

João Pedro Marques da Costa

Toxicidade de Esteróides Anabolizantes

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Pedro Marques da Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008009906, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na bibliografia desta monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de Setembro de 2013

(João Pedro Marques da Costa)

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Toxicidade de Esteróides Anabolizantes

Monografia da Unidade Curricular de Acompanhamento Farmacêutico

Setembro de 2013

O Orientador da Monografia

(Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa)

___ de _____ de 2013

O Aluno

(João Pedro Marques da Costa)

Agradecimentos...

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus professores, por todos os conhecimentos transmitidos ao longo destes 5 anos;

À Professora Doutora Isabel Rita Barbosa pela paciência, atenção, disponibilidade e prontidão com que me orientou na elaboração desta monografia;

Aos meus familiares, colegas e amigos, pelo o apoio incondicional durante toda a minha formação académica.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Esteróides anabolizantes	2
2.1 Tipos de esteróides anabolizantes	2
2.2 Aspectos bioquímicos e fisiológicos.....	4
2.2.1 Mecanismo de acção.....	4
2.2.2 Efeito anabólico e doses excessivamente elevadas	6
3. Esteróides anabolizantes como agentes terapêuticos.....	6
4. Uso ilícito de esteróides anabolizantes.....	7
4.1 Esteróides anabolizantes como drogas de abuso em atletas	7
4.2 Epidemiologia	8
4.3 Características dos utilizadores de EAs.....	10
4.4 Esquemas de doses.....	10
5. Toxicidade.....	11
5.1 Efeitos Cardiovasculares	11
5.1.1 Pressão arterial (hipertensão)	12
5.1.2 Hipertrofia ventricular esquerda (HVE).....	12
5.1.3 Desordens lipídicas.....	13
5.1.4 Enfarte do miocárdio e morte súbita	14
5.2 Alterações endócrinas/reprodutivas	14
5.3 Efeitos neuropsiquiátricos.....	15
5.3.1 Alterações comportamentais	15
5.3.2 Agressividade e violência associadas a criminalidade.....	16
5.4 Hepatotoxicidade.....	16
5.5 Outros efeitos adversos.....	17
6. Dependência.....	17
7. Conclusões.....	18
Referências bibliográficas	19
Anexos	21

Resumo

Os esteróides anabolizantes (EAs) são uma família de hormonas esteróides da classe das hormonas sexuais masculinas, onde se inclui a testosterona e os seus derivados, caracterizadas por possuírem propriedades quer androgénicas quer anabolizantes.

Actualmente estes são utilizados na terapia de substituição hormonal, apesar de apresentarem muitas outras actividades farmacológicas. Foi aliás a partir da sua utilização noutras situações clínicas, na década de 40, que se iniciou o seu uso ilícito por parte de atletas de elite, que perceberam que os EAs promoviam altos ganhos de massa muscular. Este problema alastrou-se mais tarde à população em geral devido à falha de reconhecimento por parte de entidades médicas destas propriedades, visto que os ensaios clínicos que disponham não mostravam tal evidência.

Os EAs quando utilizados em doses excessivamente elevadas (uso ilícito) apresentam vários efeitos adversos, dos quais se destacam os efeitos cardiovasculares, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), desordens lipídicas e enfartes do miocárdio, os efeitos endócrinos, como alterações no esperma, atrofia testicular, hipertrofia do clitóris, diminuição da libido ou hirsutismo, e os efeitos neuropsiquiátricos, como variações de humor, depressão, mania, e que conduzem a comportamentos agressivos e violentos. Estes compostos podem ainda levar a dependência, resultante de uma síndrome de privação muito associada às alterações neuropsiquiátricas e endócrinas que provocam.

Abstract

Anabolic steroids (AS) are a family of steroid hormones from the class of male sex hormones, which include testosterone and its derivatives, characterized by having both androgenic and anabolic properties.

These are currently used in hormone replacement therapy, although having many other pharmacological activities. It was indeed from its use in other clinical situations, in the 40s, that began its illicit use by elite athletes, who realized that AS promoted high muscle mass gains. This problem has spread later to the general population due to failure of recognition by medical organizations of such properties, since the clinical trials which they've showed no such evidence.

AS when used in excessively high dosages (illicit use) have several adverse effects, among which are cardiovascular effects, such as left ventricular hypertrophy (LVH), lipid disorders and myocardial infarction, endocrine effects, such as changes in sperm, testicular atrophy, hypertrophy of the clitoris, decreased libido or hirsutism, and neuropsychiatric effects such as mood swings, depression, mania, and lead to aggressive and violent behavior. These compounds may also lead to dependence, resulting from a withdrawal syndrome often associated with neuropsychiatric and endocrine disorders.

Lista de Acrónimos

- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- CNAD – Conselho Nacional Antidopagem
- COI – Comité Olímpico Internacional
- DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- DHEA – Desidroepiandrosterona
- DHT – 5- α -dihidrotestosterona
- EA(s) – Esteróide(s) anabolizante(s)
- EAA(s) – Esteróide(s) androgénico(s) anabolizante(s)
- FSH – Hormona folículo estimulante
- GCs – Glucocorticóides
- GH – *Growth hormone*
- GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas
- HDHQ – *Hostility and Direction of Hostility Questionnaire*
- HDL – *High density lipoprotein*
- HRE – *Hormone response elements*
- HTGL – *Hepatic triglyceride lipase*
- HVE – Hipertrofia ventricular esquerda
- ICSH – Hormona de estimulação de células intersticiais
- IGF-I – *Insulin-like growth factor -I*
- LDL – *Low density lipoprotein*
- LH – Hormona luteinizante
- mRNA – *Messenger ribonucleic acid*
- RA – Receptores androgénicos
- SCL-90 – *Symptoms Check List-90*
- SHBP – *Sex hormone binding protein*
- VLDL – *Very low density lipoprotein*
- VIH – Vírus da imunodeficiência humana
- VE – Ventrículo esquerdo
- VO_{2max} – Volume de oxigénio máximo

1. Introdução

Os esteróides anabolizantes (EAs) são uma família de hormonas esteróides da classe das hormonas sexuais masculinas, onde se inclui a testosterona (principal hormona andrógena) e os seus derivados ^[1-3]. Estes compostos são caracterizados por possuírem quer propriedades androgénicas, associadas à masculinidade (desenvolvimento do trato genital, das características sexuais secundárias e da fertilidade), como propriedades anabolizantes, ligadas ao desenvolvimento músculo-esquelético (Tabela I), sendo por isso também designados por esteróides androgénicos anabolizantes (EAA) ^[1,3,4]. Contudo, existem autores que defendem que os EAs são os derivados sintéticos da testosterona que são modificados por forma a potenciar a actividade anabólica sobre a androgénica ^[3-7].

Tabela I. Diferentes efeitos androgénicos e anabolizantes dos EAs. Adaptado de [3].

Efeitos androgénicos	Efeitos anabólicos
Crescimento do pênis	Aumento da massa muscular esquelética
Espessamento das cordas vocais	Aumento da concentração de hemoglobina
Aumento da libido	Aumento do hematócrito
Aumento da secreção nas glândulas sebáceas	Aumento da retenção de nitrogénio
Aumento de cabelos do corpo e da face	Redução dos estoques de gordura corporal
Padrão masculino dos pêlos pubianos	Aumento da deposição de cálcio nos ossos

O primeiro relato de uso de hormonas sexuais para aumentar o desempenho atlético remonta a 1896, quando um contemporâneo do investigador Brown-Sequard utilizou um destes extractos e de seguida mediu a força dos dedos ^[2]. Contudo, só quando a testosterona foi sintetizada é que começou a ser sugerido e divulgado por Boje que as hormonas sexuais poderiam aumentar o desempenho atlético. Desta forma, ao mesmo tempo que os EAs começavam a ser introduzidos como possíveis agentes terapêuticos, alguns atletas começavam também a descobrir que estes lhes permitiam obter ganhos de massa muscular muito maiores que aqueles obtidos por vias naturais ^[1,3].

Com a crescente utilização ilícita dos EAs, começaram a aumentar os estudos para perceber os possíveis efeitos adversos provocados pelos regimes utilizados pelos abusadores, visto que os estudos que existiam enquadravam-se dentro de doses terapêuticas.

Esta monografia tem como âmbito aprofundar um pouco a implementação da utilização ilícita dos EAs na alta competição e na população em geral, tal como tentar perceber quais são os principais efeitos adversos que realmente se relacionam com o uso ilícito destas substâncias. Também é objectivo tentar perceber o motivo pelo qual a utilização destes compostos é tão controversa e, qual a razão para que os vários estudos

que existem muitas vezes não apresentarem graus de evidência significativos que permitam afirmar com toda a certeza que os EAs provocam determinada reacção adversa.

2. Esteróides anabolizantes

2.1 Tipos de esteróides anabolizantes

Os derivados da testosterona disponíveis compreendem vários grupos: 1) androgénios endógenos e os seus precursores, incluindo a própria testosterona; 2) derivados sintéticos da testosterona com alterações no metabolismo ou nas características de ligação ao receptor; 3) vários materiais de plantas e animais não caracterizados [2].

O EA endógeno mais importante é a testosterona, sendo utilizada directamente, em produtos naturais ou purificada em injectáveis, ou com recurso a precursores, como a androstenediona, androstenediol e desidroepiandrosterona (DHEA), muito populares entre os atletas por possuírem uma baixa potência androgénica, evidenciando-se assim o seu efeito anabólico, ou a metabolitos, como a 5- α -dihidrotestosterona (DHT), apesar desta possuir uma maior potência androgénica [2-4].

Os EA sintéticos têm como base a testosterona e são formulados para aumentar o *ratio* de actividade anabólica/androgénica e ainda para melhorar a sua biodisponibilidade, uma vez que se verificou que a testosterona era rapidamente metabolizada a nível hepático em metabolitos inactivos, sobretudo quando administrada por via oral. Desta forma, consoante o tipo de alterações propostas na estrutura da testosterona, foi possível agrupar os novos compostos, identificando-se assim três tipos (Fig. 1):

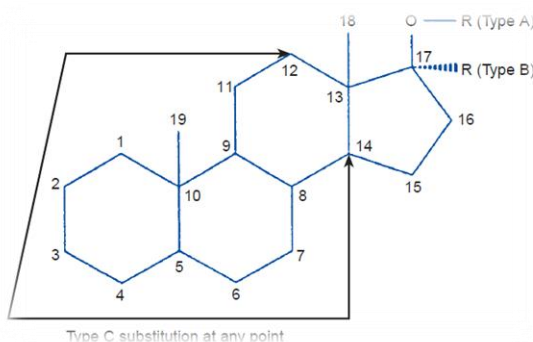


Figura 1. Tipos de alterações à estrutura da testosterona. Adaptado de [4].

1. Tipo A: 17- β ésteres da testosterona. São compostos mais lipofílicos, apresentando-se na forma de injectáveis “depot”. Exemplos destes compostos são o cipionato, propionato, enantato ou undecanoato de testosterona;
2. Tipo B: 17- α alquil derivados da testosterona. Apresentam actividade oral, pois resistem ao metabolismo hepático. São utilizados a metiltestosterona,

metandrostenolona, noretandronolona, fluoximesterona, danazol, oxandrolona e stanozolol;

3. Tipo C: modificações ao nível dos anéis A, B ou C que permitem: a) diminuir o metabolismo; b) aumentar (19-nortestosterona/nandrolona) ou diminuir (5- α metiltestosterona reduzidos da testosterona e 7- α -19-nortestosterona) a afinidade para o receptor androgénico; c) conferir resistência à aromatização em estradiol (fluoximesterona, nandrolona) (Fig. 2) [2,4-7].

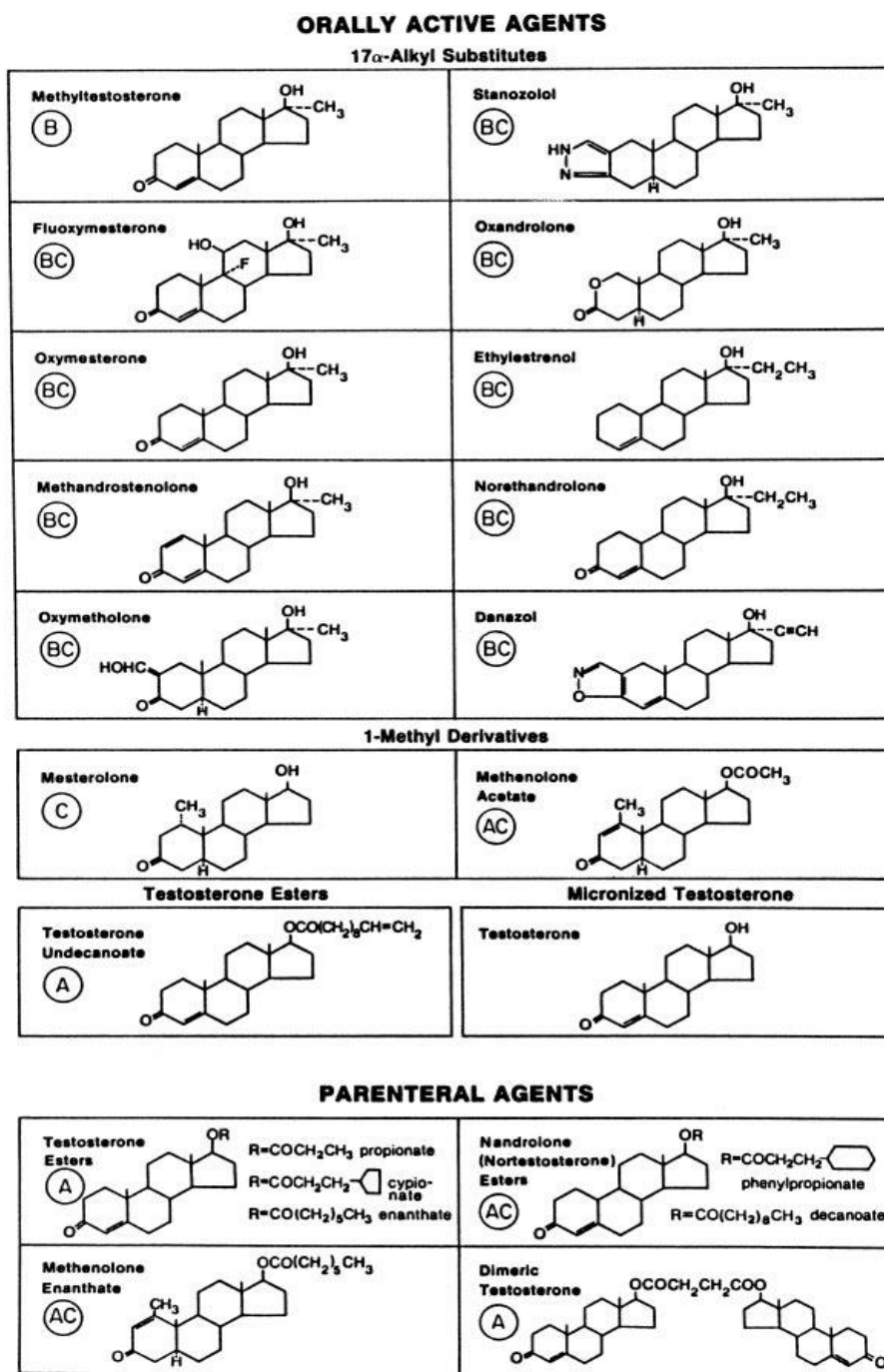


Figura 2. Exemplos dos diferentes derivados sintéticos da testosterona em função da via de administração e respectiva identificação do tipo de alteração estrutural. Adaptado de [2].

2.2 Aspectos bioquímicos e fisiológicos

Os EA endógenos são produzidos pelas células de *Leydig* nos testículos (uma reduzida quantidade pelos ovários, no caso da mulher), e pelas glândulas suprarrenais, sendo esta resposta adrenal regulada pela corticotropina. No primeiro caso, a regulação é feita por um mecanismo de *feedback*, envolvendo o complexo hipotálamo-hipófise, em que a GnRH leva à libertação de FSH, que promove gametogénese e a libertação de LH e ICSH, sendo esta última hormona responsável pela secreção de androgénios. Outras hormonas podem gerar um estímulo de produção de testosterona, como a prolactina, o cortisol, a insulina, o estradiol, etc ^[3-5]. A pregnenolona é o principal precursor das hormonas esteróides, levando à formação de androstenediona, androstenediol e de DHEA, precursores da testosterona. Juntamente com a testosterona são também produzidas pequenas quantidades do isómero epitestosterona e ainda de DHT (principal metabolito activo da testosterona) ^[3,4].

As concentrações plasmáticas de testosterona num adulto variam de 300 a 1000 ng/dl, sendo produzida cerca de 2,5 a 11 mg/dia. A maior parte desta encontra-se ligada à proteína ligante de hormonas sexuais (SHBP) ou outras proteínas plasmáticas, como a albumina, sendo que apenas cerca de 2% é activa, por se encontrar na sua forma livre ^[3-5].

2.2.1 Mecanismo de acção

É com base nas diversas acções que a testosterona desempenha que é possível perceber os vários mecanismos possíveis que um EA pode ter, consoante o tipo de EA em questão. Desta forma, é importante saber que as acções da testosterona podem passar por:

1. Penetrar na membrana plasmática de células-alvo e ligar-se ao receptor androgénico (RA) citoplasmáticos, levando a uma alteração conformacional deste pela formação do complexo esteróide-receptor. Este complexo migra para o núcleo e interage com uma região específica do ADN, HRE, promovendo a transcrição ou a repressão de certos genes, originando/reprimindo a síntese de enzimas ou proteínas estruturais;
2. Ser metabolizada pela 5- α -redutase a DHT, que possui maior afinidade para o RA, logo, actividade androgénica superior. Os genitais externos, a próstata, as vesículas seminais e o crescimento secundário de pêlos são mais sensíveis à DHT do que à testosterona;
3. Conversão em estradiol pela aromatase;
4. Metabolização hepática através de nova conversão da testosterona em androstenedione ^[2-4].

As últimas três vias metabólicas acabam por ser relativamente indesejáveis visto que levam a uma diminuição do *ratio* de actividade anabólica/androgénica ou a efeitos de

feminização ^[2]. Por este mesmo motivo, as alterações estruturais dos EAs sintéticos são fulcrais para potenciar os seus efeitos anabólicos, não só devido aos diferentes níveis de afinidade para o RA conseguidos, como também pelo bloqueio dos passos metabólicos anteriormente referidos. Assim, consoante os tipos de alterações estruturais realizadas, observam-se diferentes *ratios* de actividade anabólica/androgénica, sendo a testosterona utilizada como referência e onde se destacam a nandrolona e o stanozolol como EAs com maior actividade androgénica (Tabela 2) ^[2,6].

Tabela 2. *Ratio* anabólico/androgénico de alguns EAs. Adaptado de [2].

Anabolic/androgenic steroid	Anabolic:androgenic ratio
Testosterone, methyltestosterone	1
Methandrostenolone	2–5
Oxymetholone	9
Oxandrolone	10
Nandrolone	10
Stanozol	30

O efeito anabólico dos EAs é assim conseguido primariamente através dos RAs sobretudo ao nível da musculatura esquelética, sendo estes responsáveis por um aumento da síntese proteica no músculo, levando ao aumento do tamanho e da força muscular ^[5,6]. Desta forma, os EAs aumentam a tolerância ao exercício, protegendo o músculo contra danos nas fibras musculares por sobrecarga, e aumentam a taxa de síntese proteica durante a recuperação ^[6]. Além disto, os EAs podem actuar no cérebro, devido à larga distribuição de RAs neste, desencadeando efeitos psicoactivos que se traduzem em euforia, energia e excitação sexual, e devido aos diversos efeitos que a testosterona tem sobre alguns neurotransmissores do sistema nervoso central ^[2,5].

Os EAs parecem apresentar ainda um mecanismo anticatabólico em doses elevadas, uma vez que apresentam alguma afinidade (baixa) para o receptor glucocorticóide (GCs). Desta forma, os EAs competem com os GCs, inibindo assim o seu efeito catabólico de degradação das proteínas musculares ^[2,4,5]. Contudo, a testosterona leva ao aumento de *net protein synthesis* sem contudo levar a uma desaceleração da degradação de proteínas, o que leva a que esta teoria anticatabólica não esteja ainda convenientemente fundamentada ^[2,5].

Por último, os EAs desempenham ainda como efeitos complementares a estimulação da eritropoiese, a secreção da GH por indução androgénica e a estimulação directa da produção hepática de IGF-I. Este último pode inclusive estimular a formação do músculo-esquelético ^[2,4-6]. Esta teoria foi comprovada com a observação de níveis elevados de IGF-I e de IGF mRNA em homens tratados com testosterona e com a observação da diminuição de IGF mRNA quando a função gonadal se encontrava suprimida ^[2].

2.2.2 Efeito anabólico e doses excessivamente elevadas

O efeito anabólico pode ser definido de um modo geral como qualquer estado em que o nitrogénio é retido por diferentes métodos no corpo, quer por estimulação da síntese de proteínas, quer por diminuição da degradação destas [2]. A intensidade do efeito anabólico de um EA correlaciona-se com os níveis de expressão dos RAs, visto que é através destes que ocorre o seu principal mecanismo de acção. Estudos demonstraram que os níveis de expressão de RAs variam de músculo para músculo, sendo que, por exemplo, os músculos do pescoço apresentam maior expressão que os dos membros [2]. Contudo, estes RAs encontram-se totalmente saturados com os níveis fisiológicos de testosterona e DHT, o que levou a supor que a administração de EAs em indivíduos eugonadais não traria nenhum efeito benéfico semelhante ao dos indivíduos hipogonadais [2,4,5].

A verdade é que de facto, o efeito anabólico dos EAs em homens eugonadais era demasiado evidente em casos como de alguns atletas, e o que se verificava é que os regimes utilizados por estes eram marcadamente diferentes dos utilizados na clínica como terapia de substituição, em que as doses administradas eram muito menores (doses administrada em atletas 10 a 100 vezes acima dos níveis normais da clínica). Isto permitiu comprovar que a exposição a doses excessivamente elevadas dos EAs conduz a uma produção aumentada de RAs, potenciando-se assim o efeito anabólico [2,6]. Verificou-se também que um treino intensivo praticado por estes atletas podia também levar a um aumento dos RAs, conseguindo-se assim um efeito sinérgico com o das doses excessivas de EAs [6].

3. Esteróides anabolizantes como agentes terapêuticos

O uso de EAs remonta à antiguidade, em que órgãos sexuais e as suas secreções eram utilizados para tratamento de impotência e como afrodisíacos. No ano de 1889, o investigador Brown-Séquard experimentou uma terapia de rejuvenescimento, injectando em si mesmo um extracto de testículos de cães e porcos da Índia. Este relatou que sentiu um *boost* de vitalidade, aumentando a sua energia intelectual e a sua força física [1,3].

Na década de 30 a testosterona foi isolada e começaram a surgir os derivados sintéticos e a formarem-se os vários grupos de EAs. Os efeitos comportamentais destes agentes foi rapidamente reconhecido, suspeitando-se inclusive que terão sido utilizados pelas tropas de Hitler para tornar os seus soldados mais agressivos em batalha. Foi também nesta altura que estas substâncias começaram a ser fortemente prescritas em psiquiatria, no tratamento de depressões [1,5,8]. Além disto, também estavam presentes no tratamento de doentes em condições de debilidade crónica, tratamento de queimaduras ou recuperação de grandes cirurgias (no término da 2ª Guerra Mundial) [1,3,8].

Contudo, com o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para estas situações, os EAs são hoje utilizados sobretudo na terapêutica hormonal de substituição: casos de hipogonadismo ^[1,3,5], de puberdade e crescimento retardados (síndrome de Turner), micropénis neonatal, andropausa, deficiência androgénica secundária a doenças crónicas e contraceção hormonal masculina ^[3].

Outras indicações terapêuticas deste grupo de fármacos podem passar por tratamento de osteoporose ^[3,5], anemia, cancro da mama, obesidade, distrofia muscular de Duchenne ^[3] e sarcopenia, depressão e fadiga associadas a outras patologias (VIH, cirrose alcoólica, DPOC, queimaduras graves) ^[1,3,5].

4. Uso ilícito de esteróides anabolizantes

4.1 Esteróides anabolizantes como drogas de abuso em atletas

O uso de doses excessivamente elevadas nos atletas começou após a utilização de doses elevadas na promoção da regeneração de queimaduras, cirurgias, radioterapia e sarcopenia, no decorrer da década de 40 ^[2]. No entanto, o primeiro registo histórico de uso de EAs em atletas de elite data de 1954, onde se verificou que a equipa russa utilizou testosterona no decorrer do Campeonato Mundial de Levantamento de Peso em Viena, Áustria ^[1-4,6]. Em 1956 foi sintetizada a metandrostebolona pelo laboratório Ciba, tendo esta sido muito utilizada posteriormente pela comunidade de halterofilistas devido à sua eficácia aumentada ^[3].

Em 1964, nas Olimpíadas de Tóquio, o uso de EAs foi alargado às diversas modalidades e já em 1972, na competição “Mister América”, estimou-se que 99% dos atletas estreados utilizaram esteróides enquanto que, nas Olimpíadas de Munique cerca de 68% dos atletas corredores de média e curta distância também recorreram a EAs ^[3,6].

Esta explosão de abuso de EAs no desporto levou a que o Comité Olímpico Internacional (COI) os incluísse na lista de substâncias banidas, ainda antes das Olimpíadas de Montreal, em 1976, altura em que se iniciou o controlo *antidoping* destes ^[3,4,6]. Para o COI estas substâncias passaram a incluir-se na definição de *doping*: uso de qualquer substância endógena ou exógena em quantidades ou vias anormais com a intenção de aumentar o desempenho do atleta numa competição ^[3]. Contudo, os testes iniciais ou não conseguiam distinguir entre os compostos sintéticos e os esteróides endógenos ^[4] ou eram limitados pelo rápido e extenso metabolismo dos EAs no caso da técnica de *radioimmunoassay* ^[6]. Estas limitações foram ultrapassadas a partir dos jogos de 1984, quando todas as amostras foram testadas para a presença de EAs na urina, recorrendo a cromatografia gasosa associada a espectroscopia de massa ^[4,6].

O caso mais conhecido desta fase inicial de detecção de EAs foi o do corredor Ben Johnson, medalha de ouro nos Jogos Olímpicos de Seul de 1988, cujo exame detectou a presença de metabolitos de stanozolol. Durante as Olimpíadas de Sidney de 2000, a nandrolona foi o EA com maior destaque devido à presença dos seus metabolitos em exames de atletas importantes de várias modalidades, entre os quais Linford Christie. Este caso gerou controvérsia devido aos níveis aceitáveis do metabolito 19-norandrosterona, uma vez que vestígios de nandrolona foram encontrados em suplementos nutricionais consumidos por atletas ^[3]. O último escândalo de consumo de *doping*, e talvez o mais mediático de sempre, foi o de Lance Armstrong durante as suas participações no *Tour de France*, onde as análises à urina congelada colhida fora de competição revelaram a presença de eritropoietina (substância que na época não era detectável) e também de EAs, nomeadamente de testosterona ^[9].

4.2 Epidemiologia

Após o COI ter banido os EAs, muitos laboratórios alegavam ainda que estes não eram eficazes para o aumento da massa muscular e a *American College Of Sports Medicine* acabou por em 1977 tomar partido pela posição dos laboratórios. Só 10 anos mais tarde é que foi reconhecido por esta entidade que as doses administradas nos estudos laboratoriais não reflectiam as utilizadas pelos atletas. O falhanço no reconhecimento deste efeito dos EAs por parte da comunidade médica levou a que os utilizadores de EAs ficassem descrentes e não confiassem nos alertas dados pelos profissionais de saúde quanto aos malefícios destas substâncias. Esta situação terá dificultado o combate eficaz inicial contra o abuso de EAs ^[1].

Entretanto, a partir de 1980, os EAs começaram a deixar de ser de uso exclusivo da comunidade atlética, tendo para isto contribuído o aparecimento de *underground guides*, como por exemplo o guia de Duchaine “*Underground Steroid Handbook*”, o primeiro a aparecer em público. Vários guias se seguiram, oferecendo informações detalhadas quanto às doses recomendadas, efeitos secundários ou até mesmo dicas de como se auto-administrar. Este facto, aliado ao facto de até à década de 90 os EAs serem medicamentos de prescrição sem grandes restrições legais, facilitaram a transposição destes do meio desportista para a população em geral. Actualmente este problema ainda se verifica, devido sobretudo à facilidade de obtenção destas substâncias pela *Internet*. Outro factor preponderante para este fenómeno foi a mudança da definição de beleza e imagem na cultura Ocidental. O aparecimento de filmes, séries televisivas, desenhos animados, brinquedos (como “*Action Man*” e “*GI Joe*”), revistas e publicidade, todas com a mensagem de que a musculatura é uma

medida da masculinidade, levou a que os jovens procurassem imitar as imagens dos seus ídolos (Fig. 3) [1].

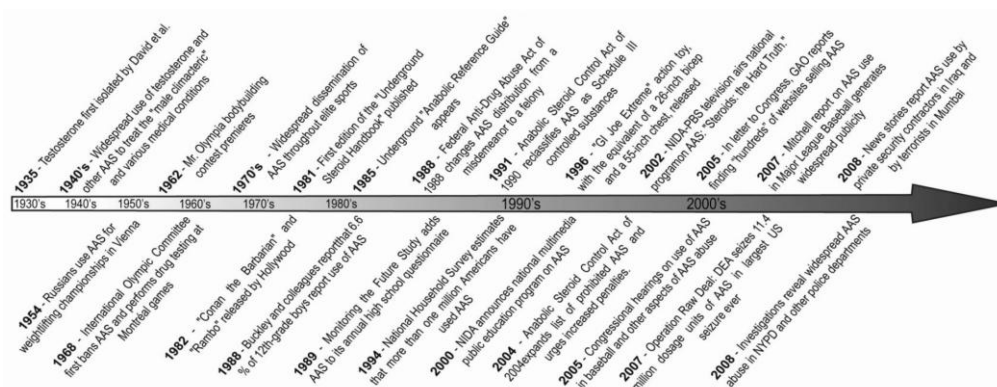


Figura 3. Time-line com algumas datas marcantes da utilização de EAs. Adaptado de [1].

Actualmente o uso de EAs por parte de atletas profissionais diminuiu, por um lado devido ao desenvolvimento de métodos mais eficazes de controlo *antidoping*, como técnicas de detecção melhoradas e análises fora de competição, e por outro devido ao uso de outras substâncias que são mais difíceis de detectar. Contudo, existem outros grupos populacionais com maior taxa de prevalência dos EAs, dos quais se destacam os atletas amadores, atletas recreativos, ou mesmo em algumas actividades ocupacionais ligadas à segurança (policias, seguranças, forças armadas) (Tabela 3) [6].

Tabela 3. Actividades ligadas à utilização de EAs. Adaptado de [6].

1	Sports	Competitive power sports (athletics, weightlifting, football, rowing, swimming, boxing, cycling)
2	Recreational	Bodybuilding
3	Cosmetic	'Beautiful body' subculture
4	Occupational	Police, Security, Armed forces, Professional sports

Na década de 90, nos EUA, estimou-se que cerca de 3-11% dos estudantes homens do ensino secundário utilizaram pelo menos uma vez EAs, enquanto que em mulheres a taxa baixa para 2,5% [1,7]. Dois terços dos utilizadores de EAs começaram aos 16 anos [7]. A um nível mais global, em 1993, estimou-se que cerca de um milhão de americanos eram ou teriam sido utilizadores de EAs. Em 2001, este valor subiu para 1,5 milhões [3].

Nas faculdades britânicas em 1993, numa população de 687 estudantes, 4,4% de homens e 1,0% de mulheres tomavam ou tinham tomado EAs. Na década seguinte, o abuso destas substâncias aumentou [1,7]. Só em membros de ginásios dedicados a *bodybuilding*, mais

de metade dos sócios utilizavam EAs, e mesmo em centros fitness a taxa de utilizadores rondava os 13% ^[7].

Na Suécia, um estudo envolvendo 6 mil adolescentes revelou que cerca de 3,2% dos rapazes recorriam a EAs, estando a sua utilização associada à utilização de drogas psicotrópicas, tabaco e de álcool. Cenário semelhante ocorria na Noruega ^[3,7].

No Brasil, em 1999, um estudo demonstrava que entre os praticantes de musculação de academias de Porto Alegre, a prevalência dos EAs era de 24,3%, sendo que 80% destes utilizavam mais do que uma substância. De referir ainda que 35% dos utilizadores experimentaram dependência física e psicológica. Em 2001, um estudo piloto envolvendo 36 atletas demonstrou que 95% dos entrevistados usavam ou já tinham utilizado EAs pelo menos uma vez ^[3].

Em Portugal, existem poucos dados sobre o consumo de EAs. Contudo, um estudo realizado em ginásios portugueses pelo Conselho Nacional Antidopagem (CNAD), em 1998, revelou que 12,5% dos inquiridos já tinham utilizado pelo menos uma vez EAs e que 10,9% admitiam ter utilizado regularmente ^[10].

4.3 Características dos utilizadores de EAs

Inicialmente, os consumidores típicos de EAs eram homens já com ligações a outras drogas de abuso, com baixa auto-estima, performance escolar baixa, com problemas de infância, anti-social, alguma propensão para a violência e agressividade, pobre imagem corporal antes da utilização de EAs e com distúrbios de personalidade. Os homens consumiam cerca de 2 a 3 vezes mais que as mulheres e a maioria dos utilizadores participavam em desportos organizados (60-70%).

Em 2007, um estudo demonstrou porém que houve uma evolução na população que consumia estas substâncias. Estes eram sobretudo caucasianos, com aproximadamente 30 anos, padrões elevados de educação, um emprego bem remunerado, tendo por isso rendimentos acima da média, regra geral não participavam em actividades desportivas, e cuja utilização dos EAs era motivada por um aumento da massa muscular e da força por questões de atractividade física. Além disto, 50% dos inquiridos não eram casados e 64% não tinham filhos ^[7].

4.4 Esquemas de doses

Os EAs são utilizados em regimes complexos, que envolvem vários doses, tempos de consumo e utilização de apenas um ou mais EAs ^[4]. Contudo, foi possível identificar três metodologias de consumo:

1. *Cycles*, que consiste na utilização destas substâncias por períodos que podem ir das 4 até às 12 semanas e com um período de descanso, sendo que estes ciclos podem ser repetidos entre 2 a 3 vezes ao ano;
2. *Stacking*, que se refere à utilização simultânea de vários EAs, alternando entre estes de acordo com a sua toxicidade e para evitar a tolerância;
3. *Pyramiding*, em que se inicia o consumo com doses baixas (semelhantes às doses terapêuticas), e à medida que há progressão no ciclo, as doses podem ser aumentadas de 100 a 1000 vezes. Esta fase pode durar entre 6 a 12 semanas. Com a aproximação do final do ciclo, as doses vão sendo progressivamente diminuídas para evitar os sintomas de privação [3-7].

De referir ainda que 90% dos utilizadores de EAs associam também outras substâncias (Anexo I) capazes de modular os músculos em planos de *stacking* que em determinados casos podem ser ainda mais tóxicos que os próprios EAs [5,6].

5. Toxicidade

5.1 Efeitos Cardiovasculares

Ao longo dos últimos anos tem vindo a aumentar o número de mortes súbitas aparentemente relacionadas com problemas cardiovasculares resultantes da toma de EAs em utilizadores com idades compreendidas entre os 20 e 30 anos [1,6].

Os androgénios exógenos administrados com ou sem a prática de exercício físico conduzem a alterações na patologia celular e na fisiologia dos órgãos. Suplementos com EAs exacerbam o normal mecanismo adaptativo cardíaco de resposta ao exercício, resultando num subsequente “insulto” fisiológico, persistindo estas alterações mesmo após a cessação do consumo de EAs [8]. Além disto, estes parecem causar toxicidade directa no tecido cardíaco, resultando em cardiomiopatias caracterizadas por alterações das estruturas cardíacas e das funções sistólica e diastólica [1]. Suspeita-se ainda que estas substâncias tenham sido responsáveis pelo desencadear de quadros de hipertensão arterial, hipercoagulabilidade, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), arritmias, eritrocitose, aterosclerose, trombose ventricular e embolismo sistémico ou até mesmo de enfarte agudo do miocárdio (EAM) [1,3-6,8,11-15].

Existem vários estudos que relatam estas situações mas cuja amostra populacional é baixa e que normalmente são estudos retrospectivos observacionais ou até estudos de caso, não tendo assim um grau de evidência tão significativo. Além disto, muitos deles não ocorrem no espaço de tempo necessário ou não têm em conta variações nas doses ao longo deste tempo ou, ainda, não têm em conta a utilização de outras substâncias, tal como a GH

ou a eritropoietina, que podem ser também responsáveis pelos cenários de cardiomiopatia, dislipidémias e HVE, no caso da primeira, ou de hipertensão e aumento de risco tromboembólico, no caso da segunda. O ideal seria realizar estudos prospectivos e aleatórios, como ensaios clínicos, cujas doses fossem representativas das utilizadas pelos atletas. No entanto, este é um cenário pouco provável, uma vez que seria necessário recrutar uma amostra relativamente grande de atletas que utilizam substâncias “ilegais” nas suas práticas desportivas ^[12].

5.1.1 Pressão arterial (hipertensão)

Em 1998, os estudos que existiam não eram completamente conclusivos quanto à possibilidade dos EAs elevarem a pressão arterial, uma vez que existiam alguns dados contraditórios. Havia estudos que admitiam que estes compostos pudessem ser responsáveis pelo aumento da pressão arterial, mas que com a suspensão da toma este efeito desaparecia, o que era discordante de estudos realizados em animais, em que se verificava que a testosterona era necessária para desenvolver hipertensão, mas não necessária para a manter. Outros estudos demonstravam que *bodybuilders* que abusassem de anabolizantes, apresentavam valores de pressão sistólica cerca de 10 mm Hg acima do normal ^[8].

Em 2004, no estudo publicado por Urhausen e colaboradores, onde foram incluídos 17 *bodybuilders* utilizadores de EAs, 15 *bodybuilders* ex-utilizadores (à mais de 1 ano) e mais 15 *weightlifters* não utilizadores, foram registados valores de pressão arterial sistólica, tanto em repouso como durante exercício, mais alta nos utilizadores do que nos ex-utilizadores e *weightlifters*, sendo, respectivamente, 140 e 160 mm Hg, 130 e 155 mm Hg e 125 e 145 mm Hg. No entanto, este aumento da pressão arterial é considerado baixo e transitório, uma vez que os valores dos ex-utilizadores se aproximam da normalidade ^[11].

Já em 2010, Achar e colaboradores publicaram um artigo de revisão, onde se pode verificar que os resultados mais uma vez são controversos, uma vez que se observam alguns estudos onde é possível estabelecer uma associação entre a toma de EAs e o aumento da pressão arterial, enquanto que noutros, esta não é possível (Anexo II) ^[12].

O mecanismo hipotético mais aceite pelo qual se supõe que os EAs provocam hipertensão é o da retenção de Na⁺ e água nos rins, provocando uma expansão do volume sanguíneo ^[4,8,12].

5.1.2 Hipertrofia ventricular esquerda (HVE)

Atletas que abusam de EAs normalmente apresentam HVE. Contudo, o treino de resistência parece por si só conduzir a esta situação, o que torna um pouco complexa a interpretação da HVE em atletas que utilizam EAs ^[8,12]. Este facto pode ser explicado como

um mecanismo de compensação secundário à hipertensão e ao aumento da frequência cardíaca ou devido a efeitos directos ao nível do miocárdio ^[12].

Sullivan e colaboradores, em 1998, já descreviam que ecocardiogramas em atletas *weightlifters* que abusavam de EAs revelavam um aumento da massa ventricular esquerda, aumento da espessura do septo interventricular e uma diminuição de VO_{2max} (volume de oxigénio máximo) em relação a atletas que não utilizavam anabolizantes ou mesmo em relação aqueles que não consumiam à mais de 2 meses. Outros dados revelavam ainda que em 29 casos de morte súbita cardíaca em atletas, 19 apresentavam HVE significativa e 14 apresentavam uma espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) no limite máximo ^[8].

Sader e seus colaboradores, em 2001, revelaram que a massa do VE era significativamente maior num grupo de 10 culturistas utilizadores de EAs do que no grupo de 10 culturistas que negavam a utilização destes compostos. A espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE apresentava-se também aumentada no caso dos utilizadores de EAs ^[13].

No estudo de Urhausen e seus colaboradores (2004), a tendência de um aumento da massa do músculo do VE associado ao uso de EA manteve-se, sendo que esta massa era claramente inferior nos *weightlifters* em comparação com os restantes, utilizadores e ex-utilizadores. Além disso, a espessura da parede do VE era consideravelmente inferior nos primeiros, nomeadamente ao nível da parede posterior e do septo interventricular, resultando assim num índice hipertrófico inferior nos não utilizadores ^[11].

Nottin e colaboradores, em 2006, num estudo envolvendo 15 *bodybuilders*, de entre os quais 6 utilizadores de EAs e 9 não utilizadores, e 16 controlos sedentários verificaram novamente alteração na morfologia do VE. De referir ainda que ao nível das propriedades de relaxamento do VE, os utilizadores de EAs exibiram sobretudo uma menor velocidade diastólica precoce (*peak E*) que nos restantes, além de um maior tempo de relaxamento isovolumétrico ^[14]. Resultados semelhantes foram obtidos em 2008 por Kasikcioglu ^[15].

Estes estudos observacionais que relatam HVE associada à utilização de EAs (Anexo III), revelam também que esta provavelmente reverte com a suspensão, embora apresente efeitos persistentes por um período prolongado. No entanto, resta esclarecer se estes efeitos se relacionam com a utilização dos EAs ou se podem ser explicados apenas como efeitos secundários ao treino de força ^[12].

5.1.3 Desordens lipídicas

Tem sido constantemente demonstrado que o uso de EAs está associado a perfis lipídicos anormais: diminuição de HDL (que pode ser de 20 – 70%) e aumento variável de

LDL (> 20%) e do colesterol total. Este perfil relaciona-se com a aterosclerose, sendo assim o mesmo um factor de risco *major* para o desenvolvimento de doença coronária cardíaca [1,4,6-8,12,13]. Apesar de serem alterações reversíveis (parecem normalizar 5 meses após a suspensão dos EAs), o conseqüente risco de doença cardíaca é pelo menos triplicado [8,12].

Geralmente, as hormonas esteróides alteram os níveis séricos das lipoproteínas via degradação lipolítica das lipoproteínas e através da remoção das mesmas por receptores através de modificações na síntese de apolipoproteínas A-I e B. Contudo, não existe ainda um mecanismo definitivo estabelecido [12]. Um mecanismo proposto para o aumento sérico de LDL sugere que a indução da enzima hepática HTGL, faz com que aumente o catabolismo de VLDL em LDL. Além disto, a indução da HTGL pode levar ao catabolismo de HDL, levando à diminuição da sua concentração sérica [8,12].

No estudo de Sader e seus colaboradores (2001), verificou-se sobretudo uma diminuição significativa da concentração sérica de HDL no grupo dos 10 culturistas utilizadores de EAs, sendo que a diferença dos níveis observados de LDL não foi considerada significativa [13]. Contudo, Achar e colaboradores (2010) apresentaram dados relativos a 88 culturistas que revelavam níveis significativamente mais elevados de LDL e mais baixos de HDL para os utilizadores de EAs do que para os não utilizadores (Anexo IV) [12].

5.1.4 Enfarte do miocárdio e morte súbita

O abuso de EAs apresenta-se como um potencial risco elevado de aterosclerose secundária a anormalidades do perfil lipídico, que, resultante de anos de consumo podem conduzir a situações de isquemia cardíaca, devido a um exagerado aporte de oxigénio. O aumento do risco cardiovascular pode ocorrer ainda por um mecanismo directo com formação de trombos, uma vez que os EAs podem potenciar a agregação plaquetária e a produção de tromboxano A₂, tal como aumentar os níveis de fibrinogénio e diminuir a produção de prostaciclina [7,8,12].

A combinação destes mecanismos, trombótico e aterosclerótico, parecem explicar situações de enfarte do miocárdio ou de arritmias ventriculares em jovens atletas sem factores de risco cardiovasculares [8,12]. Contudo, são necessários mais estudos para que se possa determinar a extensão e severidade destes efeitos [12].

5.2 Alterações endócrinas/reprodutivas

A administração exógena de EAs produz um efeito supressivo dose-dependente do eixo hipotálamo-hipófise-gónada por um mecanismo de *feedback* negativo, tornando os indivíduos hipogonadais, ou seja, levando à diminuição das gonodotrofinas séricas (FSH, LH), da testosterona sérica e da SHBG sérica [1,5,6,13]. Este estado hipogonadal é transitório e

reversível após a suspensão dos EAs, levando contudo desde 3 a 12 meses até desaparecerem os sintomas, sendo que alguns poderão ser permanentes ^[1,5-7].

Os efeitos adversos variam com o género. Nos homens, pode-se verificar: atrofia testicular; redução da contagem de espermatozóides; diminuição da mobilidade destes e deficiente morfologia; alterações na libido e infertilidade; fenómenos de feminização, por aromatização dos metabolitos dos EAs em estradiol, destacando-se a ginecomastia que ocorre em cerca de 40% dos indivíduos do sexo masculino. Nas mulheres, pode ocorrer: hirsutismo, crescimento dos pêlos faciais, calvície, pele oleosa, engrossamento da voz, atrofia dos peitos, hipertrofia do clitóris e oligomenorreia ou amenorreia ^[3,5-7].

No estudo de Sader e colaboradores (2001), os 10 culturistas utilizadores de EAs apresentavam níveis de gonadotrofinas significativamente mais baixos que os controlos e os níveis de testosterona e de SHBG séricos também abaixo dos níveis normais ^[13].

Torres-Calleja e colaboradores (2001), no estudo efectuado com 15 culturistas utilizadores de EAs e 15 culturistas controlo, verificou que neste último grupo apenas surgiu um caso de oligozoospermia severa e, no primeiro grupo verificou três casos de azoospermia, três casos de oligozoospermia severa, cinco casos de oligozoospermia moderada e apenas quatro apresentavam concentrações normais de esperma. Verificou-se também que a quantidade de espermatozóides com morfologia normal era inferior no grupo utilizador de EAs, tal como a concentração de FSH e de prolactina séricas (Anexo V) ^[16].

5.3 Efeitos neuropsiquiátricos

O abuso de EAs está associado com alterações comportamentais e psiquiátricas, que podem variar desde um estado ligeiro de euforia, entusiasmo ou, por outro lado, irritabilidade (ainda socialmente aceite) até a casos mais extremos de agressividade, hostilidade, paranóia, mania ou depressão ^[1,3,5-7,17,18].

Estes efeitos variam amplamente com a dose e o tempo de exposição aos EAs e são difíceis de avaliar, uma vez que não é fácil discriminar se um efeito se deve à utilização destas substâncias ou se existem factores psicossociais que rodeiem o sujeito que o influenciem a ter este determinado tipo de conduta ^[7,17]. Além disto, o facto de existir uma grande escassez de estudos que tenham em conta as doses utilizadas nestas situações de uso ilícito torna ainda mais complicado estabelecer esta relação causal entre a toma de EAs e as modificações psiquiátricas ^[18].

5.3.1 Alterações comportamentais

Mudanças súbitas comportamentais e síndromes comportamentais encontram-se relacionadas com o uso continuado de altas doses de EAs ^[3,6,7].

Numa fase inicial e com doses mais baixas, os efeitos que surgem são mudanças de humor e euforia, com aumento de confiança, energia e entusiasmo, menor sensação de fadiga, um aumento da libido e podem surgir ainda situações de insónia.

Com o aumento do período de utilização e o aumento da dose, há uma perda de inibição, levando a flutuações de humor mais acentuadas e a falhas de discernimento. É a partir desta fase que surgem os efeitos mais graves e que se podem manifestar por sintomas de hipomania ou mania e sentimentos de agressividade, que evoluem para comportamentos violentos, hostis e anti-sociais, conduzidos por ataques de fúria ^[3,5-7,17,18] (Anexo VI e VII).

Sintomatologia depressiva pode também surgir, sobretudo após suspensão da administração de EAs, e pode acabar por levar a casos de suicídio ^[1,17].

Num estudo envolvendo pares de gémeos monozigóticos, Pagonis e colaboradores (2006) avaliaram as possíveis consequências psicológicas da utilização de EAs no gémeo utilizador, verificando de facto comportamento anormal neste (agressividade, hostilidade, ansiedade e ideação paranóide) ^[19].

5.3.2 Agressividade e violência associadas a criminalidade

O desenvolvimento da sintomatologia, associada às doses demasiado elevadas de EAs, de mania, agressividade, comportamentos anti-sociais e violentos levam muitas vezes a situações de criminalidade, mesmo em indivíduos que nunca manifestaram comportamentos delinquentes ^[1,6,7].

Em 2005, Hall e colaboradores reportaram 6 casos de violência induzida por exposição a EAs, sendo que 3 destes foram homicídios e os outros 3 foram assaltos violentos. Destes últimos, 2 deles foram ataques letais, sem sentido e não premeditados, decorrentes de um episódio psicótico. A psicose relatada nestes casos foi semelhante à observada noutras situações de psicose induzida por EAs e incluiu sintomas de irritabilidade, agressividade e sentimento de grandiosidade ^[20].

5.4 Hepatotoxicidade

A toxicidade hepática dos EAs faz-se sentir sobretudo com os anabolizantes de tipo B (e alguns tipo C), ou seja, que apresentam forte actividade oral, logo, sofrem efeito de primeira passagem ^[4,5-7].

Existem vários casos reportados com diferentes disfunções hepáticas associadas à utilização de EAs: aumento assintomático das aminotransferases, colestase, peliosis hepática, adenomas e carcinomas hepáticos ^[3,4,6,7].

Foi demonstrado que os EAs alquilados provocam um aumento não só das aminotransferases como também da HTGL de cerca de 21% a 123% e, em alguns casos, um

aumento da fosfatase alcalina ^[3,7]. Num estudo desenvolvido por Yoshida e colaboradores foi relatado o aparecimento de colestase grave e de falência renal aguda após a utilização de stanozolol. Foi observado um forte aumento da bilirrubina e um discreto aumento da fosfatase alcalina e, ainda, necrose tubular aguda e alterações glomerulares ^[3,21]. Schumacher e colaboradores (1999) relataram o aparecimento de hematoma hepático subcapsular e subsequente hemorragia intra-abdominal num jovem atleta que usou nandrolona e mesterolona, a par de outras substâncias, clomifene e gonadotrofina coriônica ^[3,22].

As patologias hepáticas induzidas por EAs são frequentemente reversíveis com a suspensão destes, o que faz com que a sua prevalência seja relativamente baixa ^[7].

5.5 Outros efeitos adversos

O abuso de EAs parece desencadear ainda outros efeitos, sendo que as manifestações dermatológicas, infecciosas e lesões nos tendões são as mais frequentes ^[3,4-6].

As afecções dermatológicas mais frequentes são o aparecimento/exacerbação de acne, estrias, alopecia e hirsutismo, sendo estas induzidas pela acção dos EAs nos RAs da pele e das glândulas sebáceas ^[5]. Além destas situações, podem ainda ocorrer reacções locais inflamatórias, fibrose intramuscular, calcificação distrófica e granulomas, causadas por repetidas injeções no mesmo local ou por uma defeituosa técnica de administração utilizada ^[5,6].

Outro problema da utilização de seringas é a falta de assepsia e a partilha de seringas, que resultam muitas vezes em infecções decorrentes da administração intramuscular: abscessos bacterianos, artrite séptica, choque séptico e de infecções cruzadas com agentes patogénicos no sangue, resultando em casos de VIH, hepatite B, hepatite C e infecções por *Candida alicans* ^[3,5].

As lesões dos tendões devidas a um desgaste superior ao que é suportado por este são também reportadas com alguma frequência ^[4-6].

6. Dependência

Os EAs, em contraste com outras drogas de abuso, não provocam uma intoxicação imediata nem apresentam propriedades fortemente euforizantes, uma vez que não despoletam um aumento imediato dos níveis de dopamina ^[1,7].

Contudo, estes não deixam de partilhar algumas características com estas substâncias, visto que podem ser auto-administrados e não deixam de produzir uma sensação de bem-estar. Além disto, a suspensão da sua utilização resulta também numa síndrome de privação ^[1,3,7].

Além disto, existem certos factores que podem predispor para uma dependência de EAs como indivíduos com desordens de imagem corporal ou indivíduos que sofram de depressão e que também apresentam distúrbios de personalidade ^[1,7].

7. Conclusões

O abuso de EAs atingiu níveis muito elevados, muito por culpa do falhanço no reconhecimento inicial das suas propriedades a elevadas doses por parte da comunidade médica e, a par disto, por falta de controlo das prescrições e de restrições legais que limitassem a facilidade de obtenção destes (o que ainda se verifica com a *Internet*). Outro factor que parece ter sido determinante foi a mudança de definição de beleza e de imagem na cultura Ocidental. Além disto, o facto destas substâncias se revelarem muito eficazes no aumento da massa muscular e da *performance* atlética e, por outro lado, os seus efeitos adversos principais e mais graves se manifestarem sobretudo a longo prazo, levou a que quem os utilizasse para fins ilícitos tivesse confiança na segurança destes.

Relativamente aos efeitos adversos dos EAs associados ao uso ilícito, o número estudos aumentou significativamente ao longo dos últimos anos. Contudo, é difícil realizar estudos que sejam totalmente esclarecedores, visto que a situação ideal, que seria proceder a um ensaio clínico com administração de EAs e placebo de forma aleatorizada a uma população significativa, não é eticamente sensata.

Desta forma, só é possível perceber quais os principais efeitos secundários dos EAs com base na revisão de vários estudos relativamente comparáveis entre si. Realizando-se esta análise, é possível concluir que os efeitos cardiovasculares, nomeadamente a HVE e a aterosclerose associada a dislipidémias, e os efeitos neuropsiquiátricos, como depressão, alterações de humor, mania, comportamento psicótico, agressivo e violento, parecem ser os mais prováveis de ocorrer a longo prazo, juntamente com as alterações endócrinas associadas ao hipogonadismo induzido (Anexo VIII). Além disto, a dependência aos EAs é um problema real muito associado aos desequilíbrios psicológicos e endócrinos anteriormente referidos.

Uma vez que os EAs continuam a ser uma questão actual/controversa, terapêutica/ilícita e prescrita/*internet*, cabe ao farmacêutico como profissional de saúde mais próximo do doente continuar a ter um profundo conhecimento e estar atento às evoluções científicas que surgem constantemente sobre estas matérias e outras, por forma a garantir a informação necessária e suficiente sobre o uso racional destes compostos.

Referências bibliográficas

1. Kanayama, G., Hudson, J. I. and Pope Jr, H. G. (2010). Ilicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Horn Behav*, 58 (1), pp. 111-121.
2. Kuhn, C. M. (2002). Anabolic Steroids. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, pp. 411-434.
3. Silva, P. R. P., Danielski, R. and Czepielewski, M. A. (2002). Esteróides anabolizantes no esporte. *Rev Bras Med Esporte*, 8 (6), pp 235-243.
4. Mottram, D. R. and George, A. J. (2000). Anabolic steroids. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 14 (1), pp. 55-69.
5. Evans, N. A. (2004). Current Concepts in Anabolic-Androgenic Steroids. *The American Journal of Sports Medicine*, 32 (2), pp. 534-542.
6. Kam, P. C. A. and Yarrow, M. (2005). Anabolic steroid abuse: physiological and anaesthetic considerations. *Anaesthesia*, 60, pp 685-692.
7. Amsterdam, J. V., Opperhuizen, A. and Hartgens, F. (2010). Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57, pp 117-123.
8. Sullivan, M. L., Martinez, C. M. and Gennis, P. (1998). The Cardiac Toxicity of Anabolic Steroids. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 41 (1), pp 1-15.
9. <http://www.guardian.co.uk/sport/2012/aug/24/lance-armstrong-stripped-tour-de-france> (acedido em 21/6/2013).
10. <http://www.jn.pt/Storage/ng1030076.swf> (acedido em 24/6/2013).
11. Urhausen, A., Albers, T. and Kindermann, W. (2004). Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible?. *Heart*, 90, pp 496-501.
12. Achar, S., Rostamian, A. and Narayan, S. M. (2010). Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm. *The American Journal of Cardiology*, 106, pp 893-901.
13. Sader, M. A., Griffiths, K. A., McCredie, R. J., Handelsman, D. J. and Celermajer, D. S. (2001). Androgenic Anabolic Steroids and Arterial Structure and Function in Male Bodybuilders. *Journal of the American College of Cardiology*, 37, pp 224-230.
14. Nottin, S., Nguyen, L., Terbah, M. and Obert, P. (2006). Cardiovascular Effects of Androgenic Anabolic Steroids in Male Bodybuilders Determined by Tissue Doppler Imaging. *The American Journal of Cardiology*, 97, pp 912-915.
15. Kasikcioglu, E., Oflaz, H., Umman, B. and Bugra, Z. (2008). Androgenic anabolic steroids also impair right ventricular function. *Elsevier Ireland – Letters to the Editor*, pp 123-125.
16. Torres-Calleja, J, González-Unzaga, M., DeCelis-Carrilo, R., Calzada-Sánchez, L. and Pedrón, N. (2001). Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life Sciences*, 68, pp 1769-1774.
17. Kanayama, G., Hudson, J. I. and Pope Jr, H. G. (2008). Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: A looming public health concern?. *Drug and Alcohol Dependence*, 98, pp 1-12.
18. Pagonis, T. A., Angelopoulos, N. V., Koukoulis, G. N. and Hadjichristodoulou, C. S. (2005). Psychiatric side effects induced by supraphysiological doses of combinations of anabolic steroids correlate to the severity of abuse. *European Psychiatry*, 21, pp 551-562.

19. Pagonis, T. A., Angelopoulos, N. V., Koukoulis, G. N., Hadjichristodoulou, C. S. and Toli, P. N. (2006). Psychiatric and hostility factors related to use of anabolic steroids in monozygotic twins. *European Psychiatry*, 21, pp 563-569.
20. Hall, R. C. W., Hall, R. C. W. and Chapman, M. J. (2005). Psychiatric Complications of Anabolic Steroid Abuse. *Pshychosomatics*, 46, pp 285-290.
21. Yoshida, E. M., Karim, M. A., Shaikh, J. F., Soos, J. G. and Erb, S. R. (1994). At what price, glory? Severe cholestasis and acute renal failure in an athlete abusing stanozolol. *Canadian Medical Association Journal*, 151, pp 791-793.
22. Schumacer, J., Muller, G. and Klotz, K. (1999). Large hepatic hematoma and intraabdominal hemorrhage associated with abuse of anabolic steroids. *The New England Journal of Medicine*, 340, pp 1123-1124.

Anexos

Anexo I- Substâncias e suplementos alimentares utilizados em simultâneo com EAs. Adaptado de [5].

Drug/Supplement	Reason for Use
Ephedrine	Stimulant, fat loss
Clenbutarol	Stimulant, fat loss
Amphetamine	Stimulant, fat loss
Thyroxine	Thyroid hormone, fat loss
Growth hormone	Anabolic, increase muscle mass and strength
Insulin	Anabolic, increase muscle mass
Insulin-like growth factor	Anabolic, increase muscle mass
Diuretics	Reduce edema
Human chorionic gonadotrophin	Restore endogenous testosterone
Tamoxifen	Prevent gynecomastia
Gamma-hydroxybutyrate	Sedative, aids sleep/releases growth hormone
Opioids	Pain relief
Androstenedione	Over-the-counter testosterone precursor
Creatine	Over-the-counter ergogenic supplement
Dihydroepiandrosterone	Over-the-counter steroid precursor

Anexo II- Efeitos dos EAs na pressão arterial. Adaptado de [12].

Study	Abused Agent	Dosage (mg/week)	Subjects, Age (years) Users Ex-Users Controls		Blood Pressure (mm Hg)		
					Users Systolic Diastolic	Ex-Users Systolic Diastolic	Controls Systolic Diastolic
D'Andrea et al ^{61,‡}	—	525 (90)	20, 35 ± 3	140 ± 7	—	131 ± 9	
			—	84 ± 4	—	81 ± 5	
De Piccoli et al ⁶²	—	—	25, 34 ± 3	142 ± 11	140 ± 10	136 ± 12	
			14, 26 ± 5	83 ± 5	83 ± 5	87 ± 9	
			14, 26 ± 4	—	—	—	
Di Bello et al ⁵⁹	Testosterone propionate	300–500	10, 33 ± 3	135 ± 19	—	138 ± 8	
	Methenolone enanthate	300–600	—	89 ± 12 [‡]	—	87 ± 8	
Hartgens et al ^{63,‡}	Testosterone cypionate	200–350	10, 30 ± 7	—	—	—	
	Nandrolone decanoate	20–250	17, 32 ± 7	139 ± 13	—	134 ± 8	
	Stanozolol	30–140	—	85 ± 12	—	81 ± 7	
Karila et al ^{64,‡}	—	770 (310)	15, 33 ± 5	131 ± 13	—	131 ± 13	
			16, 30 ± 5	76 ± 10	—	77 ± 9	
			—	—	—	—	
Krieg et al ^{65,‡}	—	820 (620)	15, 26 ± 3	135 ± 10	—	130 ± 5	
			14, 36 ± 7	85 ± 5	—	85 ± 5	
			—	—	—	—	
Kuipers et al ⁶⁶	Nandrolone decanoate	200–400	11, 36 ± 11	—	—	—	
	Testosterone	2000	7	134 ± 14	—	127 ± 11	
	Stanozolol	150–300	—	86 ± 14	—	74 ± 8	
Lane et al ⁴²	Testosterone	—	6	—	—	—	
	Nandrolone	—	10, 27 ± 7	119 ± 7	121 ± 7	125 ± 13	
	Stanozolol	—	8, 32 ± 7	81 ± 4	67 ± 18	72 ± 14	
Lenders et al ^{14,‡}	Methenolone	385–690	10, 24 ± 4	—	—	—	
	Testosterone	310–360	20, 26 ± 8	121 ± 2 [†]	119 ± 2 [†]	114 ± 2	
	Oxymetholone	580–650	42, 28 ± 7	74 ± 2	72 ± 1	71 ± 2	
Nottin et al ⁶⁷	—	—	13, 28 ± 5	132 ± 10	—	122 ± 11	
			6, 41 ± 6	87 ± 8	—	77 ± 12	
			—	—	—	—	
Palatini et al ^{38,‡}	Testosterone enanthate and propionate	50–1,500	9, 38 ± 6	124 ± 14	—	128 ± 11	
	Stanozolol	50–150	10, 27 ± 8	—	—	—	
	—	—	—	80 ± 14	—	74 ± 7	
Riebe et al ^{60,‡}	Stanozolol	110–200	14, 28 ± 5	133 ± 8 [†]	—	—	
	Testosterone	250–400	9, 25 ± 4	83 ± 7	—	123 ± 10	
	Nandrolone decanoate	200–400	—	—	—	77 ± 7	
Sader et al ¹³	Stanozolol	—	10, 28 ± 4	127 ± 3	—	119 ± 4	
	Nandrolone	—	10, 37 ± 3	74 ± 5	—	71 ± 5	
	Creatine	—	—	—	—	—	
Urhausen et al ^{43,‡}	—	1,030	10, 34 ± 3	140 ± 10 ^{*§}	130 ± 5	125 ± 10	
			17, 31 ± 5	85 ± 10	85 ± 5	80 ± 10	
			15, 38 ± 7	—	—	—	
			15, 28 ± 5				

Data are expressed as ranges, numbers, or mean ± SD. The control group included bodybuilders who denied AAS abuse.

* p < 0.05 versus ex-users; † p < 0.05, ‡ p < 0.01, and § p < 0.001 versus controls.

‡ Other unspecified AAS abused.

Anexo III- Efeitos dos EAs nas dimensões cardíacas. Adaptado de [12].

Study	Abused Agent	Dosage (mg/week)	Subjects, Age (years)		IVS (mm)			PW (mm)		
					Users	Ex-Users	Controls	Users	Ex-Users	Controls
D'Andrea et al ^{61,4}	—	525 (91)	20, 35 (3)	12.3 (1.3)	—	11.2 (2.1)	11.8 (1.4)	—	10.4 (2.1)	
De Piccoli et al ⁶²	—	—	25, 34 (3) 14, 26 (5) 9, 26 (5) 14, 26 (4)	11 (0.8)	10.6 (1.0)	10.5 (0.8)	10.3 (0.8)	9.8 (0.9)	9.8 (0.7)	
Di Bello et al ⁶⁰	Testosterone propionate Methenolone enanthate Testosterone cypionate	300-500 300-600 200-350	10, 33 (3) — 10, 30 (7)	12.3 (0.7)	—	12.2 (0.4)	11.6 (0.5)	—	11.7 (0.4)	
Dickerman et al ¹⁵	—	—	8 — 8	11.27 (0.2) [†]	—	8.74 (2.5)	12.1 (1.0) [†]	—	10.3 (2.0)	
Hartgens et al ^{63,4}	Nandrolone decanoate Stanozolol	20-250 30-140	17, 32 (7) — 15, 33 (5)	8.8 (1.1)	—	8.3 (1.0)	8.9 (0.7)	—	8.6 (0.8)	
Karila et al ^{64,4}	—	770 (310)	16, 30 (5) — 15, 26 (3)	11.2 (1.0) [‡]	—	8.9 (1.1)	11.3 (1.1) [‡]	—	9.1 (1.0)	
Krieg et al ^{65,4}	—	820 (620)	36 (7) — 36 (11)	12 (1.5) [†]	—	10.5 (1.0)	10.5 (1.5)	—	10 (0.5)	
Nieminen et al ^{67,4}	Testosterone Testosterone undecanoate	2,860 [‡] 2,660 [‡]	4, 30 (3) — —	12.75 (1.5)	—	—	13.75 (1.3)	—	—	
Notin et al ⁶⁷	—	—	6, 41 (6) — 9, 38 (6)	10.8 (1.3)	—	9.7 (1.7)	10.0 (1.4)	—	10.3 (0.9)	
Palatini et al ^{68,4}	Testosterone enanthate and propionate Stanozolol	50-1,500 50-150	10, 27 (8) — 14, 28 (5)	10.8 (2.3)	—	9.6 (0.8)	10.4 (2.3)	—	10.1 (1.3)	
Sachtleben et al ⁷⁰	Stanozolol Methandrostenolone nandrolone	—	11, 27 (6) — 13, 27 (6)	11.1 (1.2) [*]	—	9.3 (1.2)	11.2 (1.5) [*]	—	9.5 (1.6)	
Sader et al ¹³	Testosterone cypionate Stanozolol Nandrolone	—	10, 37 (3) — 10, 34 (3)	10 (0.3) [‡]	—	8.7 (0.2)	9.8 (0.4) [†]	—	8.7 (0.3)	
Thompson et al ^{61,4}	Creatine Nandrolone decanoate Testosterone cypionate Stanozolol	—	12, 23 (4) — 11, 26 (7)	10 (2.0)	—	9.0 (1.0)	8.0 (1.0)	—	8 (1.0)	
Urhausen et al ^{63,4}	—	1,030	17, 31 (5) 15, 38 (7) 15, 28 (5)	12.3 (1.4) [‡]	11.5 (1.2) [†]	10.3 (1.0)	11.4 (1.3) ^{*-‡}	10.2 (0.8)	9.4 (1.5)	
Urhausen et al ⁷¹	Methandione, stanozolol Testosterone depot	630	14, 28 (6) — 7, 26 (5)	12.6 (1.7)	—	11.6 (0.9)	12.5 (1.2) [‡]	—	10.3 (1.8)	
Zuliani et al ^{64,4}	Testosterone enanthate and propionate Human growth hormone	750-1,500	6, 28 (2) — 8, 26 (2)	11.8 (0.8)	—	11.2 (0.7)	10.8 (0.7)	—	10.3 (0.5)	

Data are expressed as ranges, numbers, or mean \pm SD. The control group included bodybuilders who denied AAS abuse.

* $p < 0.05$ versus ex-users; [†] $p < 0.05$, [‡] $p < 0.01$, and [§] $p < 0.001$ versus controls.

[†] Other unspecified AAS abused.

[‡] Milligrams per international unit.

IVS = interventricular septum; PW = posterior wall.

Anexo IV- Efeitos dos EAs nas concentrações das lipoproteínas. Adaptado de [12].

Study	Abused Agent	Dosage of AAS (mg/week)	Subjects, Age (years)			
			Users Ex-Users Controls	Users LDL (mg/dl) HDL (mg/dl)	Ex-users LDL (mg/dl) HDL (mg/dl)	Controls LDL (mg/dl) HDL (mg/dl)
Baldo-Enzi et al ^{30,§}	Methenolone enanthate	100–300	14, 27 ± 5	129 ± 37	—	119 ± 17
Fröhlich et al ⁴⁰	Testosterone cypionate	200–300	17, 25 ± 4	27 ± 11 [‡]	—	48 ± 6
	—	—	13, 27 ± 4	154 ± 58	—	121 ± 22
Hartgens et al ^{41,§}	Stanozolol	30–140	11, 27 ± 7	23 ± 16 [‡]	—	34 ± 7
	Nandrolone decanoate	8–250	19, 31 ± 7	—	—	—
Lajarin et al ³⁶	Stanozolol	50–100	16, 33 ± 5	17 ± 9 [‡]	—	47 ± 22
	Methenolone enanthate	100	2, 27 ± 3	238 ± 8	—	—
Lane et al ⁴²	—	—	—	14 ± 0.4	—	—
	Testosterone	—	10, 26 ± 7	113 ± 27	86 ± 23	82 ± 12
	Nandrolone	—	8, 32 ± 7	27 ± 16 ^{‡,§}	51 ± 16	51 ± 12
Lenders et al ^{14,§}	Stanozolol	—	10, 24 ± 4	—	—	—
	Methenolone	385–690	20, 26 ± 8	206 ± 21 ^{*,§}	156 ± 9	130 ± 13
	Testosterone	310–355	42, 28 ± 7	27 ± 3 ^{‡,§}	42 ± 2	46 ± 2
McKillop and Ballantyne ³⁷	Oxymetholone	580–650	13, 28 ± 5	—	—	—
	Stanozolol	280	8, 25 ± 4	243 ± 50 [‡]	—	122 ± 27
	Nandrolone decanoate	200	—	16 ± 11 [‡]	—	43 ± 12
Palatini et al ^{38,§}	—	—	8, 25 ± 3	—	—	—
	Testosterone enanthate and propionate	50–1,500	10, 27 ± 8	153 ± 34 [‡]	—	107 ± 41
Sader et al ¹³	Stanozolol	50–150	—	30 ± 10	—	57 ± 13
	Stanozolol	—	14, 28 ± 5	—	—	—
Urhausen et al ⁴³	Nandrolone	—	10, 37 ± 3	—	—	—
	Creatine	—	—	23 ± 4 [‡]	—	55 ± 4
	Oral (i.e., mesterolone) and intramuscular AAS (i.e., stanozolol, nandrolone)	1,030	10, 34 ± 3	17, 31 ± 5	139 ± 37	119 ± 30
Zuliani et al ⁴⁴	—	—	15, 38 ± 7	17 ± 11 [‡]	43 ± 11	—
	Testosterone enanthate and propionate	750–1,500	6, 28 ± 2	—	—	—
	Human growth hormone	—	—	19 ± 8 [‡]	—	49 ± 6

Data are expressed as ranges, numbers, or mean ± SD. The control group included bodybuilders who denied AAS abuse.

* p < 0.05 and † p < 0.001 versus ex-users; ‡ p < 0.05, § p < 0.01, and ¶ p < 0.001 versus controls.

§ Other unspecified AAS abused.

Anexo V- Características do esperma e concentrações hormonais nos utilizadores de EAs. Adaptado de [16].

Group II Subject	Age (years)	Count (Spz/10 ⁶ /ml)	Normal morphology (%)	E ₂ (pg/ml)	LH (mU/ml)	FSH (mU/ml)	T (ng/ml)	PRL (ng/ml)	DEHA (ng/ml)
1	31	11	10	97	0.6	0.03	10.6	8.0	203
2	22	3	15	201	0.5	0.03	10.8	1.0	406
3	27	2	17	70	0.4	0.03	8.0	2.0	142
4	32	57	12	22	5.0	0.19	21.0	1.0	413
5	22	238	33	26	5.0	3.40	20.0	4.0	242
6	21	27	23	34	5.0	0.03	7.5	9.0	536
7	29	16	2	239	0.6	0.03	1.7	2.0	24
8	34	0	0	10	12.9	0.03	2.1	19.7	297
9	32	5	25	27	0.2	0.03	3.7	2.4	104
10	24	0	0	5	8.2	11.30	6.5	8.8	385
11	24	0	0	10	16.0	0.40	14.0	1.5	210
12	25	2	27	113	1.9	0.03	1.9	0.9	165
13	25	316	43	1	5.0	6.00	21.0	7.8	196
14	25	8	28	9	0.5	0.03	1.3	4.7	112
15	27	7	30	54	0.5	0.03	4.3	4.0	242
Mean±DE	26.6±4.1	46.1±96	17.7±13.6	61.2±73.4	4.1±4.9	1.4±3.2	8.9±7.1	5.1±4.9	245±138
Group I	26.0±4.1	67.9±48.3 ^A	44.5±7.5 ^B	18.7±9.8	5.0±1.9	5.0±1.6 ^C	5.0±1.8	9.2±4.4 ^D	325±86

^Ap<0.005, ^Bp<0.001, ^Cp<0.001, ^Dp<0.01 by Mann-Whitney U test vs Group 1.

Anexo VI- Resultados obtidos para as sub-escalas do SCL-90 na semana 0 e na semana 9. Adaptado de [18].

			SOMATIZATION	OBSESSIVE COMPULSIVE	INTERPERSONAL SENSITIVITY	DEPRESSION	ANXIETY	HOSTILITY	PHOBIC ANXIETY	PARANOID IDEATION	PSYCHOTICISM	ADDITIONAL SCALES
Mean Value ± Std. Deviation	Group A	Before	2.43 ± 3	3.06 ± 3.7	2.36 ± 3.5	3.09 ± 4.3	1.93 ± 2.47	2.40 ± 2.59	2.36 ± 3.5	2.33 ± 3.42	1.33 ± 2.25	2.10 ± 2.37
		After	2.39 ± 3	3.09 ± 3.74	2.30 ± 3.51	3.03 ± 4.3	1.91 ± 2.46	2.35 ± 2.53	2.30 ± 3.51	2.29 ± 3.37	1.30 ± 2.22	2.09 ± 2.38
	Group B	Before	1.66 ± 1.83	1.50 ± 1.6	1.06 ± 1.44	1.29 ± 1.79	1.26 ± 1.32	1.44 ± 0.91	1.16 ± 1.65	0.94 ± 1.13	0.53 ± 0.66	1.18 ± 1.47
		After	1.66 ± 1.83	1.51 ± 1.61	1.05 ± 1.44	1.28 ± 1.8	1.26 ± 1.33	1.44 ± 0.91	1.21 ± 1.67	0.94 ± 1.13	0.53 ± 0.66	1.15 ± 1.47
	Group C	Before	1.34 ± 1.64	1.36 ± 1.56	0.96 ± 1.4	1.56 ± 1.93	1.16 ± 1.33	1.75 ± 1.27	0.94 ± 1.46	0.93 ± 1.08	0.55 ± 0.87	1.33 ± 1.47
		After	6.05 ± 6.26	11.39 ± 7.68	13.76 ± 8.38	4.55 ± 5.99	13.35 ± 7.5	15.69 ± 5.04	8.22 ± 5.76	11.0 ± 5.71	8.48 ± 6.13	9.25 ± 3.91
Mann-Whitney / Wilcoxon	Group A		P = 0.8959	P = 0.9917	P = 0.9200	P = 0.8749	P = 0.9818	P = 0.9757	P = 0.9200	P = 0.9731	P = 0.9097	P = 0.9427
	Group B		P = 1.0000	P = 0.9761	P = 0.9036	P = 0.9240	P = 0.9305	P = 1.0000	P = 0.8520	P = 1.0000	P = 1.0000	P = 0.8787
	Group C		P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000
			G.S.I.	P.S.T.	P.S.D.L.							
Mean Value ± Std. Deviation	Group A	Before	0.24 ± 0.24	16.16 ± 13.01	1.24 ± 0.24							
		After	0.24 ± 0.24	15.96 ± 12.97	1.25 ± 0.26							
	Group B	Before	0.13 ± 0.06	10.30 ± 4.64	1.17 ± 0.16							
		After	0.13 ± 0.06	10.28 ± 4.6470	1.17 ± 0.16							
	Group C	Before	0.13 ± 0.07	10.49 ± 4.9893	1.13 ± 0.16							
		After	1.13 ± 0.46	42.08 ± 8.16	2.36 ± 0.75							
Mann-Whitney / Wilcoxon	Group A		P = 0.9115	P = 0.9346	P = 0.8950							
	Group B		P = 0.9727	P = 0.9508	P = 0.9386							
	Group C		P = 0.0000	P = 0.0000	P = 0.0000							

Anexo VII- Resultados obtidos para as sub-escalas do HDHQ na semana 0 e na semana 9. Adaptado de [18].

			ACTING OUT HOSTILITY	CRITICISM OF OTHERS	PARANOID HOSTILITY	GUILT	SELF CRITICISM	TOTAL EXTRAPUNITIVENESS	TOTAL INTRAPUNITIVENESS	TOTAL HOSTILITY
Mean Value ± Std. Deviation	Group A	Before	3.06 ± 1.96	3.06 ± 2.25	2.03 ± 1.46	1.80 ± 1.31	2.49 ± 1.42	8.11 ± 4.40	5.17 ± 1.89	12.23 ± 5.82
		After	3.49 ± 2.01	3.49 ± 2.14	1.84 ± 1.34	1.75 ± 1.30	2.61 ± 1.44	8.84 ± 4.18	4.43 ± 1.61	13.19 ± 5.41
	Group B	Before	2.19 ± 1.15	2.19 ± 1.30	1.96 ± 1.28	1.75 ± 1.14	2.39 ± 1.42	6.13 ± 2.28	4.14 ± 1.89	10.26 ± 2.94
		After	2.16 ± 1.12	2.16 ± 1.14	2 ± 1.17	1.58 ± 1.06	2.14 ± 1.22	6.04 ± 1.73	3.73 ± 1.61	9.75 ± 2.50
	Group C	Before	2.22 ± 1.33	2.23 ± 1.19	1.61 ± 1.17	1.56 ± 1.14	2.09 ± 1.34	5.82 ± 2.21	3.64 ± 1.91	9.46 ± 3.16
		After	8.60 ± 2.90	8.60 ± 2.98	6.38 ± 2	4.93 ± 1.64	7.96 ± 2.47	22.99 ± 6.90	12.94 ± 3.70	35.95 ± 10.05
Mann-Whitney U Test	Group A		$P = 0.1273$	$P = 0.0877$	$P = 0.4614$	$P = 0.8289$	$P = 0.4713$	$P = 0.1191$	$P = 0.2370$	$P = 0.1704$
	Group B		$P = 0.9247$	$P = 0.5846$	$P = 0.7987$	$P = 0.3511$	$P = 0.3292$	$P = 0.9189$	$P = 0.2060$	$P = 0.3875$
	Group C		$P = 0.0000$	$P = 0.0000$	$P = 0.0000$	$P = 0.0000$	$P = 0.0000$	$P = 0.0000$	$P = 0.0000$	$P = 0.0000$

Anexo VIII- Níveis de evidência dos possíveis efeitos adversos dos EAs. Adaptado de [17].

Cardiovascular effects	
Atherosclerosis	++
Cardiomyopathy	++
Other medical effects	
Prolonged suppression of testicular function	+
Prostate cancer	–
Other cancers	+
Neuropsychiatric effects	
Major mood disorders	++
AAS dependence	++
Progression to other forms of substance dependence	+
Neuropsychological deficits	±

++ Moderate evidence, + Limited evidence, – Little or no evidence, ± Speculative.