTERONE PROPIONATE ON THE TISSUES MEDIATING MATING BEHAVIOR IN THE FEMALE GUINEA PIG<sup>1</sup>. **Endocrinology**, v. 65, n. 3, p. 369–382, set. 1959.

PICKETT, Lindsay A. *et al.* Microglia phagocytosis mediates the volume and function of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 10, p. e2212646120, 7 mar. 2023.

PIKE, Christian J. Testosterone attenuates  $\beta$ -amyloid toxicity in cultured hippocampal neurons. **Brain Research**, v. 919, n. 1, p. 160–165, 16 nov. 2001.

PIKE, Christian J. *et al.* Androgen cell signaling pathways involved in neuroprotective actions. **Hormones and Behavior**, Androgens in Health and Disease: new insights into roles and mechanisms of action. v. 53, n. 5, p. 693–705, 1 maio 2008.

PITSIKAS, Nikolaos; GRAVANIS, Achille. The novel dehydroepiandrosterone (DHEA) derivative BNN27 counteracts delay-dependent and scopolamine-induced recognition memory deficits in rats. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 140, p. 145–153, abr. 2017.

RADAGHDAM, Saeed *et al.* Molecular mechanisms of sex hormones in the development and progression of Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**, v. 764, p. 136221, 1 nov. 2021.

RAINEY, William E.; NAKAMURA, Yasuhiro. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 108, n. 3–5, p. 281–286, fev. 2008.

RAMZAN, Firyal *et al.* Both neural and global androgen receptor overexpression affect sexual dimorphism in the mouse brain. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 31, n. 6, p. e12715, 2019.

RASIAH, Neilen P.; LOEWEN, Spencer P.; BAINS, Jaideep S. Windows into stress: a glimpse at emerging roles for CRH<sup>PVN</sup> neurons. **Physiological Reviews**, v. 103, n. 2, p. 1667–1691, 1 abr. 2023.

REDDY, Radhika C. *et al.* Effect of Testosterone on Neuronal Morphology and Neuritic Growth of Fetal Lamb Hypothalamus-Preoptic Area and Cerebral Cortex in Primary Culture. **PloS One**, v. 10, n. 6, p. e0129521, 2015.

REISS, Allison B. *et al.* Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Focus on Cognitive Function and Mood. **Medicina**, v. 60, n. 1, p. 77, 30 dez. 2023.

REN, Baoliang *et al.* Nrf2 Deficiency Attenuates Testosterone Efficiency in Ameliorating Mitochondrial Function of the Substantia Nigra in Aged Male Mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 1–33, 18 fev. 2022.

RICHMOND, Erick J.; ROGOL, Alan D. Male pubertal development and the role of androgen therapy. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 3, n. 4, p. 338–344, abr. 2007.

RIES, Miriam; SASTRE, Magdalena. Mechanisms of A $\beta$  Clearance and Degradation by Glial Cells. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 8, p. 160, 5 jul. 2016.

RISAL, Sanjiv *et al.* Prenatal androgen exposure causes a sexually dimorphic transgenerational increase in offspring susceptibility to anxiety disorders. **Translational Psychiatry**, v. 11, p. 45, 13 jan. 2021.

RIVERA, Claudio *et al.* Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific K-Cl cotransporter KCC2. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 19, p. 4683–4691, 12 maio 2004.

ROBEL, Paul; BAULIEU, Etienne-Emile. Neurosteroids: Biosynthesis and function. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 5, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 1994.

ROHAYEM, Julia *et al.* The role of gonadotropins in testicular and adrenal androgen biosynthesis pathways—Insights from males with congenital hypogonadotropic hypogonadism on hCG/rFSH and on testosterone replacement. **Clinical Endocrinology**, v. 94, n. 1, p. 90–101, 2021.

ROSARIO, Emily R.; CARROLL, Jenna; PIKE, Christian J. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. **Brain Research**, v. 1359, p. 281–290, 4 nov. 2010.

RYBERG, Henrik *et al.* Testosterone associates differently with body mass index and age in serum and cerebrospinal fluid in men. **Journal of Internal Medicine**, v. 292, n. 4, p. 684–686, out. 2022.

RYBKA, Krystyna A. *et al.* Androgen Regulation of Corticotropin Releasing Factor Receptor 1 in the Mouse Brain. **Neuroscience**, v. 491, p. 185–199, maio 2022.

RYBKA, Krystyna A. *et al.* Sex differences in androgen receptor, estrogen receptor alpha, and c-Fos co-expression with corticotropin releasing factor expressing neurons in restrained adult mice. **Hormones and Behavior**, v. 156, p. 105448, nov. 2023.

SAMBA REDDY, Doodipala; THOMPSON, Wesley; CALDERARA, Gianmarco. Molecular mechanisms of sex differences in epilepsy and seizure susceptibility in chemical, genetic and acquired epileptogenesis. **Neuroscience letters**, v. 750, p. 135753, 17 abr. 2021.

SARKEY, Sara *et al.* Classical androgen receptors in non-classical sites in the brain. **Hormones and Behavior**, v. 53, n. 5, p. 753–764, maio 2008.

SARRIEAU, Alain *et al.* Androgen Binding Sites in Human Temporal Cortex. **Neuroendocrinology**, v. 51, n. 6, p. 713–716, 1990.

SAVIC, I.; ARVER, S. Sex differences in cortical thickness and their possible genetic and sex hormonal underpinnings. **Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)**, v. 24, n. 12, p. 3246–3257, dez. 2014.

SAVIC, Ivanka *et al.* Role of testosterone and Y chromosome genes for the masculinization of the human brain. **Human Brain Mapping**, v. 38, n. 4, p. 1801–1814, 10 jan. 2017.

SCHIFFER, Lina; ARLT, Wiebke; STORBECK, Karl-Heinz. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Androgens – revisiting their role as pleiotropic regulators of tissue function beyond the male reproductive system. v. 465, p. 4–26, 15 abr. 2018.

SILVA, Álvaro José Chávez; DE LAVOR, Mário Sérgio Lima. Nitroxidative Stress, Cell—Signaling Pathways, and Manganese Porphyrins: Therapeutic Potential in Neuropathic Pain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 5, p. 2050, jan. 2025.

SIMERLY, R. B. *et al.* Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 294, n. 1, p. 76–95, 1 abr. 1990.

SKUCAS, Vanessa A. *et al.* Testosterone depletion in adult male rats increases mossy fiber transmission, LTP, and sprouting in area CA3 of hippocampus. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 6, p. 2338–2355, 6 fev. 2013.

SMITH, Lee B.; WALKER, William H. The regulation of spermatogenesis by androgens. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, Regulation of Spermatogenesis Part II & DNA Replication. v. 30, p. 2–13, 1 jun. 2014.

SMYTH, C. D. *et al.* Ovarian thecal/interstitial androgen synthesis is enhanced by a follicle-stimulating hormone-stimulated paracrine mechanism. **Endocrinology**, v. 133, n. 4, p. 1532–1538, out. 1993.

SNYDER, Brina *et al.* Androgens modulate chronic intermittent hypoxia effects on brain and behavior. **Hormones and behavior**, v. 106, p. 62–73, nov. 2018.

SOLOMON, Zachary J. *et al.* Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. **Sexual Medicine Reviews**, v. 7, n. 1, p. 84–94, jan. 2019.

SOMMERS, Vera *et al.* Androgens Suppress Corticosteroid Binding Globulin in Male Mice, Affecting the Endocrine Stress Response. **Endocrinology**, v. 165, n. 10, p. bqae119, 27 ago. 2024.

SPRITZER, Mark D.; GALEA, Liisa A. M. Testosterone and dihydrotestosterone, but not estradiol, enhance survival of new hippocampal neurons in adult male rats. **Developmental Neurobiology**, v. 67, n. 10, p. 1321–1333, set. 2007.

SULLIVAN, Brennan J.; KADAM, Shilpa D. Brain Derived Neurotrophic Factor in Neonatal Seizures. **Pediatric neurology**, v. 118, p. 35–39, maio 2021.

SUN, Ye; YU, Haojun; GUAN, Yangtai. Glia Connect Inflammation and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. **Neuroscience Bulletin**, v. 39, n. 3, p. 466–478, 28 fev. 2023.

SWIFT-GALLANT, A. *et al.* Non-neural androgen receptor promotes androphilic odor preference in mice. **Hormones and Behavior**, v. 83, p. 14–22, 1 jul. 2016.

TAJOURI, Asma *et al.* *In vitro* functional characterization of androgen receptor gene mutations at arginine p.856 of the ligand-binding-domain associated with androgen insensitivity syndrome. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 208, p. 105834, 1 abr. 2021.

TERLOYEVA, Dina *et al.* Meconium androgens are correlated with ASD-related phenotypic traits in early childhood in a familial enriched risk cohort. **Molecular Autism**, v. 11, n. 1, p. 93, 23 nov. 2020.

THONGKORN, Surangrat *et al.* Investigation of autism-related transcription factors underlying sex differences in the effects of bisphenol A on transcriptome profiles and synaptogenesis in the offspring hippocampus. **Biology of Sex Differences**, v. 14, n. 1, p. 8, 20 fev. 2023.

TROJAN, Ewa *et al.* The N-Formyl Peptide Receptor 2 (FPR2) Agonist MR-39 Improves Ex Vivo and In Vivo Amyloid Beta (1–42)-Induced Neuroinflammation in Mouse Models of Alzheimer's Disease. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 12, p. 6203–6221, 2021.

TSUKAHARA, Shinji; MORISHITA, Masahiro. Sexually Dimorphic Formation of the Preoptic Area and the Bed Nucleus of the Stria Terminalis by Neuroestrogens. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 29 jul. 2020.

TULLIS, Jonathan E.; BAYER, K. Ulrich. Induction of LTP mechanisms in dually innervated dendritic spines. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 15855, 9 jul. 2024.

TULLY, Karl H. *et al.* Risk of Dementia and Depression in Young and Middle-aged Men Presenting with Nonmetastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy. **European Urology Oncology**, v. 4, n. 1, p. 66–72, fev. 2021.

TURCU, Adina F. *et al.* Adrenal-derived 11-Oxygenated 19-Carbon Steroids are the Dominant Androgens in Classic 21-Hydroxylase Deficiency. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 174, n. 5, p. 601–609, maio 2016.

VAN DE POLL, Yana; CRAS, Yasmin; ELLENDER, Tommas J. The neurophysiological basis of stress and anxiety - comparing neuronal diversity in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) across species. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 17, p. 1225758, 30 ago. 2023.

VAN MUISWINKEL, Freek L.; KUIPERIJ, H. Bea. The Nrf2-ARE Signalling pathway: promising drug target to combat oxidative stress in neurodegenerative disorders. **Current drug targets. CNS and neurological disorders**, v. 4, n. 3, p. 267–281, jun. 2005.

VUIC, Barbara *et al.* Neuroprotective Effects of Dehydroepiandrosterone Sulphate Against A $\beta$  Toxicity and Accumulation in Cellular and Animal Model of Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 13, n. 2, p. 432, 11 fev. 2025.

WALTERS, K. A.; HANDELSMAN, D. J. Role of androgens in the ovary. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Androgens – revisiting their role as pleiotropic regulators of tissue function beyond the male reproductive system. v. 465, p. 36–47, 15 abr. 2018.

WARTALSKI, Kamil *et al.* Androgen receptor-mediated non-genomic effects of vinclozolin on porcine ovarian follicles and isolated granulosa cells: Vinclozolin and non-genomic effects in porcine ovarian follicles. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 4, p. 377–386, 1 maio 2016.

WEBB, Stephanie J. *et al.* THE BIOLOGICAL ACTIONS OF DEHYDROEPIANDROSTERONE INVOLVES MULTIPLE RECEPTORS. **Drug metabolism reviews**, v. 38, n. 1–2, p. 89–116, 2006.

WOLF, Daniele C. *et al.* Sex-specific differences in KCC2 localisation and inhibitory synaptic transmission in the rat hippocampus. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 3186, 24 fev. 2022.

WRIGHT, Emily C. *et al.* Sexual differentiation of neural mechanisms of stress sensitivity during puberty. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 120, n. 43, p. e2306475120, 24 out. 2023.

XIE, Wenqian *et al.* Seasonal expressions of the translocator protein (18 kDa), voltage-dependent anion channel, and steroidogenic acute regulatory protein in the scent glands of muskrats (*Ondatra zibethicus*). **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 234, p. 106400, 1 nov. 2023.

YAN, Wensheng *et al.* Testosterone Upregulates the Expression of Mitochondrial ND1 and ND4 and Alleviates the Oxidative Damage to the Nigrostriatal Dopaminergic System in Orchiectomized Rats. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1202459, 2017.

YANG, Lei *et al.* Neuroprotection of dihydrotestosterone via suppression of the toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B signaling pathway in high glucose-induced BV-2 microglia inflammatory responses. **Neuroreport**, v. 31, n. 2, p. 139–147, 27 jan. 2020a.

YANG, Lei *et al.* Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. **Neurobiology of Disease**, v. 140, p. 104814, 1 jul. 2020b.

YAO, Mingzhong *et al.* Androgens regulate neprilysin expression: role in reducing  $\beta$ -amyloid levels. **Journal of Neurochemistry**, v. 105, n. 6, p. 2477–2488, 2008.

YAO, Mingzhong *et al.* Androgens Regulate Tau Phosphorylation Through Phosphatidylinositol 3-Kinase–Protein Kinase B–Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$  Signaling. **Neuroscience**, v. 568, p. 503–518, 5 mar. 2025.

YAO, Peng-Le *et al.* Androgen alleviates neurotoxicity of  $\beta$ -amyloid peptide (A $\beta$ ) by promoting microglial clearance of A $\beta$  and inhibiting microglial inflammatory response to A $\beta$ . **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 23, n. 11, p. 855–865, 20 set. 2017.

YE, Qiuyan *et al.* Role of Rho-associated kinases and their inhibitor fasudil in neurodegenerative diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 18, p. 1481983, 19 nov. 2024.

YILMAZ, Canelif *et al.* Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 55, p. 100788, 1 out. 2019.

YILMAZ, Nesibe; YASİN, Rida Zahiraldin Ibrahim; YILDIZ, Azibe. Intracerebroventricular injection of spexin stimulates the hypothalamic-pituitary-testicular axis and increases the secretion of male reproductive hormones in rats. **Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger**, v. 255, p. 152300, 1 ago. 2024.

ZÁRATE, Sandra; STEVNSNER, Tinna; GREDILLA, Ricardo. Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, 22 dez. 2017.

ZHANG, Lei *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfated derivative (DHEAS) regulate apoptosis during neurogenesis by triggering the Akt signaling pathway in opposing ways. **Molecular Brain Research**, v. 98, n. 1–2, p. 58–66, jan. 2002.

ZHANG, Shiyao *et al.* The role of SLC12A family of cation-chloride cotransporters and drug discovery methodologies. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 13, n. 12, p. 1471–1495, dez. 2023.

ZHENG, Haolin *et al.* Sex differences in the neuroinflammatory signaling pathway: effect of miRNAs on fatty acid synthesis in microglia. **Biology of Sex Differences**, v. 16, 4 fev. 2025.

ZHOU, Dan *et al.* Complete androgen insensitivity syndrome caused by a novel mutation in the androgen receptor gene and its mechanism. **Clinica Chimica Acta**, v. 531, p. 94–99, 1 jun. 2022.

ZULOAGA, Damian G. *et al.* Roles for androgens in mediating the sex differences of neuroendocrine and behavioral stress responses. **Biology of Sex Differences**, v. 11, n. 1, p. 44, 29 jul. 2020.

ZULOAGA, Damian G.; LAFRICAN, Jennifer J.; ZULOAGA, Kristen L. Androgen regulation of behavioral stress responses and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Hormones and Behavior**, v. 162, p. 105528, jun. 2024.

ZWAIN, Ismail H.; YEN, Samuel S. C. Neurosteroidogenesis in Astrocytes, Oligodendrocytes, and Neurons of Cerebral Cortex of Rat Brain. **Endocrinology**, v. 140, n. 8, p. 3843–3852, 1 ago. 1999.