



Luis João Ferreira Gonzaga

O uso de Esteróides Androgénicos-Anabolizantes em química terapêutica e o seu uso ilícito no mercado de venda paralelo

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Luís João Ferreira Gonzaga

O uso de Esteróides Androgénicos-Anabolizantes em química terapêutica e o seu uso ilícito no mercado de venda paralelo

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Luís João Ferreira Gonzaga, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011151251, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular. 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, 12 de setembro de 2016.

Assinatura

Agradecimentos

À minha Tutora, Professora Fernanda Roleira, quero agradecer toda a atenção e a total disponibilidade. Agradeço-lhe o voto de confiança e toda a ajuda. O meu obrigado por tudo aquilo que me ensinou e pelas oportunidades que me proporcionou ao longo do meu percurso académico.

À minha irmã Rita, um especial agradecimento, por ter sido um pilar fundamental desde sempre. Apesar da distância estiveste sempre perto. Muito obrigado por toda a ajuda e pela paciência. Agradeço toda a força e ânimo que me deste, ao longo destes anos, nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, o maior dos meus agradecimentos. Muito obrigado pelo vosso apoio constante, por serem o meu suporte desde sempre e por terem acreditado em mim.
Sem vocês, nada disto teria sido possível.

Ao *GANG do Gonzaga*, pelo carinho especial que tenho por vocês, pelos momentos fantásticos que partilhámos ao longo destes anos, pelas vivências académicas e pelas experiências que partilhámos. Foram, sem dúvida, cinco anos com muitas histórias!

Aos meus amigos agradeço a amizade e todo o apoio ao longo destes cinco anos.

A todos aqueles que de alguma forma fizeram parte do meu percurso académico, o meu obrigado pelo enriquecimento profissional e pessoal.

Índice

1. Introdução	1
2. Os Esteróides Androgénicos-Anabolizantes	2
3. A farmacologia dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes	3
3.1. O Recetor Androgénio	4
3.2. Os mecanismos de ação dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes.....	5
3.3. Relações Estrutura-Atividade dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes.....	6
4. A farmacocinética dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes.....	8
5. O uso dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes em química terapêutica..	10
5.1. Os usos terapêuticos dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes	10
5.2. As doenças desmielinizantes e o Alzheimer como aplicações terapêuticas promissoras dos androgénios.....	14
6. O uso ilícito dos Androgénios-Anabolizantes no desporto.....	16
6.1. O abuso dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes- uma realidade em todo o mundo	16
6.2. Os Esteróides Androgénicos-Anabolizantes mais utilizados e as principais razões para o seu abuso	17
6.3. Cycling, stacking and pyramiding	18
6.4. O uso de Esteróides Anabolizantes com outros suplementos ergogénicos e drogas de abuso.....	19
6.5. O mercado paralelo de venda de Esteróides Androgénicos-anabolizantes.....	19
6.6. Os efeitos adversos dos Esteróides Anabolizantes e os riscos associados ao seu consumo excessivo.....	20
6.6.1. A dependência dos Esteróides Anabolizantes.....	21
6.6.2. Outros riscos do abuso dos Esteróides Androgénicos-anabolizantes	22
6.7. As metodologias para o controlo de EAAs em suplementos alimentares e o controlo antidopagem.....	23
7. Programas educacionais e de prevenção para a redução do abuso de EAAs...	24

8. Conclusão - O papel do farmacêutico	25
9. Bibliografia.....	27
10. Anexos	32
Anexo I - O recetor androgénio e o mecanismo de ação dos androgénios.....	32
Anexo 2 - Visão geral sobre as Relações Estrutura-Atividade dos EAAs e estruturas de diferentes anabolizantes	34
Anexo 3 - A ligação dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes ao AR.....	37
Anexo 4 - Relações Estrutura-Atividade dos EAAs, os casos particulares relatados em literatura	38
Anexo 5 - Metabolismo dos Esteróides Anabolizantes.....	46
Anexo 6 - Esteróides Androgénicos-Anabolizantes autorizados e comercializados em Portugal.....	49
Anexo 7 - A epidemiologia mundial e em Portugal do abuso de EAAs	50
Anexo 8 - Os principais efeitos secundários associados ao uso ilícito dos EAAs	52
Anexo 9 - As metodologias para o controlo de EAAs em suplementos alimentares e o controlo antidopagem.....	54
Anexo 10 - Programas educacionais e preventivos para a redução do abuso de EAAs	55

Lista de Abreviaturas

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

AD - Doença de Alzheimer

ADoP - Autoridade Antidopagem de Portugal

AIS - Síndrome de sensibilidade a androgénios

ALT - Alanina aminotransferase

Andro - Androstenodiona

ANF - Associação Nacional das Farmácias

AR - Recetor androgénio

ARE - (do inglês) *Androgen-Response Element*

Arg - Arginina

Asn - Asparagina

AST - Aspartato aminotransferase

ATHENA - (do inglês) *Athletes Targeting Healthy Exercise and Nutrition Alternatives*

ATLAS - (do inglês) *Athletes Training and Learning to Avoid Steroids*

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BUN - (do inglês) *Blood Urea Nitrogen*

CK - Creatina cinase

CoReg - Coregulador

CYP450 - Citocromo P450

DBD - Domínio conservado de ligação ao DNA

DCV - Doença cardiovascular

DHEA - Desidroepiandrosterona

DHEAS - Sulfato de desidroepiandrosterona

DHT - Di-hidrotestosterona

DM - Diabetes *Mellitus*

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

E - Epitestosterona

EAA - Esteróide Androgénico-Anabolizante

EPO - Eritropoietina

FDA - (do inglês) *U.S. Food and Drug Administration*

FSH - Hormona Folículo-estimulante

GABA - Ácido Gama-aminobutírico

GC - Cromatografia Gasosa

Gln - Glutamina

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina

GPCR - Recetor acoplado à proteína G

hARLBD - (do inglês) *Human Androgen Receptor Ligand-Binding Domain*

HbA1c - Hemoglobina glicosilada

hCG - Hormona do Crescimento

HDL - (do inglês) *High Density Lipoprotein*

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HRMS - (do inglês) *High Resolution Mass Spectrometry*

HTGL - Lipase hepática

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

IFG-I - (do inglês) *Insuline-like Growth Factor I*

IL - Interleucina

IMC - Índice de massa corporal

IOC - Comité Olímpico Internacional

IRC - Insuficiência renal crónica

IRMS - (do inglês) *Isotope Ratio Mass Spectrometry*

ISRS - Inibidor Seletivo do Recetor da Serotonina

LBD - Domínio de ligação ao recetor androgénico

LC - Cromatografia Líquida

LDL - (do inglês) *Low Density Lipoprotein*

LH - Hormona Luteinizante

LTM - (do inglês) *Long Term Metabolite*

MAPK - MAP Cinase

MEKC - (do inglês) *Micellar Electrokinetic Chromatography*

MENT - 7 α -Metil-19-nortestosterona

MS - Espetrometria de massa

NLS - (do inglês) *Nuclear Localization Sequence*

NO - Óxido Nítrico

NTD - Domínio N-Terminal do recetor androgénico

OF - Ordem dos Farmacêuticos

PKA - Proteína cinase A

PKC - Proteína cinase C
RBA - (do inglês) *Relative Binding Affinity*
REA - Relação estrutura-atividade
RNA - Ácido Ribonucleico
SA - Suplemento alimentar
SFE - Extração em fase sólida
SHBG - (do inglês) *Sex Hormone-Binding Globulin*
SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SMet - Síndrome Metabólico
SNC - Sistema Nervoso Central
TEST - Testosterona
THG - Tetra-hidrogestrinona
Thr - Treonina
THS - Terapêutica hormonal de substituição
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α
TTS - Local de iniciação de transcrição
WADA - (do inglês) *World Anti-Doping Agency*

Abstract

Anabolic androgenic steroids are synthetic derivatives of testosterone introduced in therapeutics in order to enhance anabolic actions with reduced androgenic effects. They mediate their effects through genomic activation of the androgenic receptor and non-genomic signaling pathways in different tissues. Testosterone and synthetic steroids structure modifications should consider the existence of a variety of functional groups that are crucial for the binding to the androgen receptor as 3-keto, 17 β -OH and small group substitutions in 7 α and 17 α positions. In clinical chemistry, the anabolic androgenic steroids have numerous therapeutic applications, as the treatment of cachexia associated with chronic diseases states, as adjuvant in chemotherapy, in the androgen replacement therapy of hypogonadism and in elderly men as well as other pathophysiological conditions. Nevertheless, in some clinical situations, their efficacy and safety still needs to be demonstrated in terms of improved physical condition and quality of life of the patients. New data establish the efficacy of androgens as remyelinating agents providing the preclinical rationale for novel therapeutic use of anabolic androgenic steroids in males with multiple sclerosis and as a promising strategy to delay and perhaps prevent Alzheimer's disease. In most countries, steroids are not subjects to laws and the control of parallel importation, manufacture and sale to the public are inadequate. In sport, the abuse of anabolic steroids has been increasingly common, becoming currently a global phenomenon. Their ergogenic effects are recognized by athletes, bodybuilders and powerlifters. Therefore, the body cult associated with misinformation and lack of guidance by health professionals create favorable conditions for the use of anabolic steroids, becoming their abuse a public health issue. Moreover, they are abused with other illicit drugs, producing the aggravation of their risks and adverse effects. In this respect, there is an urgent need for prevention and education programs in high schools and universities, allowing the pharmacist intervention become one of the best keys of the process. In spite of being controlled by worldwide anti-doping authorities, with the most diverse analytical methods for detection, anabolic androgenic steroids continue to be used in sport *doping*.

Keywords: anabolic androgenic steroids, testosterone, androgen receptor, bodybuilders, doping, ergogenic supplements, illicit use, structure-activity relationships.

Resumo

Os androgénios-anabolizantes são derivados sintéticos da testosterona introduzidos na terapêutica com o objetivo de exercerem ações anabólicas, com efeitos androgénicos reduzidos. Estes exercem os seus efeitos através do recetor androgénio, expresso em diferentes tecidos, ativando vias genómicas e não-genómicas. As modificações introduzidas na estrutura da testosterona e de esteróides sintéticos deverão ter em conta que existem certos grupos funcionais essenciais para a ligação do esteróide ao recetor androgénio, tais como o grupo 3-ceto, o 17β -OH e substituições com pequenos grupos nas posições 7α e 17α . Em química terapêutica, os androgénios-anabolizantes apresentam aplicações clínicas na caquexia associada a doenças crónicas, na terapêutica adjuvante da quimioterapia, na terapêutica hormonal de substituição em homens com hipogonadismo e em idosos, entre outras condições fisiopatológicas. No entanto, em algumas situações, a eficácia e a segurança ainda se encontra por demonstrar, quer em termos de melhoria das capacidades físicas, quer em relação ao aumento da qualidade de vida destes doentes. As doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla e a prevenção e tratamento da doença de Alzheimer, parecem ser novas aplicações terapêuticas possíveis para os androgénios-anabolizantes. Na maioria dos países, os esteróides encontram-se à margem da lei, sendo o controlo da sua importação, do seu fabrico e da sua venda ao público deficitário. No desporto, o abuso de anabolizantes tem sido cada vez mais frequente, sendo atualmente um fenómeno global. As suas propriedades ergogénicas são reconhecidas por atletas, *bodybuilders* e *powerlifters*. O culto do corpo associado à desinformação e a falta de orientação por profissionais de saúde criam, assim, condições favoráveis à toma de anabolizantes, tornando-se o seu abuso um problema de saúde pública. Além disto, estes são usados com outras drogas ilícitas, produzindo um agravamento dos seus riscos e efeitos adversos. Deste modo, verifica-se a necessidade urgente de programas de prevenção e educação em escolas e universidades, podendo o farmacêutico ser um dos seus principais intervenientes. Apesar de controlados mundialmente pelas autoridades antidopagem, com os mais diversos métodos analíticos de deteção, estes continuam a ser usados no *doping* desportivo.

Palavras-Chave: esteróides androgénicos-anabolizantes, testosterona, recetor androgénico, *bodybuilders*, *doping*, suplementos ergogénicos, uso ilícito, relações estrutura-atividade.

I. Introdução

As propriedades ergogénicas dos androgénios foram verificadas pouco depois do isolamento e da síntese da TEST, em 1935^{1,2,3}. Nos anos seguintes, diversos derivados da TEST foram sintetizados, criando-se os EAAs. Foi, entre os anos 30 e 40, que estes fármacos começaram a ser prescritos para o tratamento da depressão. Contudo, nos anos 50 com a introdução de novas terapêuticas para a depressão estes deixaram de ser usados com este fim, até aos anos 80. Porém, neste período, os EAAs foram usados no tratamento do hipogonadismo masculino e noutras situações fisiopatológicas³. Atualmente, conhecem-se inúmeras aplicações terapêuticas^{2,4} e encontram-se a ser estudadas novas abordagens com os EAAs em doenças desmielinizantes⁵ e neurodegenerativas^{5,6}.

Logo após a introdução dos EAAs como possíveis agentes terapêuticos, os atletas de elite descobriram que estes fármacos lhes permitiam ganhos musculares, superiores àqueles conseguidos apenas com exercício físico, pelo que rapidamente a sua utilização se estendeu à elite desportiva em diferentes países, tendo o abuso ficado neste domínio por alguns anos³. Assim, o abuso de EAAs tornou-se uma via de *doping* desportivo, pelo que, em 1967, o IOC reconheceu este problema, tendo publicado a primeira lista de substâncias proibidas⁷. Nesta altura, o uso de EAAs rapidamente alargou-se aos jovens, aos desportos amadores e aos ginásios^{1,3}, tendo mesmo começado a aparecer guias de utilização destes esteróides. A partir daí, o uso ilícito dos EAAs foi aumentando na sociedade ocidental, devido a uma preocupação crescente com a imagem corporal, sendo a massa muscular um sinónimo de masculinidade. Apesar do crescente aparecimento de legislação e de alguns programas educacionais para o controlo do abuso de EAAs, a existência de um mercado paralelo de venda e importação através da internet dificulta o combate a esta infeliz realidade. Existe, assim, hoje, uma enorme variedade de suplementos ergogénicos, sendo estes consumidos por razões desportivas, cosméticas e estéticas⁸. No entanto, o desconhecimento dos seus principais efeitos adversos e riscos é uma realidade; e quando conhecidos pelos abusadores são considerados negligenciáveis.

Em Portugal não existem publicações significativas sobre este tema, o que despertou interesse para a produção científica e académica de um novo trabalho sobre os EAAs. Assim, pretende-se realizar uma revisão da literatura sobre os EAAs no que concerne aos mecanismos de ação; à síntese; às REAs; à farmacocinética; às suas aplicações clínicas; ao uso ilícito; ao abuso associado a drogas ilícitas e a suplementos ergogénicos; aos comportamentos de risco e aos efeitos adversos; às metodologias analíticas de controlo antidopagem; e ainda aos programas educacionais para reduzir o seu abuso.

2. Os Esteróides Androgénicos-Anabolizantes

As hormonas esteróides são substâncias lipofílicas derivadas do colesterol e encontram-se agrupadas com base nas suas ações farmacológicas e de acordo com o tipo de recetor onde atuam (e.g. recetor androgénio, estrogénio, mineralocorticóides, glucocorticóide) e afinidade para esses mesmos recetores. Após a clivagem da cadeia lateral do colesterol pela CYP 450, a pregnenolona representa o pregnano de base, sendo esta o precursor geral para a biossíntese de androgénios, estrogénios e corticosteróides. A biossíntese dos androgénios é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise. A hipófise induz a produção de TEST através da secreção da LH após prévia secreção da GnRH pelo hipotálamo. Os efeitos de feedback negativo são mediados pela supressão da libertação de GnRH pelo hipotálamo, diminuição da sensibilidade da hipófise a esta hormona, redução da secreção de TEST endógena e diminuição de libertação de LH e FSH^{9,10}. Os androgénios menos potentes são sintetizados, em ambos os sexos, pelo córtex adrenal por influência da hormona ACTH¹⁰.

Os esteróides endógenos são esteróides que ocorrem naturalmente nos indivíduos¹¹. O androgénio endógeno mais importante é a TEST, essencialmente produzida nas células de Leydig¹⁰⁻¹². A produção de TEST nas gónadas segue a libertação faseada de LH, sendo difícil prever a sua concentração circulante. Em ambos os sexos, a TEST apresenta um ritmo diurno com um pico de concentrações de manhã seguido de um decréscimo progressivo ao longo do dia, aumentando novamente durante a noite. Nas mulheres existem evidências de que as concentrações de TEST variam em função da fase do ciclo menstrual, com concentrações mais altas no período peri-ovulatório e com concentrações mais baixas no início da fase folicular e na fase de formação do corpo lúteo, sendo que na menopausa as mulheres sofrem uma queda abrupta das concentrações desta hormona¹³. As glândulas adrenais, em ambos os sexos, e os ovários produzem quantidades muito pequenas de TEST; no entanto, secretam androgénios menos potentes como a DHEA e o seu sulfato (DHEAS)¹¹ e a androstenodiona, sendo estes importantes na saúde feminina, porque são convertidos periféricamente em androgénios mais potentes como a TEST e a 5-DHT. Para além da TEST existem outros androgénios endógenos importantes, nomeadamente a androst-5-eno-3 β ,17 β -diol, a androst-4-eno-3,17-diona, a DHEA, a 5-DHT, bem como inúmeros metabolitos e isómeros. A boldenona, a nortestosterona e as suas pro-hormonas podem ser classificadas quer como esteróides endógenos quer como esteróides exógenos¹¹.

No feto, os androgénios endógenos estimulam o desenvolvimento do epidídimo, dos vasos deferentes, das vesículas seminais e dos órgãos genitais externos (pénis, uretra e escroto). Na puberdade, os efeitos androgénicos resultam do aumento da produção de

esteróides a nível testicular com consequente crescimento dos testículos, dos genitais externos e das glândulas reprodutivas¹⁴. As alterações verificadas durante a puberdade podem dever-se aos efeitos androgénicos e/ou anabolizantes dos esteróides endógenos. Os efeitos androgénicos incluem o alargamento da laringe, as alterações vocais, o crescimento dos pêlos, o aumento da atividade das glândulas sebáceas, os efeitos a nível do SNC, o crescimento e desenvolvimento muscular e a redistribuição da massa gorda corporal^{9,10,14}. As ações anabólicas incluem o crescimento muscular e ósseo¹⁴, através da estimulação da fixação do azoto proteico e do aumento da síntese proteica (devido à estimulação da RNA polimerase)^{9,10}. No homem, os androgénios endógenos são essenciais para a manutenção da função reprodutiva, desempenhando um papel importante na manutenção do músculo esquelético, no desenvolvimento ósseo e das funções cognitivas¹⁴.

Os esteróides de síntese referem-se a todos os esteróides que são sintetizados, ou que existindo previamente no mercado são modificados para contornar as legislações existentes (nomeadamente as legislações *antidoping*), no sentido de produzir efeitos semelhantes às substâncias presentes no mercado e que já são controladas. O primeiro esteróide deste tipo a surgir foi o Oral Turbinabol[®] que apresentava como ativo a desidrocloretiltestosterona. No entanto, nos anos 90 foram surgindo outros esteróides deste tipo (e.g. norboletona, THG, Madol)¹⁴. Os androgénios-anabolizantes de síntese podem ser divididos em: derivados alquilados, ativos *per os* como, por exemplo, a metiltestosterona; e derivados da nortestosterona (e.g. nandrolona), sendo conhecidos pelos efeitos anabólicos e pelo longo tempo de meia-vida⁸.

3. A farmacologia dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes

Os androgénios exercem os seus efeitos em diversas partes do organismo, particularmente: (i) nos tecidos reprodutivos; (ii) no tecido muscular (e.g. células satélite, células estaminais presentes no músculo esquelético, em alguns mionúcleos das miofibras)^{1,10,14}; (iii) no tecido ósseo; (iv) nos folículos pilosos da pele; (v) no fígado; (vi) nos rins; (vii) nos sistemas hematopoiéticos e imunitário; (viii) no sistema nervoso central¹⁴; (ix) nos adipócitos²; (x) entre outros locais de ação.

Os androgénios-anabolizantes exercem as suas ações essencialmente via ativação do AR¹⁰. No entanto, existem outros mecanismos de ação, não clássicos, que não passam pela ativação de vias genómicas de transcrição. Nesta seção irão ser abordados temas como o funcionamento do AR e os diferentes mecanismos moleculares e físico-químicos associados à sua ativação (e.g. via genómica), bem como os diferentes mecanismos não clássicos de ação

(e.g. via não genómica) associados aos vastos efeitos que os EAAs exercem sobre o organismo.

3.1. O Recetor Androgénio

O AR é expresso em diferentes locais¹⁵⁻¹⁷, nomeadamente: (i) em diferentes regiões cerebrais, designadamente no protencéfalo, no mesencéfalo, na espinal medula, bem como no hipotálamo e no núcleo basolateral da amígdala (região envolvida na atividade sexual, comportamento, e influenciada pelos androgénios); (ii) no tecido ósseo, nos osteoblastos e nos osteoclastos; (iii) na próstata, nas células de Sertoli e nas vesículas seminais; (iv) em diferentes células do sistema vascular, incluindo as células endoteliais, as células do músculo liso, as fibras do miocárdio, os macrófagos e as plaquetas¹⁶; (v) nos fibroblastos; (vi) nas fibras musculares do músculo esquelético e nas células satélite^{1,10}; (vii) nos mastócitos; (viii) e nas células precursoras das CD34+¹⁰. Este recetor pertence à família dos recetores nucleares (e.g. recetores estrogénio, progesterona, glucocorticóide e mineralocorticóide)^{15,18}, funcionando como fator de transcrição induzível por ligando, mediando a expressão de determinados genes alvo.

Nos últimos 10 anos, o nosso conhecimento sobre a estrutura do AR e do seu mecanismo molecular tem aumentado exponencialmente, permitindo o rápido desenvolvimento de uma nova geração de ligandos do AR, especialmente de androgénios-anabolizantes que se ligam seletivamente ao recetor androgénico¹⁹. Este recetor apresenta dois ligandos naturais, a TEST e a 5 α -DHT, que se ligam ao AR e ativam a expressão de genes alvo^{15,19}, e é expresso por uma cópia única de um gene composto por 8 exões, correspondendo a uma proteína de aproximadamente 919 aminoácidos¹⁹ e de peso médio variável (Fig. 1, Anexo I), dependendo do tamanho do recetor devido a possíveis polimorfismos da glutamina (poli-Q (CAG)_n), da glicina (poli-G (GGN)_n) e da prolina (poli-P (CCN)_n) no terminal NH₂ do NTD^{10,11}. Já foram identificadas duas isoformas do AR (A, de 87 kDa e B, de 110 kDa). A isoforma AR-A apresenta o terminal NH₂ truncado, não apresentando os primeiros 187 aminoácidos em comparação com o comprimento total da isoforma B¹⁹. A proteína do AR pode ser dividida em 3 domínios funcionais: o NTD, DBD e o LBD^{14,18,19,20} - vide Anexo I. Foram, também, identificadas duas funções de ativação da transcrição (Fig. 1, Anexo I), a AF-1 no terminal NH₂ e que funciona de forma independente dos esteróides ligados quando oficialmente separado do LBD, constituindo um recetor constitutivo ativo que medeia a maioria da atividade transcricional do AR, e a AF-2, que funciona como terminal dependente de ligando, localizada no LBD e cuja atividade diminui drasticamente quando existe deleção ou mutação ao nível desta região^{14,16,20}. O AR quando

não está ligado aos androgénios-anabolizantes encontra-se, principalmente, localizado no citoplasma e associado a um complexo *heat shock proteins* (e.g. HSP90) e de outras proteínas chaperona (e.g. p23) em interação com o LBD, permitindo a estabilização do recetor^{10,14,19,21}. Neste estado, pensa-se que o AR se encontra inativo, não estando associado a qualquer tipo de co-factores de transcrição e, por isso, impossibilitado de influenciar a transcrição de genes alvo²¹.

A regulação da atividade do AR pode ser conseguida de diferentes formas, nomeadamente: (i) modulação da expressão génica do AR; (ii) ligação androgénica ao recetor; (iii) estabilização da proteína do AR; (iv) translocação nuclear do AR; e (v) transativação do AR^{16,18-21}. A regulação da atividade do AR nos diferentes tecidos, quer a nível genómico quer a nível não genómico irá ser abordada, em pormenor, adiante.

Por último, é importante referir que nos últimos anos tem-se vindo a verificar que os defeitos no AR ou desregulações da sinalização feita por este, se encontram envolvidos em problemas de saúde como, por exemplo, cancro da próstata resistente à terapêutica¹⁸, AIS ou síndrome de Reifenstein (doença em que os androgénios endógenos são sintetizados mas os recetores falham na resposta e que se pode dever a mutações no LBD, estando associadas a uma ligação mais fraca ou inexistente do esteróide ao LBD ou ao DBD), doenças nos neurónios motores, também conhecida por doença de Kennedy (doença caracterizada por atrofia muscular e um aumento das séries de repetições dos codões CAG no terminal NH₂ da AF-I) e, infertilidade masculina¹⁶.

3.2. Os mecanismos de ação dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes

Os EAAs podem atuar por diferentes mecanismos de ação. Estes mecanismos incluem: (i) a modulação da expressão do AR como consequência do metabolismo intracelular por enzimas conversoras em novos esteróides, dependendo das células alvo do EAAs (e.g. acredita-se que no tecido ósseo o mecanismo de ação associado ao efeito anabólico direto dos androgénios, nomeadamente da TEST, possa ser também mediado pela aromatização destes a estradiol); (ii) a alteração da topologia do recetor e consequentes interações do mesmo com co-ativadores e indução da atividade transcricional nuclear, sendo este o principal mecanismo de ação^{10,14}; (iii) a modulação da atividade do AR a nível molecular, dadas as diferenças na distribuição dos coreguladores do AR nos vários tecidos; (iv) e o efeito anticatabólico devido à interferência com o recetor glucocorticóide^{14,22}.

O AR pode ser ativado, essencialmente, através de 2 vias: via genómica, com duração de 30 a 60 minutos, e a via não genómica, com duração de poucos segundos¹⁴.

Relativamente à via genómica, o mecanismo primário e clássico de ação corresponde à transcrição direta de genes, uma vez que a ligação do androgénio/anabolizante ao AR induz alterações conformacionais no LBD e, conseqüentemente, na topologia da proteína com subseqüentes interações proteína-proteína entre o recetor e outras proteínas celulares, nomeadamente através do envolvimento da região AF-2, como referido anteriormente^{18,20}.

Também uma via não genómica (via não clássica) foi citada anteriormente na literatura, nomeadamente em células do músculo esquelético e em células tumorais prostáticas. A via não genómica pode ser iniciada através: (i) da ligação direta dos androgénios aos ARs presentes a nível membranar; (ii) da ligação do complexo androgénio-SHBG ao recetor celular SHBG^{10,14,19}; (iii) por alteração da *flexibilidade* da membrana celular, causada pela penetração de metabolitos carregados de androgénios¹⁹ ou; (iv) por estimulação da tirosina cinase C-SRC¹⁴ (vide Anexo I).

Outro mecanismo de ação que tem sido descrito como responsável pela atividade miotrófica dos EAAs é a sua atividade anticatabólica, em vez do efeito anabólico direto sobre o tecido muscular. A atividade antiglicocorticóide de alguns EAAs, associada ao efeito anticatabólico dos mesmos, tem sido referida na literatura, uma vez que os androgénios-anabolizantes podem atuar como antagonistas do recetor glucocorticóide ou, ainda, como bloqueadores, a nível génico, da expressão do recetor glucocorticóide¹⁴.

3.3. Relações Estrutura-Atividade dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes

Ao longo dos anos, algumas modificações estruturais foram introduzidas na TEST, no sentido de maximizar a sua atividade anabólica e de minimizar o seu efeito androgénico. Também, desde sempre, se tentou separar a atividade androgénica da atividade anabólica^{2,14}. Contudo, todos os esteróides anabolizantes que existem atualmente no mercado possuem atividade androgénica, apesar destes possuírem propriedades anabólicas mais expressivas do que as registadas com a TEST^{3,9}.

O AR tem a capacidade de estabelecer ligações com diversos EAAs, dependendo a afinidade de ligação da estrutura química dos mesmos. Tendo em conta a sua estrutura, os androgénios-anabolizantes podem ser classificados como esteróides e como não-esteróides, ou como agonistas/antagonistas tendo em consideração a aptidão para ativar ou inibir a transcrição de genes alvo do AR. Em relação à capacidade de ligação ao AR e aos valores estimados de RBAs, os EAAs podem ser divididos em fortes (e.g. nandrolona, **3**- Anexo 2, metenolona, **2**- Anexo 2) e fracos (e.g. stanozolol, **4**- Anexo 2, metandienona, **5**- Anexo 2). Existem esteróides que apresentam valores de RBA demasiado baixos para serem determinados (e.g. oximetolona, **6**- Anexo 2, etilestrenol, **7**- Anexo 2), sendo que nestas

situações acredita-se que, *in vivo*, estes esteróides apresentam mecanismos de ação alternativos à ligação ao AR²⁰.

Estudos cristalográficos realizados com a TEST, 5 α -DHT, metiltrienolona e com a THG, demonstraram que a ligação dos EAAs ao AR envolve essencialmente interações hidrofóbicas, desempenhando estas um papel basilar na ligação do núcleo esteróide. De todas as interações verificadas entre o AR e os diferentes esteróides estudados, as de Van der Waals são as mais importantes e são as que contribuem para mais de 2/3 de todas as forças de ligação envolvidas entre o AR e o ligando¹⁸. As ligações de hidrogénio constituem também um dos principais elementos que contribuem para a ligação dos EAAs ao AR, tendo-se verificado que pequenas variações nestas interações podem facilmente influenciar a força de ligação e a afinidade dos ligandos para o recetor^{18,20} (vide Fig. I do Anexo 3).

São inúmeras as modificações introduzidas na TEST e/ou em outros esteróides durante a síntese de EAAs. Normalmente estas envolvem um ou mais dos seguintes processos: (i) alquilação do grupo 17 β -hidroxilo; (ii) substituição na posição 17 α ; (iii) modificação noutras posições do núcleo esteróide de forma a potenciar as atividades anabólicas (Fig. 1, Anexo 2)^{9,20}. Contudo, existem nos EAAs funções estruturais essenciais para a sua ligação ao AR (Fig. 2, Anexo 2) destacando-se:

(i) o grupo 3-ceto no anel A- o átomo de oxigénio do grupo ceto na posição C-3 apresenta um par de eletrões desemparelhado, podendo atuar como aceitador em ligações de H e, conseqüentemente, estabelecer interações com grupos polares ou grupos carregados de aminoácidos^{18,20};

(ii) o grupo 17 β -hidroxilo no anel D - a carga positiva proporcionada pelo átomo de H permite a interação com átomos extremamente eletronegativos presentes nos aminoácidos do AR; por um lado, verifica-se que quando é introduzida qualquer modificação ou eliminação neste grupo existe uma redução da afinidade para o AR e, por outro lado, que quando o 17 β -OH é substituído por um hidroxilo com configuração α ou este é substituído por uma cadeia hidrocarbonada, a afinidade também é drasticamente reduzida, sendo essa afinidade tanto menor quanto maior a cadeia utilizada^{18,20};

(iii) outros grupos do núcleo esteroide - a posição 5 α é preferível para a ligação ao AR comparativamente à 5 β ; a substituição 11-oxo reduz afinidade para o AR, enquanto uma substituição por um pequeno grupo em 7 α permite uma ligação ao recetor mais eficaz (e.g. existe um aumento de 10 vezes de afinidade quando se realiza a substituição na posição 7 α da metiltestosterona, **8**- Anexo 2, para se obter a mibolerona, **9**- Anexo 2); quando o grupo 19-CH₃ é removido e, ao mesmo tempo, é realizada uma 7 α metilação dos esteróides 17 β -

hidroxi-4-androstanos, verifica-se um aumento quer da afinidade do EAA para o AR quer da sua androgenicidade e, presumivelmente da sua atividade anabólica²⁰; a presença da Δ^4 baixa a eletronegatividade do oxigénio do C-3 fazendo com que a força da ligação de H ao AR seja inferior, além disso altera a conformação do anel A diminuindo a afinidade para o recetor¹⁸.

A elucidação dos mecanismos moleculares responsáveis pelas interações esteróide-recetor deverá guiar o desenvolvimento de novas moléculas capazes de se ligar ao AR com elevada afinidade e especificidade¹⁸. Assim, é essencial que as diferentes modificações sejam tidas em conta no desenvolvimento de novos EAAs, de forma a serem obtidas as atividades pretendidas. Neste sentido, no Anexo 4 encontram-se resumidas algumas alterações realizadas na estrutura de EAAs e a sua influência na atividade androgénica e/ou anabolizante.

4. A farmacocinética dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes

A maioria dos dados que existem sobre a cinética dos EAAs foram obtidos a partir de estudos realizados em animais ou em homens com hipogonadismo, a receber doses terapêuticas de esteróides. No entanto, hoje ainda existem poucos dados sobre a farmacocinética dos EAAs, quer quando são usados na terapêutica quer quando são utilizados ilicitamente^{9,20}.

A absorção dos EAAs depende da via de administração utilizada na terapêutica/abuso. Muitos esteróides, como a TEST, são rapidamente absorvidos por via oral, no entanto, como sofrem um extenso efeito de primeira passagem hepático não são bioativos⁹. As modificações introduzidas na TEST, dando origem a diferentes EAAs, permitiram aumentar a biodisponibilidade e prolongar a sua duração de ação. Assim, a atividade oral dos EAAs pode ser conseguida através de substituições no carbono 17α com grupos metilo e etilo, de forma a obterem-se esteróides anabólicos 17α -alquilados. Este tipo de substituição permite prevenir a desativação do esteróide, como consequência do metabolismo hepático de primeira passagem, tornando o esteróide ativo por via oral; isto porque consegue-se, deste modo, a proteção do 17β -OH evitando-se a sua oxidação. A atividade oral destes esteróides pode, também, ser obtida com a ligação de um grupo CH_3 ao carbono C-1, como acontece no caso da metenolona (**2**, Anexo 2) e da mesterolona (**1**, Anexo 2), no entanto, estes esteróides apresentam fraca atividade do ponto de vista farmacológico^{2,14,20}. Caso se pretenda que o esteróide seja administrado por via intramuscular, grupos 17β -OH esterificados são comumente incluídos, de forma a prevenir a rápida absorção a partir do veículo oleoso. Entre os ésteres mais utilizados incluem-se: (i) o ciclo-hexilpropionato, o decanoato, o laurato e o fenilpropionato para a nandrolona; (ii) o acetato, o cipionato, o

decanoato, o enantato, o isocaproato, o fenilpropionato, o propionato e o undecanoato no caso da TEST¹⁴. A esterificação do 17 β -OH com cadeias hidrocarbonadas permite retardar a biodegradação do esteróide e aumentar a sua lipofilia, sendo que o tipo de ácido usado na esterificação determina a duração da ação anabólica e/ou androgénica do mesmo^{2,20,23}. Sendo assim, ésteres de cadeia mais curta (C₂-C₃) dão origem a ações de curta duração, enquanto ésteres de cadeia longa (C₇-C₁₀) proporcionam ações mais prolongadas². Os EAAS apresentam, ainda, a capacidade de se difundirem a partir da pele e das membranas mucosas, permitindo a utilização de outras formas de administração como, por exemplo, os sistemas transdérmicos, os géis e cremes, os sprays nasais e os comprimidos orodispersíveis^{9,24}.

Os EAAs são distribuídos pelo organismo através da ligação às SHBG. No entanto, a TEST e alguns androgénios apresentam uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 98%) e uma ligação às SHBG variável, tendo em conta os resultados de estudos realizados em animais⁹. Assim, estes aspetos têm de ser tidos em atenção nos indivíduos que tomam este tipo de produtos e são polimedicados, nomeadamente naqueles que tomam outros fármacos com percentagens de ligação às proteínas plasmáticas elevadas. Ainda relativamente à distribuição dos EAAs, é necessário ter em atenção que os EAAs atravessam facilmente a barreira placentária, tendo-se já verificado virilização urogenital em bebés do sexo feminino expostas, em fase pré-natal, a androgénios endógenos ou exógenos⁹.

O metabolismo dos EAAs geralmente segue o mesmo tipo de vias associadas ao metabolismo *in vivo* observado com a TEST²⁴. No entanto, em comparação com a TEST, a biotransformação dos EAAs é um pouco mais complexa, envolvendo mais reações enzimáticas e não enzimáticas⁹. As enzimas envolvidas na conversão da TEST em metabolitos distintos também se encontram em operação no metabolismo dos EAAs. As reações metabólicas encontram-se divididas em: reações de fase I, onde se encontram envolvidas alterações como oxidações e reduções catalisadas essencialmente por enzimas que convertem o esteróide em moléculas mais polares, no sentido de o inativar e de facilitar a sua eliminação do organismo; reações de conjugação de fase 2, que permitem a conjugação dos esteróides ou dos seus metabolitos principalmente com ácido glucorónico (glucoronidação) ou com grupos sulfato (sulfoconjugação), no sentido de facilitar a eliminação, essencialmente renal, dos EAAs²³. No entanto, nem todos os esteróides sofrem reações de fase 2 (e.g. oxandrolona e alguns dos seus metabolitos, fluoximesterona, 4-cloro-1,2-desidro-17 α -metiltestosterona, formebolona, alguns metabolitos da metandienona e alguns metabolitos do stanozolol)^{9,12}. No Anexo 5 poderão ser consultadas as principais modificações verificadas durante o metabolismo de fase I dos EAAs e alguns exemplos.

5. O uso dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes em química terapêutica

Os EAAs são extensamente prescritos para o tratamento do hipogonadismo masculino^{4,14,19}, no entanto estes apresentam inúmeras aplicações em química terapêutica, nomeadamente na THS em idosos¹⁹, em situações de queimaduras severas^{2,4,8,14,25-27}, na anemia aplástica^{2,4,8,19,28}, na anemia de Fanconi^{28,29}, na caquexia em doentes com HIV/SIDA^{2,4,8,14,19,26} e na DPOC^{2,4,14,26,30}, em diferentes neoplasias^{2,8,19}, na prevenção e tratamento da osteoporose^{4,8,19,28}, na insuficiência renal crónica^{2,4,8,14,25,26,31}, em doenças metabólicas^{32,33,34}, em casos de deficiente crescimento^{2,29}, na insuficiência hepática⁴, na hepatite alcoólica associada a mal nutrição^{2,25}, no pós operatório (e.g. cirurgia do joelho e da anca)²⁶, na insuficiência cardíaca congestiva^{2,26}, na fase recuperativa de doenças debilitantes²⁶, na recuperação de fraturas e no tratamento de fraturas com união retardada^{19,35}, na contraceção masculina^{14,19}, na disfunção sexual feminina³⁶, no angioedema hereditário¹⁴, entre outras condições fisiopatológicas.

5.1. Os usos terapêuticos dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes

Uma das principais indicações para os agonistas do AR é o hipogonadismo masculino, para o desenvolvimento e manutenção das características sexuais secundárias^{14,20}. Nesta situação a eficácia do tratamento depende da altura em que é realizado e da causa da deficiência androgénica¹⁹. Como Gao (2010) refere, normalmente o tratamento de hipogonadismo é mais eficaz logo após o nascimento, principalmente quando a deficiência é causada por produção insuficiente de androgénios¹⁹. Os EAAs como, por exemplo, a TEST, a metiltestosterona e a fluoximesterona são usados pela sua grande atividade androgénica, estando indicados como THS no hipogonadismo masculino, sem aumento da espermatogénese e da potência sexual³⁷. Os EAAs podem também ser usados na THS em idosos. No entanto, é necessário alguma ponderação devido ao risco de desenvolvimento de cancro da próstata ou de hiperplasia benigna da próstata¹⁹, devendo-se optar por esteróides com elevada atividade anabólica e fraca atividade androgénica.

A caquexia é um problema comum nos doentes infetados pelo HIV⁴. O uso de TEST e dos seus análogos é o que se encontra melhor estudado, uma vez que uma grande percentagem destes doentes apresenta hipogonadismo. O uso de TEST conduz à redução da massa gorda, ao aumento da massa magra e ao aumento da força muscular^{25,26,38}. No entanto, alguns estudos revelaram que a TEST não produz efeitos sobre a qualidade de vida ou sobre o estado emocional destes doentes²⁶. Um ensaio clínico mostrou que a TEST juntamente com exercício físico de resistência promove ganhos no peso corporal, na massa muscular e

na força muscular dos homens com caquexia associada ao HIV/SIDA, no entanto, não são significativamente superiores àqueles registados apenas com a TEST^{2,38}. A oxandrolona parece ser um fármaco eficaz e seguro no tratamento da caquexia relacionada com o HIV/SIDA^{25,30}, sendo a sua eficácia superior quando se associa ao tratamento um acompanhamento nutricional e exercício físico³⁰. Um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e com grupo placebo mostrou que a oxandrolona, após 12 semanas de tratamento é efetiva, de forma dose-dependente, no ganho de peso corporal e no aumento do IMC, nestes indivíduos. No entanto, o tratamento foi acompanhado de uma supressão de SHBG, da LH e da FSH, de uma diminuição dos valores de TEST devido aos efeitos androgénicos da oxandrolona, um aumento das transaminases e das LDL e um decréscimo das HDL²⁵. Outros fármacos como a nandrolona (injetável) e a oximetolona (*per os*) podem ser usados nestas situações, uma vez que produzem um ganho significativo de massa magra, um aumento do apetite e um desenvolvimento favorável da capacidade física do doente^{2,4,14,25}.

Tal como na infeção pelo HIV, a perda de peso na DPOC encontra-se associada a mortalidade⁴. Na DPOC, a má nutrição, a perda de peso, a perda de musculatura respiratória e da massa muscular do diafragma são complicações frequentes, particularmente nos doentes em estados mais avançados da doença^{4,30}. Como consequência, a capacidade respiratória e a *endurance* encontram-se diminuídas³⁰. Nestes doentes, a administração de glucocorticóides em doses farmacológicas está associada a atrofia muscular e a uma diminuição dos níveis de TEST, devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise e da secreção de TEST. A suplementação com TEST nestes doentes permite um decréscimo da massa gorda e um aumento da massa muscular³⁰. Assim, a TEST parece ter uma enorme aplicabilidade em homens com DPOC. Adicionalmente, tem-se verificado que a associação entre a TEST e o stanozolol parece ser eficaz, contudo não se verifica com estes fármacos um aumento na capacidade inspiratória nem da *endurance* física⁴. Para além destes fármacos, podem ser usadas a nandrolona decanoato^{2,4} e a oxandrolona na caquexia, em doentes com DPOC^{4,30}. O tratamento da perda de peso associada à DPOC com EAAs implica algumas precauções, uma vez que existe o risco destes doentes desenvolverem policitemia⁴.

A anorexia e a perda de peso são bastante comuns nos doentes oncológicos, devido ao desenvolvimento de náuseas e vómitos resultantes da quimioterapia. No cancro, ao contrário do que acontece noutras patologias, além da perda de massa corporal existe uma perda de massa muscular. Estas situações conduzem ao desenvolvimento de malnutrição e contribuem para a deficiência androgénica⁴. Por um lado, como consequência da perda de peso e da deterioração nutricional, existe um maior risco para desenvolvimento de infeções e para o comprometimento do tratamento de feridas. Por outro lado, estes doentes perdem

mobilidade, havendo um aumento do risco de desenvolvimento de doenças respiratórias, devido à perda de capacidade de contração dos músculos respiratórios, de úlceras de pressão³⁰, de astenia e sarcopenia³⁹. Além disso, estes doentes podem desenvolver problemas metabólicos, como a resistência à insulina, a intolerância à glucose e síntese insuficiente de proteínas no músculo esquelético^{30,39}. O uso de agentes anabólicos como THS em doenças causadoras de perda de massa muscular é justificada cientificamente com base em evidências pré-existentes da inibição de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF- α , e no aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Assim, o principal objetivo da terapêutica com estes fármacos é a manutenção da massa muscular, da força muscular e das capacidades funcionais³⁹. As terapêuticas, no sentido de prevenir ou reverter a caquexia, poderão envolver o uso combinado de EAAs e aminoácidos, no sentido de haver uma maior produção de proteínas e uma redução da degradação proteica a nível muscular. Além de aumentarem a massa muscular e o peso corporal, os EAAs parecem ter outros benefícios nestes doentes, que em muitos casos se encontram anémicos, uma vez que aumentam os níveis de hemoglobina e o hematócrito⁴. A nandrolona decanoato tem sido estudada como uma possível alternativa na caquexia em doentes com cancro (e.g. cancro do pulmão, cancro do esófago)^{30,39}. Diversos estudos, incluindo um ensaio clínico de fase III⁴⁰, têm demonstrado que a oxandrolona aumenta a massa corporal, reduz a massa gorda e reduz os sintomas associados à anorexia^{25,40}. Importa ainda referir que, nos doentes com caquexia e que apresentam níveis baixos de TEST poderá ser necessário recorrer a suplementação com TEST exógena⁴⁰.

Em situação de queimaduras severas verificam-se diversos problemas metabólicos, como consequência do trauma, como por exemplo, a perda de massa corporal e de densidade óssea²⁷. Em pacientes com queimaduras severas existe um decréscimo significativo de TEST. Uma vez que estes doentes se encontram numa situação catabólica, os efeitos anabólicos dos EAAs poderão desempenhar um importante papel na recuperação de peso destes doentes. Fármacos como a oxandrolona, quando administrados logo após queimaduras severas, fazem com que haja uma menor perda de peso, um aumento da massa magra, um aumento da retenção de nitrogénio, uma diminuição do tempo de recuperação^{4,14,27,41} e uma melhoria no conteúdo mineral ósseo⁴¹. Em crianças severamente queimadas, a oxandrolona aumenta a síntese proteica, a massa muscular, exercendo também efeitos benéficos ao nível do conteúdo ósseo e na síntese de proteínas hepáticas como a albumina e a pré-albumina⁴¹.

A anemia, a má nutrição e a sarcopenia são problemas comuns nos doentes com IRC em fase final e a realizar diálise⁴. A EPO e outros agentes estimuladores da eritropoiese são

os principais fármacos para o tratamento da anemia associada a IRC. No entanto, a grande limitação passa pelo elevado custo destas terapêuticas, nos países em desenvolvimento, não estando disponíveis para a maioria dos doentes. Os androgénios, por serem mais baratos, constituem uma alternativa, sendo usados nestas condições³¹. Além disso, uma vez que a nutrição parenteral é ineficaz neste tipo de doentes, o recurso a EAAs parece ser uma excelente alternativa. Os EAAs na eritropoiese, também têm efeito positivo, pelo que poderão ser usados, em alguns doentes, em combinação com a EPO recombinante^{2,4}. Um dos fármacos usados nesta condição patológica é a nandrolona decanoato^{2,4,14}. Neste sentido, uma meta-análise revelou que, por um lado, não existem diferenças clinicamente importantes entre a EPO e a nandrolona, no tratamento da anemia associada a IRC, especialmente em homens com idade superior a 50 anos. Por outro lado, o uso de nandrolona mostrou conduzir a menos eventos de hipertensão arterial, não sendo necessário realizar alterações na medicação destes doentes. Assim, a nandrolona pode ser considerada uma alternativa para o tratamento da anemia em pré-diálise, em doentes com IRC e nefropatia diabética. Por último, os androgénios revelam-se excelentes adjuvantes no tratamento da anemia em IRC e no tratamento da anemia resistente a EPO³¹.

A deficiência em TEST aumenta o risco de co-morbilidades, como a resistência à insulina, a DM tipo 2, o desenvolvimento de SMet, a obesidade, a hipertensão arterial, a aterosclerose e as DCV^{32,33,34}. A maioria dos obesos apresenta níveis baixos de TEST. Além disso, alguns autores referem que a maioria dos doentes com obesidade de grau III apresenta hipogonadismo³². Uma meta-análise mostrou que os níveis baixos de TEST e de SHBG estão relacionados com o desenvolvimento de SMet, sendo o processo mediado pelo desenvolvimento de hipertrigliceridémia, hiperglicémia e pela obesidade⁴². Estes baixos valores, nos homens com SMet, podem ser explicados pelo hiperinsulinismo, visto que este suprime a síntese de SHBG e a sua secreção pelo fígado, e pelo aumento dos níveis de citocinas inflamatórias (e.g. TNF- α , IL-6), uma vez que parecem ter um efeito direto na hipófise, reduzindo a secreção de LH e a secreção de TEST nas células de Leydig^{33,34}. Além disso, na relação entre os baixos níveis de TEST e a obesidade estão envolvidos mecanismos complexos como, por exemplo, os níveis anormais de LH, a disfunção dos adipócitos (a perda da função do AR conduz ao aumento do número de adipócitos e à acumulação de gordura visceral), a resistência aos androgénios e a resistência à insulina³².

O tratamento a longo prazo com TEST em homens com hipogonadismo produz uma perda significativa e sustentada de peso corporal e uma redução dos parâmetros antropométricos (e.g. perímetro abdominal, IMC)^{32,33,42}. A TEST melhora alguns problemas associados ao SMet e reduz o risco de DCV. Estes resultados são atribuídos a um aumento

da função mitocondrial, a um aumento da utilização de energia e consequente melhoria da capacidade física e cardiometabólica³². Assim, o tratamento com TEST parece ser uma possível estratégia para o controlo da obesidade em homens com hipogonadismo, resultando num aumento da sensibilidade à insulina, da oxidação lipídica, na redução da massa gorda com aumento da massa magra^{32,33,34}, na melhoria dos níveis de HbA1c, na melhoria do controlo glicémico³³ e na melhoria dos valores de colesterol total e LDL³⁴. Por um lado, as alterações na forma corporal e no peso são considerados prováveis mecanismos pelos quais a TEST aumenta a sensibilidade à insulina e o controlo glicémico³³. Por outro lado, a TEST aumenta o número de recetores adrenérgicos, o que conduz ao aumento da lipólise e à redução da produção de ácidos gordos. Adicionalmente, outros estudos têm demonstrado que a TEST melhora a motivação, o vigor, a energia e reduz a fadiga, com um aumento da qualidade de vida ao mesmo tempo³². Importa, ainda, referir que existe uma clara necessidade de mais estudos a longo prazo, para serem avaliados os efeitos da TEST nas DCV em homens com SMet e/ou DM tipo 2.

A anemia de Fanconi é uma doença autossómica recessiva caracterizada por anomalias congénitas, atrasos no crescimento, predisposição para leucemias e doenças malignas epiteliais. O único tratamento curativo desta condição fisiopatológica é o transplante de células estaminais hematopoiéticas. Contudo, os EAAs têm sido utilizados no sentido de melhorar alguma sintomatologia. A oximetolona tem sido usada em crianças com anemia de Fanconi associada a falhas no funcionamento da medula óssea^{2,29}. No entanto, a resposta a este fármaco é transitória, não havendo a longo prazo uma resposta significativa. Além disso, os seus efeitos secundários fazem com que deixe de ser utilizada (e.g. virilização em crianças, toxicidade hepática). Um estudo prospetivo com a oxandrolona mostrou que esta promove um aumento dos níveis de hemoglobina, sendo um dos seus mecanismos de ação a estimulação direta das células progenitoras hematopoiéticas. Uma vez que apresenta menos efeitos secundários, parece ser uma boa alternativa ao uso da oximetolona, durante períodos de tratamento até um ano²⁹.

No Anexo 6 poderá ser consultada uma tabela como os EAAs autorizados pelo INFARMED, I.P. em Portugal, e as suas principais indicações farmacoterapêuticas.

5.2. As doenças desmielinizantes e o Alzheimer como aplicações terapêuticas promissoras dos androgénios

Atualmente não existem terapêuticas eficientes na regeneração da mielina, estando as terapias atuais limitadas a agentes anti-inflamatórios, a neuroimunomoduladores e a anticorpos neutralizantes. A TEST tem efeito na reparação da mielina sendo, na sua

presença, reduzido o número de astrócitos e de células da microglia. Tal indica que a TEST tem um papel na redução das respostas neuroinflamatórias. Além disso, a TEST promove a remielinização dos axónios através da geração de novos oligodendrócitos, a partir das células precursoras destes (e.g. células Olig 2⁺ e células NG2⁺), e a sua proliferação. As ações da TEST nestas situações são mediadas pelo AR, uma vez que estudos mostraram que esta não promove a remielinização nem a formação de nova bainha de mielina, quando o AR não se encontra funcional. Os androgénios promovem a recuperação da mielina em lesões desmielinizantes severas, onde a remielinização espontânea já não é possível. A MENT, que foi desenvolvida para ser usada na THS, em homens com hipogonadismo e que não promove o aumento do tamanho da próstata (uma vez que não é substrato da 5 α -redutase), parece ser eficaz na recuperação da mielina. Estudos realizados com a TEST e com a 5 α -DHT mostram um aumento do número de oligodendrócitos e de mielina no cérebro. Assim, os androgénios mostram ser fármacos remielinizantes e que qualificam a importância do AR como alvo terapêutico promissor para o uso dos androgénios em homens com doenças desmielinizantes como, por exemplo, a esclerose múltipla⁵, uma doença crónica, inflamatória e degenerativa que afeta as bainhas de mielina dos neurónios do SNC^{43,44}.

A perda de hormonas sexuais, como a TEST e a progesterona, relacionada com a idade é um fator de risco para o desenvolvimento da AD em homens e mulheres. Existem alguns estudos que têm vindo a demonstrar alguma relação entre a depleção de androgénios no homem e o desenvolvimento da AD, isto porque os androgénios exercem efeitos neuroprotetores relevantes em certas doenças neurodegenerativas, como a proteção sobre a morte neuronal e a promoção da neuroplasticidade. Além disso, está provado que os doentes com Alzheimer apresentam níveis cerebrais de TEST mais baixos que os indivíduos saudáveis. Os androgénios, como a TEST, têm inúmeros efeitos neuronais como, por exemplo: (i) a promoção da formação de neurónios, da regeneração dos axónios (e.g. em neurónios motores) e da função sináptica; (ii) a proteção contra a perda de neurónios; (iii) a regulação da patologia relacionada com a AD, evitando o stress oxidativo, a toxicidade associada ao excesso de proteína β -amilóide e a acumulação de placas β -amilóides; (iv) o controlo da produção e da *clearance* da proteína β -amilóide, devido ao aumento da expressão da enzima neprilisina (enzima que degrada a proteína β -amilóide através de uma via dependente do AR)^{6,45}. Alguns estudos genéticos e farmacológicos demonstraram que o AR se encontra envolvido nos efeitos neurológicos dos androgénios e dos EAAs⁶. Diversos ensaios têm demonstrado que a administração de TEST injetável promove uma melhoria na memória espacial, na qualidade de vida e na função visioespacial. À partida, a eficácia destes

tratamentos será tanto maior quanto mais cedo forem aplicados, uma vez que alguns estudos em ratinhos têm demonstrado uma menor resposta à TEST em animais mais velhos⁴⁵.

Dada a existência de inúmeras investigações nesta área e a falta de terapêuticas, atualmente, que sejam preventivas para a AD, as terapêuticas com androgénios e esteróides análogos dos esteróides endógenos, na prevenção/tratamento de demências e/ou na melhoria das funções cognitivas, parecem ser promissoras^{6,45}. No entanto, ainda é necessária mais investigação no sentido de se entenderem as diferentes vias envolvidas na neuroproteção hormonal⁶ e de se perceber se a terapêutica hormonal é uma boa estratégia para combater a AD, tendo em consideração que a eficácia destas terapêuticas requererá uma iniciação antes da terceira idade, período em que a depleção de hormonas sexuais é mais significativa⁴⁵.

6. O uso ilícito dos Androgénios-Anabolizantes no desporto

O abuso de EAAs parece ter começado nos países da Europa do leste, nos anos 50, como um fenómeno generalizado entre atletas de alta competição. Rapidamente, o uso de anabolizantes tornou-se uma via de *doping* desportivo, sobretudo nos países onde a população desportiva era suficientemente capaz para suportar o abuso ilícito deste tipo de substâncias⁷. Porém, o uso de EAAs, que inicialmente se encontrava limitado a desportos de alta performance, foi-se densificando ao longo dos anos com o aumento do abuso destas substâncias, tendo evoluído dos atletas de alta competição para os utilizadores de ginásios (e.g. *bodybuilders*, *powerlifters* e *weightlifters*), principalmente com finalidades recreacionais, cosméticas e motivacionais^{1,7,17,46}. O culto do corpo associado à desinformação e à falta de orientação médica, criaram condições altamente favoráveis à toma de EAAs, tornando-se num problema de saúde pública. Pelo que, hoje, o uso ilícito de EAAs e de outras formas de *doping* no desporto é um problema de escala mundial^{8,10,47,48}. Atualmente, a utilização de EAAs tem sido alargada a outras categorias de utilizadores, onde se incluem adolescentes e jovens⁴⁸⁻⁵⁰ que treinam por razões estéticas, reclusos e criminosos^{17,48-50}, e os abusadores de outras drogas ditas clássicas^{49,50}. No entanto, as pessoas ligadas ao desporto recreativo continuam a ser aquelas que mais usam os EAAs⁴⁸.

6.1. O abuso dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes- uma realidade em todo o mundo

Hoje, a prevalência exata do consumo de EAAs é de difícil determinação, não só porque o reconhecimento do seu uso tem repercussões morais, sociais e desportivas¹, mas também porque a maioria dos estudos são observacionais e retrospectivos⁸. Assim, a

generalização dos resultados dos estudos epidemiológicos pode ser arriscada, especialmente quando a maioria dos estudos envolve pequenas amostras populacionais e pouca qualidade metodológica. Além disso, com a explosão do mercado de suplementos nos anos 90 tem sido cada vez mais difícil avaliar se uma pessoa utiliza um EAA, um derivado de EAA ou outra substância qualquer com efeitos ergogénicos semelhantes aos dos EAAs.

O médio oriente, a Europa e o continente americano, parecem ser os locais onde a prevalência de uso de EAAs é superior (vide Anexo 7), sendo os adolescentes, do sexo masculino, com idade igual ou inferior a 19 anos uns dos principais abusadores de anabolizantes⁴⁸. Os jovens e os adolescentes constituem, portanto, grupos de risco para o consumo deste tipo de produtos^{1,17,48}. Em Portugal, o consumo indiscriminado de EAAs é uma realidade crescente, na última década, e que deve ser tida em conta pelas autoridades competentes e por todos os profissionais de saúde. Estudos realizados no nosso país, revelaram uma elevada utilização de EAAs entre os participantes de culturismo e de musculação em ginásios portugueses^{51,52}, sendo a farmácia comunitária, surpreendentemente, o seu principal meio de compra destes esteróides⁵¹ (Fig. 2, Anexo 7). Além disso, este abuso parece ser iniciado em idades muito precoces pelos adolescentes portugueses⁵¹. Dados da ADoP apontam que 10-25% dos controlos positivos diziam respeito à utilização dos EAAs nos anos de 2013 e 2014, respetivamente⁵³ (Fig. 3, Anexo 7).

Por último, importa referir que se verifica a necessidade de estudos mais abrangentes que incluam todo o tipo de utilizadores de EAAs, nomeadamente os jovens e utilizadores de ginásio, de forma a ter-se uma melhor perceção do uso real deste tipo de substâncias.

6.2. Os Esteróides Androgénicos-Anabolizantes mais utilizados e as principais razões para o seu abuso

Entre os EAAs mais usados por via oral encontram-se a oximetolona, a oxandrolona, a metandrostenolona e o stanozolol^{22,54,55}. A nandrolona fenpropionato, a nandrolona decanoato, a testosterona cipionato, a boldenona undecilenato^{22,54,55} e a THG⁵⁵ estão entre os EAAs injetáveis mais abusados.

Na maioria das vezes, estas substâncias são usadas ilicitamente porque permitem melhorar a aparência física, melhorar a performance desportiva com menores necessidades de esforço físico, sendo as suas propriedades anabolizantes reconhecidas por atletas e não atletas^{10,56}. Porém, tem-se verificado que alguns utilizadores recorrem a este tipo de substâncias simplesmente porque lhes aumenta a qualidade de vida em aspetos não relacionados com a aparência ou capacidade física⁵⁶. Os EAAs são usados porque, à partida, aumentam a performance em situações como o *powerlifting* cujo desempenho está

dependente da força muscular. Pelo contrário, o abuso deste tipo de substâncias por ciclistas e corredores não faz sentido, uma vez que os EAAs não aumentam a resistência física¹. Assim, é importante questionar os utilizadores dos EAAs acerca dos seus motivos. Na tabela seguinte encontram-se as principais razões para o abuso de EAAs, entre os diferentes grupos de utilizadores destas substâncias.

Tabela 1- Principais razões para o abuso de EAAs, tendo em conta os objetivos dos diferentes grupos de utilizadores destas substâncias.

Grupo de utilizadores	Razões para o abuso	Referência
Jovens	Melhoria do aspeto físico; Melhoria da autoconfiança; Maior segurança na vida noturna; Maior segurança com o próprio corpo em espaços públicos.	17
Indivíduos com idade próximas dos 50 anos	Os efeitos anabólicos, que permitem obter uma melhor aparência física e um aumento da massa muscular; Melhor desempenho desportivo; Alívio de inseguranças; Melhoria da autoestima.	56
Bodybuilders	Os EAAs permitem o aumento da massa magra e diminuição da massa gorda.	
Weightlifters	Os anabolizantes permitem levantar cargas superiores.	24
Atletas	Melhoria das suas capacidades físicas, uma vez que necessitam frequentemente de elevados níveis de desempenho; A conquista de melhores resultados.	
Criminosos	Aumento da massa muscular; Aumento da autoconfiança; Aptidão física para a realização de crimes; Assim, nem sempre os EAAs são usados por este grupo com objetivo único de potenciar ou ajudar na prática de crimes.	46,49

6.3. Cycling, stacking and pyramiding

Os EAAs podem ser tomados por *per os* ou por injeção intramuscular, no entanto alguns são aplicados na pele como cremes ou géis^{9,24,57}. As doses tomadas pelos abusadores, muitas vezes, são 50 a 100 vezes superiores às doses terapêuticas utilizadas em condições patológicas¹⁷.

Os esteróides são tomados fora da época de competição de forma intermitente, em ciclos de 4-12 semanas (*cycling*), no sentido de se evitarem efeitos indesejáveis e permitindo que o sistema hormonal regresse à homeostasia^{17,55}. O uso continuado de anabolizantes pode levar a situações de tolerância, bem como conduzir ao hipogonadismo⁵⁷. Na maioria das vezes, os atletas tomam mais de 2 esteróides, combinando formulações administradas *per os* e injetáveis incluindo, em alguns casos, compostos desenhados para utilização em veterinária (e.g. trembolona) e outros suplementos não esteróides, um fenómeno conhecido por *stacking*. Os abusadores de EAAs pensam que o uso de diferentes moléculas permite uma ação sinérgica no aumento do tamanho muscular, superior à verificada com apenas um esteróide, hipótese que ainda não foi demonstrada cientificamente⁵⁵. O *pyramiding* é um processo em que os abusadores vão aumentando, desde o início do ciclo, a dose, o número de esteróides e frequência das tomas, gradualmente, até uma determinada dose máxima, no

meio do ciclo, e depois vão diminuindo nas semanas seguintes^{17,55}. O *stacking* e o *pyramiding* são realizados no sentido de maximizar a ligação ao AR e minimizar os efeitos secundários⁵⁴. Assim, os atletas e os desportistas recorrem a 2 ciclos, um ciclo com toma de esteróides e outro apenas com recurso a exercício físico. Isto porque se pensa que o primeiro ciclo permite ao corpo ajustar-se às doses de EAAs, enquanto o segundo ciclo possibilita que o sistema hormonal do indivíduo retorne ao normal funcionamento⁵⁵.

6.4. O uso de Esteróides Anabolizantes com outros suplementos ergogénicos e drogas de abuso

A Andro e a DHEA são usadas como suplementos ergogénicos em conjunto com os EAAs, no sentido de serem aumentadas as concentrações séricas de TEST, a força muscular e a massa muscular²⁴. Além disso, o consumo de EAAs está positivamente relacionado com o abuso de álcool, *performance enhancing substances*⁵⁸, hormonas^{3,24,58} (e.g. IGF-I, hormonas da tiróide, insulina), drogas ilícitas (e.g. cocaína, heroína, ecstasy), estimulantes (e.g. anfetamina, efedrina, pseudoefedrina, clenbuterol), fármacos para estimular a secreção de TEST e da HC (e.g. clomifeno), opióides^{3,58} e, ainda, de outros fármacos como os diuréticos, os laxantes, a EPO, o tamoxifeno e o danazol³.

6.5. O mercado paralelo de venda de Esteróides Androgénicos-anabolizantes

Em muitos países os esteróides encontram-se à margem da lei, sendo o controlo da sua importação, do seu fabrico e da sua venda ao público deficitário. Ainda existem muitos EAAs que se encontram disponíveis, a nível mundial, através do mercado paralelo, para fins não terapêuticos, isto porque em muitos países estes esteróides podem ser vendidos legalmente sem prescrição médica. Muitos distribuidores e fornecedores estrangeiros acabam por não violar as leis dos seus países quando vendem este tipo de compostos a diferentes clientes, via internet ou através de encomendas via *email*, de outros países. Estes EAAs chegam ao mercado europeu através da importação a partir de outros países europeus, via Rússia, mas também através de países como a Tailândia, a Turquia, o Egito, a Índia e o Paquistão¹⁴. Este tem sido um mercado conduzido por oportunistas que têm procurado na literatura científica substâncias ativas, descobertas através de programas científicos em universidades e em indústrias farmacêuticas, mas que nunca chegaram a ser comercializadas como medicamentos⁵⁹.

Estes produtos encontram-se no mercado paralelo como SAs, alimentos para desportistas e produtos *naturais*¹⁵, incluindo EAAs (e.g. metandienona, stanozolol, boldenona, oxandrolona, desidroclorometiltestosterona) e/ou pro-hormonas não identificados nas

rotulagens^{8,10,11,20,59,60}, sendo vendidos em locais de venda duvidosos e não registados legalmente, bem como em diversos sítios disponíveis na internet¹⁵. Isto acontece, porque a forma como são produzidos, os seus padrões de garantia e controlo da qualidade¹¹, não são adequadamente regulados pelos governos e autoridades competentes da maioria dos países, nem fiscalizados pela Comissão Europeia ou pela FDA. Alguns estudos mostraram a importação⁶¹ e a presença não declarada de EAAs em SAs para desportistas^{59,62,63}. Estes resultados demonstram que muitos dos laboratórios que existem são clandestinos, apresentando falta de pessoal qualificado e de equipamento para produzir e/ou embalar este tipo de produtos, com adequada qualidade, sendo a saúde dos clientes colocada deliberadamente em risco⁵⁹. Assim, estes SAs são um risco para os atletas, uma vez que submetem-se, inadvertidamente, ao risco de serem controlados positivamente para o *doping* com EAAs⁶³. Por último, importa referir o papel dos ginásios nesta rede, uma vez que estes são locais de encontros de diferentes grupos de elevado risco, para o consumo de agentes de *doping*⁶⁴, que trocam conselhos, métodos de treino, dietas, bem como produtos de *doping* desportivo (e.g. EAAs), sendo claramente um dos principais *stakeholders* nesta rede de mercados.

6.6. Os efeitos adversos dos Esteróides Anabolizantes e os riscos associados ao seu consumo excessivo

Os EAAs têm sido associados com uma enorme variedade de efeitos adversos, onde se incluem aqueles que se reproduzem a nível físico e estético e aqueles mais graves que implicam um tratamento cuidado e especializado. A maioria dos efeitos indesejáveis são reversíveis após interrupção do abuso de EAAs, mas existem alguns que são permanentes⁵⁵. Os dados científicos subestimam, muitas vezes, os problemas de saúde associados à utilização dos EAAs, uma vez que as doses utilizadas são bastante mais altas que as doses dos ensaios clínicos controlados e as usadas em terapêutica^{46,65}, e esses resultados são obtidos através de casos particulares e não através de estudos epidemiológicos observacionais^{9,36,55}. Além disso, a avaliação prospetiva dos efeitos secundários dos EAAs em atletas é difícil, uma vez que estes estudos não são aprovados e os organismos institucionais não se encontram despertos para estas situações⁶⁶.

Em regra, os efeitos associados com o abuso de EAAs envolvem: (i) efeitos secundários anabólicos; (ii) efeitos androgénicos aumentados; (iii) efeitos estrogénicos indesejáveis; (iv) efeitos anti-androgénicos devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise; (v) efeitos hepatotóxicos; (vi) efeitos neuropsiquiátricos; entre outros. Os efeitos indesejáveis dos EAAs encontram-se essencialmente reportados para os sistemas

cardiovascular e reprodutivo, para os danos hepáticos e para as alterações na ficha lipídica dos utilizadores destas moléculas^{3,8,9,17,22,36,66-69}. Os efeitos adversos dos EAAs são dependentes da dose, frequência e modo de utilização⁶⁷. Outras drogas de abuso usadas em *doping* desportivo têm o mesmo tipo de efeitos adversos dos EAAs pelo que se deve perceber qual a origem dos mesmos e quais os efeitos que podem ser agravados pelo seu uso concomitante. Assim, é importante não confundir os efeitos secundários dos EAAs com os resultantes do seu abuso com outras drogas ilícitas e/ou medicamentos. No Anexo 8 poderão ser consultados os principais efeitos secundários dos anabolizantes.

6.6.1. A dependência dos Esteróides Anabolizantes

A dependência dos EAAs é um problema reconhecido há 20 anos, pelo que cada vez mais, existe literatura científica que indica que estes podem causar dependência^{47,49,70}. Porém, esta dependência representa um dos aspetos menos explorados no uso ilícito de EAAs, permanecendo pouco claro, porque apenas uma minoria dos indivíduos desenvolve esta condição³. Além disso, tem-se verificado, nos últimos anos, que os utilizadores de EAAs continuam, persistentemente, a abusar destes, apesar dos seus efeitos secundários e dos seus efeitos negativos a nível psicossocial. Esta situação reflete os claros efeitos aditivos que estas substâncias produzem⁵⁷. Os indivíduos com dependência são significativamente mais velhos e com elevada massa muscular, provavelmente porque usam EAAs há mais tempo⁴⁷. Assim, estima-se que cerca de 30% dos utilizadores de EAAs desenvolvam dependência associada ao seu uso crónico, apesar dos efeitos secundários^{70,71}.

A dependência dos anabolizantes difere das dependências associadas a substâncias ditas clássicas, por um lado, porque os EAAs raramente produzem intoxicações agudas/overdoses ou estados psíquicos anormais como os registados, por exemplo, com os canabinóides ou com o álcool^{3,47,57} e, por outro lado, porque estes originam pouca recompensa após uma toma aguda, isto é, em vez disso, produzem um efeito retardado no ganho muscular⁵⁷. No entanto, em determinados indivíduos, os EAAs podem conduzir a alguns sentimentos de euforia e a um aumento da autoconfiança e da autoestima, apesar destes efeitos serem inconsistentes, de desenvolvimento lento e raramente o motivo para o seu consumo abusivo⁷⁰.

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento de dependência^{3,70} (tabela 2). A dependência dos EAAs mostrou estar fortemente relacionada com a dependência em opióides^{47,70}. Assim, a dependência em anabolizantes pode constituir um fator de risco para a dependência em opióides e para o abuso de opióides⁷⁰.

Tabela 2- Principais fatores de risco para o desenvolvimento de dependência com EAAs.

Fatores de risco para o desenvolvimento de dependência com EAAs^{3,70}	
1.	Indivíduos com problemas de autoestima.
2.	Aumento da suscetibilidade para efeitos disfóricos, devido ao hipogonadismo que decorre da abstinência deste tipo de substâncias.
3.	Depressões derivadas da abstinência de EAAs que conduz ao recomeço do abuso.
4.	Sobreposição da dependência em EAAs com a dependência em outras substâncias relacionadas com problemas de conduta.

Importa, ainda, referir que os EAAs provocam, quando deixados de ser administrados, um síndrome de abstinência^{3,70}, incluindo situações de alteração de humor, fadiga, perda do apetite, insónia e, nas situações mais graves, depressão⁵⁷. A abstinência de EAAs é mediada, em parte, por situações de hipogonadismo devido à supressão da função testicular, bem como por outros mecanismos que envolvem diferentes funções endócrinas e a ativação do sistema dopaminérgico, também envolvido na abstinência aos opióides³.

Até agora, poucos abusadores se submeteram a um tratamento para a dependência com EAAs⁷¹. O aspeto mais importante do tratamento passa pela cessação do uso EAAs⁹. No entanto, o tratamento pode, também, passar pela utilização de antidepressivos como, por exemplo, os ISRS ou a clomipramina, utilização da hCG em associação com clomifeno, no sentido de recuperar a supressão do eixo hipotálamo-hipófise e, ainda, pelo recurso à buprenorfina, que atua sobre os efeitos hedónicos associados aos EAAs⁷¹. Em situações de grande agitação e de síndromes psicóticas, o recurso a benzodiazepinas e a agentes antipsicóticos é uma possibilidade⁹.

6.6.2. Outros riscos do abuso dos Esteróides Androgênicos-anabolizantes

A tendência ao longo de vários anos para rotular os efeitos agressivos dos EAAs conduziram, por um lado, à simplificação da sua complexidade e ao inconsistente conhecimento sobre a real relação entre o abuso dos anabolizantes e a prática de comportamentos violentos⁸², por outro lado, as situações de violência com EAAs são praticamente todas reportadas a partir de casos particulares, sendo difícil estabelecer uma relação causal entre o abuso de EAAs e a existência de episódios de violência⁵⁰. Contudo, existem algumas observações que sugerem uma maior agressividade entre os utilizadores de EAAs, podendo estar associada a situações de violência física. Muito se tem discutido, recentemente, acerca da relação entre o uso de EAAs e um elevado grau de comportamentos de risco^{49,50}. Porém, ainda são necessários estudos adicionais para aferir o papel dos EAAs como fator de risco para a prática de crimes violentos, tendo em

consideração o consumo de outras drogas e/ou fármacos (benzodiazepinas) para além dos EAAs⁵⁰, bem como avaliar a influência de outros fatores que possam explicar comportamentos antissociais, particularmente entre os jovens⁷².

As pessoas que injetam EAAs devido à partilha de seringas, agulhas e outro tipo de equipamentos⁶⁸, apresentam um risco acrescido de contrair e de transmitir o vírus do HIV, os vírus responsáveis por diferentes situações de hepatite^{2,22,57,73} e, ainda, podem desenvolver endocardites e outras infeções bacterianas que, facilmente, poderão conduzir a graves abscessos e a inflamações nos locais de injeção⁵⁵. Além destas situações, o recurso a técnicas erradas de injeção⁵⁶, a injeções não estéreis, bem como a utilização de preparações produzidas em laboratórios clandestinos²², aumentam claramente estes riscos. Assim, o abuso de EAAs deve ser visto como um problema de saúde pública ao mesmo nível de outras drogas ilícitas convencionais, pelo que as autoridades deverão estar mais atentas.

6.7. As metodologias para o controlo de EAAs em suplementos alimentares e o controlo antidopagem

A análise de esteróides é um procedimento difícil uma vez que existe um enorme número de compostos, com diferentes propriedades físico-químicas e atividades *in vivo*⁹. Nos últimos anos tem sido feito um enorme esforço, no sentido de se desenvolverem novos métodos para detetar diferentes *design drugs*²⁰. Pelo que, hoje, os testes analíticos têm melhor precisão e sensibilidade que os métodos de rotina usados em química farmacêutica¹⁷. Existem diversos métodos analíticos para a deteção de EAAs, no entanto, destacam-se os radioimunoensaios^{60,65}, a GC-MS^{9,65}, a LC-MS⁶⁰, a GCxGC^{9,74}, a LC-MS-MS, a IRMS⁹, a HRMS⁶⁰, a MEKC, a GC com coluna capilar e a LC com deteção eletroquímica⁹. Os testes mais comuns para análise de EAAs em SAs são a GC-MS, a LC-MS^{11,59,63} e a LC-MS-MS^{11,63}. Contudo, quer os radioimunoensaios quer estes métodos requerem o conhecimento prévio da estrutura do esteróide⁷. Além disso, o surgimento de novos EAAs, com diferentes estruturas no mercado paralelo, fez com que muitos não apresentassem características compatíveis com a deteção por GC-MS^{7,11,15}. Por estas razões, pode ser uma vantagem usar bioensaios *in vitro* em conjunto com ensaios cromatográficos de confirmação, no controlo de amostras de nutracêuticos e SAs. A combinação de ensaios em leveduras e em células de hepatócito, por exemplo, deverá ser a melhor opção para a avaliação cuidada de SAs¹⁵.

Existem alguns biomarcadores que são usados nos controlos antidopagem, nomeadamente os rácios TEST/E, androsterona/etiocolanolona, androsterona/TEST, 5 α /5 β -androstano-3 α ,17 β -diol, DHT/E, ¹³C/¹²C³, ²H/¹H^{16,75}. No Anexo 9 poderão ser consultados em pormenor os diferentes métodos e critérios de deteção.

7. Programas educacionais e de prevenção para a redução do abuso de EAAs

Nos últimos anos tem-se verificado um crescimento no consumo de EAAs entre os jovens, nomeadamente entre o 8º e o 12º ano⁷⁶. Os adolescentes, sob pressões estéticas e desportistas, são um grupo de risco para a utilização de EAAs. Isto porque têm uma informação insuficiente acerca dos efeitos destes esteróides, tendo tendência a usá-los indiscriminadamente, sem qualquer preocupação sobre as suas consequências negativas⁷⁷. Adicionalmente, o uso de EAAs em idades jovens está significativamente associado com o uso prévio de drogas ilícitas e ao desenvolvimento de comportamentos de risco, pelo que os programas educacionais deverão também ser direcionados para estes problemas⁵⁴. Um estudo realizado em Lisboa e Coimbra, em jovens estudantes de Educação Física, mostrou a clara necessidade de uma intervenção governamental, com projetos educacionais direcionados a jovens das escolas secundárias e das universidades, uma vez que existe uma clara tendência no nosso país para este tipo de compostos serem usados cada vez mais cedo⁷⁷.

O programa ATLAS, desenhado para prevenir o uso de EAAs, através da redução das intenções de uso e da aprendizagem, por parte dos adolescentes atletas do sexo masculino, de alternativas para aumentar a performance desportiva^{54,76,78,79}, e o programa ATHENA, realizado em raparigas com o objetivo de promover alternativas, desportivas e nutricionais, à dependência de SAs e a práticas pouco saudáveis⁷⁹, melhoraram os comportamentos saudáveis e reduziram as intenções para o uso de EAAs. Estes resultados mostram que os programas educacionais são normalmente bem sucedidos. Os principais resultados destes programas encontram-se no Anexo 10.

No futuro, os programas educacionais poderão passar pelo aumento do número de análises antidopagem, incluir a sua realização em escolas secundárias, envolvendo todos os profissionais de saúde, os educadores; o estabelecimento de linhas telefónicas de apoio a jovens e adolescentes¹⁷; a presença de intervenções sobre os comportamentos de risco^{77,80}; dar atenção aos problemas éticos e morais envolvidos no abuso de EAAs⁷⁸; e ser direcionados para atletas e não atletas, estudantes do ensino secundário e universitário, bem como para todos os tipos de utilizadores (e.g. *bodybuilders* e *powerlifters*). Para além dos programas educacionais clássicos descritos, a distribuição de flyers e a implementação de campanhas publicitárias⁸ com informação acerca dos riscos e dos efeitos secundários dos EAAs em escolas e ginásios, pode ser uma alternativa inicial para entrever nestas situações.

8. Conclusão - O papel do farmacêutico

Os usos terapêuticos dos EAAs acabam, na maioria das vezes, por ser descurados, pela comunidade científica, quando comparados com o seu uso ilícito. No entanto, os EAAs apresentam inúmeras aplicações terapêuticas de valor, sendo extremamente importantes na terapêutica adjuvante de estados catabólicos associados a doenças crónicas, no hipogonadismo masculino, entre outras situações. Além disso, novos ensaios clínicos e estudos preliminares com estes fármacos têm mostrado possíveis aplicações terapêuticas promissoras como, por exemplo, a esclerose múltipla, a doença de Alzheimer, o síndrome metabólico e a contração masculina. Assim, é essencial que o farmacêutico, enquanto profissional especialista na investigação de novos alvos terapêuticos e de novas moléculas, dê mais importância a este ramo da química terapêutica.

Os utilizadores de EAAs estão e irão continuar a estar envolvidos em diferentes desportos e a frequentar diferentes ginásios. Os atletas e os não-atletas, em qualquer idade, os adolescentes, os abusadores de drogas ilícitas terão de ser, no futuro, considerados grupos de alto risco para o consumo de EAAs. Deste modo, as autoridades e os profissionais de saúde, que contactam diariamente com estes indivíduos, não poderão continuar a manter-se à margem desta realidade. O abuso de EAAs deve ser combatido, uma vez que se trata de um problema de saúde pública. Os atletas deverão ser lembrados e aconselhados, preferencialmente em idades jovens, que a saúde, a capacidade física e os benefícios sociais do desporto podem ser atingidos com *fair play* sem se recorrer a este tipo de substâncias, sendo útil apontar alguns modelos na comunidade desportiva que conseguiram os seus resultados sem depender de drogas. Infelizmente, muitas vezes os utilizadores e abusadores dos EAAs não confiam nos seus médicos e/ou farmacêuticos, preferindo consultar a internet. Deste modo, os profissionais de saúde, como os farmacêuticos, deverão estar melhor informados sobre o uso EAAs e as suas consequências. Os programas educacionais constituem, indiretamente, uma prevenção não só do consumo de EAAs mas também de outras drogas ilícitas, pelo que cabe ao farmacêutico intervir nos mesmos. No futuro, os farmacêuticos devem estar alertas para as situações de abuso e de risco, estando atentos às alterações corporais e aos comportamentais dos seus doentes.

Em Portugal, em comparação com outros países europeus, há uma enorme lacuna legislativa, que proteja os cidadãos para o consumo, importação e venda de EAAs, existindo claramente um mercado paralelo. A importação e o fabrico clandestino de EAAs é uma realidade no nosso país, e que ainda é negligenciável. Além disso, dada a velocidade de surgimento de novos EAAs, no desporto, verifica-se a necessidade de serem desenvolvidos e validados novos métodos analíticos para a deteção destes esteróides, bem como o

surgimento de novas bibliotecas de moléculas. Assim, considero que seria uma excelente oportunidade para o nosso país o desenvolvimento de legislação e de um programa educativo, nas escolas secundárias nacionais, com parceria do Ministério da Saúde, das faculdades de farmácia, da OF e da ANF.

9. Bibliografia

1. CHOONG, K.; LAKSHMAN, K. M.; BHASIN, S. B. - The physiological and pharmacological basis for the ergogenic effects of androgens in elite sports. **Asian journal of andrology**. . ISSN 1008-682X. 10:3 (2008) 351–63.
2. SHAHIDI, N. - A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clinical Therapeutics**. . ISSN 01492918. 23:9 (2001) 1355–1390.
3. KANAYAMA, G.; HUDSON, J. I.; POPE, H. G. - Illicit anabolic-androgenic steroid use. **Hormones and behavior**. . ISSN 1095-6867. 58:1 (2010) 111–21.
4. BASARIA, S.; WAHLSTROM, J. T.; DOBS, A. S. - Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **J Clin Endocrinol Metab**. 86:11 (2001) 5108–5117.
5. HUSSAIN, R. *et al.* - The neural androgen receptor: A therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. **Brain**. . ISSN 14602156. 136:1 (2013) 132–146.
6. VEST, R. S.; PIKE, C. J. - Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. **Hormones and Behavior**. . ISSN 0018506X. 63:2 (2013) 301–307.
7. HANDELSMAN, D. J.; HEATHER, A. - Androgen abuse in sports. **Asian journal of andrology**. . ISSN 1008-682X. 10:3 (2008) 403–15.
8. ROCHA, M.; AGUIAR, F.; RAMOS, H. - O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. 9:2 (2016) 98–105.
9. BARCELOUX, D. G.; PALMER, R. B. - Anabolic-androgenic steroids. **Disease-a-month**. ISSN 1557-8194. 59:6 (2013) 226–48.
10. JOSEPH, J. F.; PARR, M. K. - Synthetic androgens as designer supplements. **Current neuropharmacology**. . ISSN 1570-159X. 13:1 (2015) 89–100.
11. PARR, M. K.; SCHÄNZER, W. - Detection of the misuse of steroids in *doping* control. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. . ISSN 1879-1220. 121:3-5 (2010) 528–37.
12. SCHÄNZER, W. - Metabolism of anabolic androgenic steroids. **Clinical Chemistry**. (1996) 1001–1020.
13. WOOD, R. I.; STANTON, S. J. - Testosterone and sport: Current perspectives. **Hormones and Behavior**. 61:1 (2012) 147–155.
14. KICMAN, A. - Pharmacology of anabolic steroids. **British journal of pharmacology**. . ISSN 0007-1188. 154:3 (2008) 502–21.
15. COOPER, E. R.; MCGRATH, K. C. Y.; HEATHER, A. K. - In vitro androgen bioassays as a detection method for designer androgens. **Sensors**. ISSN 1424-8220. 13:2 (2013) 2148–63.
16. LI, J.; AL-AZZAWI, F. - Mechanism of androgen receptor action. **Maturitas**. . ISSN 1873-4111. 63:2 (2009) 142–8.
17. SJÖQVIST, F.; GARLE, M.; RANE, A. - Use of *doping* agents , particularly anabolic steroids , in. **Lancet**. 371(2008).
18. COTÉ, P. *et al.* - Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity. **Protein Science**. Jenster 1998 (2006) 987–999.
19. GAO, W. - Androgen receptor as a therapeutic target. **Advanced drug delivery reviews**. ISSN 1872-8294. 62:13 (2010) 1277–84.
20. FRAGKAKI, A. *et al.* - Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen

- receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. **Steroids**. ISSN 0039-128X. 74:2 (2009) 172–97.
21. WIJNGAART, D. J. VAN DE *et al.* - Androgen receptor coregulators: recruitment via the coactivator binding groove. **Molecular and cellular endocrinology**. . ISSN 1872-8057. 352:1-2 (2012) 57–69.
22. MARAVELIAS, C. *et al.* - Adverse effects of anabolic steroids in athletes A constant threat. **Toxicology Letters**. 158:2005) 167–175.
23. FRAGKAKI, A. *et al.* - Schemes of metabolic patterns of anabolic androgenic steroids for the estimation of metabolites of designer steroids in human urine. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. ISSN 1879-1220. 115:1-2 (2009) 44–61.
24. BAHRKE, M. S.; YESALIS, C. E. - Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. **Current Opinion in Pharmacology**. ISSN 14714892. 4:6 (2004) 614–620.
25. GRUNFELD, C. *et al.* - Oxandrolone in the Treatment of HIV-Associated Weight Loss in Men. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. ISSN 1525-4135. 41:3 (2006) 304–314.
26. MATTHIJNSSENS, J. *et al.* - Drug Insight: testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging Shalender. **Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism**. ISSN 15378276. 153:8 (2009) 1621–1629.
27. JEW, P. I.; FADEYIBI, I. O. - Progress in Burns Research: a Review of Advances in Burn Pathophysiology. **Annals of Burns and Fire Disasters**. XXVIII:June (2014) 1–11.
28. CHANG, C. *et al.* - Androgen receptor (AR) pathophysiological roles in androgen-related diseases in skin, bone/muscle, metabolic syndrome and neuron/immune systems: lessons learned from mice lacking AR in specific cells. **Nuclear receptor signaling**. ISSN 1550-7629. 11(2013)
29. ROSE, S. R. *et al.* - Oxandrolone for the treatment of bone marrow failure in Fanconi anemia. **Pediatric blood & cancer**. ISSN 1545-5017. 61:1 (2014) 11–9.
30. LANGER, C. J.; HOFFMAN, J. P.; OTTERY, F. D. - Clinical Significance of weight loss in cancer patients: Rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. **Nutrition**. ISSN 08999007. 17:1 (2001) S1–S21.
31. ADAMU, B. *et al.* - Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Androgens versus Erythropoietin for Anaemia of Chronic Kidney Disease: Implications for Developing Countries. **International journal of nephrology**. ISSN 2090-2158. 2012:2012) 580437.
32. TRAIISH, A. M. - Testosterone and weight loss: the evidence. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**. ISSN 1752-2978. 21:5 (2014) 313–22.
33. TSUJIMURA, A. - Testosterone and metabolic syndrome. **Japanese Journal of Clinical Urology**. ISSN 03852393. 69:1 (2015) 54–58.
34. MURALEEDHARAN, V.; JONES, T. H. - Testosterone and the metabolic syndrome. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**. ISSN 2042-0188. 1:5 (2010) 207–223.
35. EMARA, K. M.; DIAB, R. A.; EMARA, A. K. - Recent biological trends in management of fracture non-union. **World journal of orthopedics**. ISSN 2218-5836. 6:8 (2015) 623–8.
36. NIESCHLAG, E.; VORONA, E. - Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of *doping* with anabolic androgenic steroids: Effects on reproductive functions. **European Journal of Endocrinology**. ISSN 1479683X. 173:2 (2015) R47–R58.
37. INFARMED – AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P. - **Prontuário Terapêutico – II**. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde, 2012. ISBN 9789898369116.

38. BHASIN, S. *et al.* - Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. **JAMA**. ISSN 0098-7484. 283:6 (2000) 763–70.
39. BURCKART, K. *et al.* - Pathogenesis of Muscle Wasting in Cancer Cachexia: Targeted Anabolic and Anti-Catabolic Therapies. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**. ISSN 0036-8075. 6:2 (2010) 356–372.
40. TAZI, E.; ERRIHANI, H. - Treatment of cachexia in oncology. **Indian journal of palliative care**. 16:3 (2010) 129–37.
41. PRZKORA, R. *et al.* - Metabolic and hormonal changes of severely burned children receiving long-term oxandrolone treatment. **Annals of surgery**. ISSN 0066-0833. 242:3 (2005) 384–9, discussion 390–1.
42. BRAND, J. S. *et al.* - Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: An individual participant data meta-analysis of observational studies. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 9:7 (2014).
43. SPEM - SOCIEDADE PORTUGUESA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA - **O que é a Esclerose Múltipla?** [Acedido a 1 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.spem.pt/esclerose-multipla/o-que-e-a-esclerose-multipla>.
44. POLMAN, C. H. *et al.* - Multiple Sclerosis Overview. **Annals of Neurology**. 69:2 (2011) 292–302.
45. BARRON, A. M.; PIKE, C. J. - Sex hormones, aging, and Alzheimer's disease. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**. ISSN 1945-0508. 4:2012) 976–97.
46. LOOD, Y. *et al.* - Anabolic androgenic steroids in police cases in Sweden 1999-2009. **Forensic science international**. ISSN 1872-6283. 219:1-3 (2012) 199–204.
47. KANAYAMA, G.; HUDSON, J. I.; POPE, H. G. - Features of Men with Anabolic-Androgenic Steroid Dependence: A Comparison With Nondependent AAS Users and With AAS Nonusers. **Drug and alcohol dependence**. 102: (2010) 130–137.
48. SAGOE, D. *et al.* - The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. **Annals of epidemiology**. ISSN 1873-2585. 24:5 (2014) 383–98.
49. KLÖTZ, F. *et al.* - The significance of anabolic androgenic steroids in a Swedish prison population. **Comprehensive psychiatry**. ISSN 1532-8384. 51:3 (2010) 312–8.
50. LUNDHOLM, L. *et al.* - Use of anabolic androgenic steroids in substance abusers arrested for crime. **Drug and alcohol dependence**. ISSN 1879-0046. 111:3 (2010) 222–6.
51. MARQUES CALDEIRA PROENÇA, I. G. - « O Peso da forma » - Uma reflexão sobre o culto do músculo: Saúde ou doença? Um estudo epidemiológico sobre a utilização de agentes anabolizantes e do grau de perceção do risco em atletas nacionais de «BodyBuilding» e praticantes de musculação em ginásios. (2012).
52. RIBEIRO, B. - Esteróides Androgénicos-Anabolizantes (EAAs)- Uma breve revisão. **Revista Medicina Desportiva informa**. 2:5 (2011) 2–4.
53. ADOP - AUTORIDADE ANTIDOPAGEM DE PORTUGAL - **Dados estatísticos anuais relativos à Luta contra a Dopagem no Desporto em Portugal**, atual. 2014. [Acedido a 25 de maio de 2016]. Disponível na Internet: <http://www.adop.pt/estatistica/dados-estatisticos.aspx>.
54. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS- COMITTEE ON SPORTS MEDICINE AND FITNESS -Adolescents and Anabolic Steroids: A Subject Review. **PEDIATRICS**. 99:6 (1997).
55. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE - **Anabolic Steroids Abuse. Research Report Series**, atual. 2006. [Acedido a 16 de fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: https://teens.drugabuse.gov/sites/default/files/rrsteroids_0.pdf
56. PETERSSON, A. *et al.* - Substance abusers' motives for using anabolic androgenic steroids. **Drug and alcohol dependence**. ISSN 1879-0046. 111:1-2 (2010) 170–2.
57. NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE - **Anabolic Steroids**, atual. 2012. [Acedido a 17 de março de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/anabolic-steroids>.

- 58.DODGE, T.; HOAGLAND, M. F. - The Use of Anabolic Androgenic Steroids and Polypharmacy: A Review of the Literature. **Drug and alcohol dependence**. ISSN 1422-6405. 89:2 (2011) 1–2.
- 59.ABBATE, V. *et al.* - Anabolic steroids detected in bodybuilding dietary supplements - a significant risk to public health. **Drug Testing Analysis**. ISSN 1942-7611. 7:7 (2014) 609–18.
60. CATLIN, D. H.; FITCH, K. D.; LJUNGQVIST, A. - Medicine and science in the fight against *doping* in sport. **Journal of Internal Medicine**. ISSN 1365-2796. 264:2 (2008) 99–114.
- 61.KRUG, O. *et al.* - Identification of black market products and potential *doping* agents in Germany 2010-2013. **European journal of clinical pharmacology**. ISSN 1432-1041. 70:11 (2014) 1303–11.
- 62.THEVIS, M. *et al.* - Analysis of Confiscated Black Market Drugs Using Chromatographic and Mass Spectrometric Approaches. **Journal of Analytical Toxicology**. 32:April (2008).
63. POUCKE, C. VAN *et al.* - Determination of anabolic steroids in dietary supplements by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Analytica chimica acta**. . ISSN 1873-4324. 586:1-2 (2007) 35–42.
64. PAOLI, L.; DONATI, A. - **The Sports Doping Market**. New York, NY : Springer New York, 2014 [Acedido a 27 de maio de 2016]. Disponível na Internet: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-8241-3>. ISBN 978-1-4614-8240-6.
- 65.FITCH, K. D. - Androgenic-anabolic steroids and the Olympic Games. **Asian journal of andrology**. ISSN 1008-682X. 10:3 (2008) 384–90.
- 66.HOFFMAN, J. R.; RATAMESS, N. A. - Medical Issues Associated with Anabolic Steroid Use: Are they exaggerated? **Journal of Sports Science and Medicine**. 5:2006) 182–193.
- 67.LUSETTI, M. *et al.* - Pathological changes in anabolic androgenic steroid users. **Journal of Forensic and Legal Medicine**. ISSN 18787487. 33:2015) 101–104.
68. POPE, H. G. *et al.* - Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. **Endocrine Reviews**. ISSN 0163769X. 35:3 (2014) 341–375.
- 69.ACHAR, S.; ROSTAMIAN, A.; M. NARAYAN, S. - Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm. **American Journal of Cardiology**. ISSN 1878-5832. 48:Suppl 2 (2010) 1–6.
- 70.KANAYAMA, G. *et al.* - Anabolic-Androgenic Steroid Dependence: An Emerging Disorder. **Addiction**. 104:12 (2010) 1966–1978.
71. KANAYAMA, G. *et al.* - Treatment of Anabolic-Androgenic Steroid Dependence: Emerging Evidence and Its Implications. **Drug and alcohol dependence**. 109:2011) 6–13.
- 72.DUNN, M.; BARTLE, J.; MCKAY, F. H. - Exploring judicial opinion on the relationship between anabolic-androgenic steroid use and violent offending. **Performance Enhancement & Health**. . ISSN 22112669. 2016) 2015–2017.
73. DEPARTMENT OF HEALTH Of New York. - Anabolic Steroids and Sports: Winning at any cost, 2010 [Acedido a 27 fevereiro de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.health.ny.gov/publications/1210/>.
- 74.MITREVSKI, B. S.; WILAIRAT, P.; MARRIOTT, P. J. - Evaluation of World Anti-*Doping* Agency criteria for anabolic agent analysis by using comprehensive two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. ISSN 16182642. 396:7 (2010) 2503–2511.
- 75.GEYER, H.; SCHÄNZER, W.; THEVIS, M. - Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent *doping*. **British journal of sports medicine**. ISSN 1473-0480. 48:10 (2014) 820–6.
- 76.GOLDBERG, L. *et al.* - The Adolescents Training and Learning to Avoid Steroids Program Preventing Drug Use and Promoting Health Behaviors. **Arch Pediatr Adolesc**. (2000) 332–338.

77. ANTON MONROY, A. J. *et al.* - Anabolic drugs consumption by adolescent students of physical education degree in Spain , Portugal and Italy: A survey Anabolic drugs consumption by adolescent students of physical education degree in Spain , Portugal and Italy: A survey. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**. 5:(2011) 654–657.
78. MACKINNON, D. P. *et al.* - Mediating Mechanisms in a Program to Reduce Intentions to Use Anabolic Steroids and Improve Exercise Self-Efficacy and Dietary Behavior. **Prevention Science**. 2:1 (2001)
79. SHERMAN, C. *et al.* - Anabolic steroids abuse. **Articles That Address Anabolic Steroids Abuse- Research Findings**. ISSN 0114-9954. 12,15,20:1,3,4,6 (2009) 4,6–7,11–12,14–16.
80. DUNN, M.; WHITE, V. - The epidemiology of anabolic-androgenic steroid use among Australian secondary school students. **Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia**. . ISSN 1878-1861. 14:1 (2011) 10–4.
81. CAI, J. *et al.* - Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. **Journal of Geriatric Cardiology**. . ISSN 16715411. (2016) 183–196.
82. INFARMED, I.P. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I. P. - **Infomed - Pesquisa de Medicamentos** [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>.
83. MERCK SHARP & DOHME, L. - **Resumo das Características do Medicamento**, atual. 2013. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm.
84. SCHERING LUSITANA, L. - **Resumo das Características do Medicamento - Proviron**, atual. 2006. [Acedido a 20 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7220&tipo_doc=rcm.
85. HEFFERNAN, T. M. *et al.* - Everyday Memory Deficits Associated with Anabolic-Androgenic Steroid Use in Regular Gymnasium Users. **The Open Psychiatry Journal**. (2015) 1–6.
86. CUNNINGHAMA, R. L.; LUMIAB, A. R.; MCGINNISB, M. Y. - Androgenic anabolic steroid exposure during adolescence: Ramifications for brain development and behavior. **Hormones and behavior**. . ISSN 15378276. 4:164 (2013) 350–356.
87. PIACENTINO, D. *et al.* - Anabolic-androgenic Steroid use and Psychopathology in Athletes. A Systematic Review. **Current neuropharmacology**. ISSN 1875-6190. 13:1 (2015) 101–21.
88. BOWERSL, L. D.; SEGURA, J. - Anabolic Steroids, Athletic Drug Testing and the Olympic Games. **Clinical Chemistry**. . ISSN 0717-6163. 42:7 (1996) 999–1000. doi: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.

10. Anexos

Anexo I - O recetor androgénio e o mecanismo de ação dos androgénios

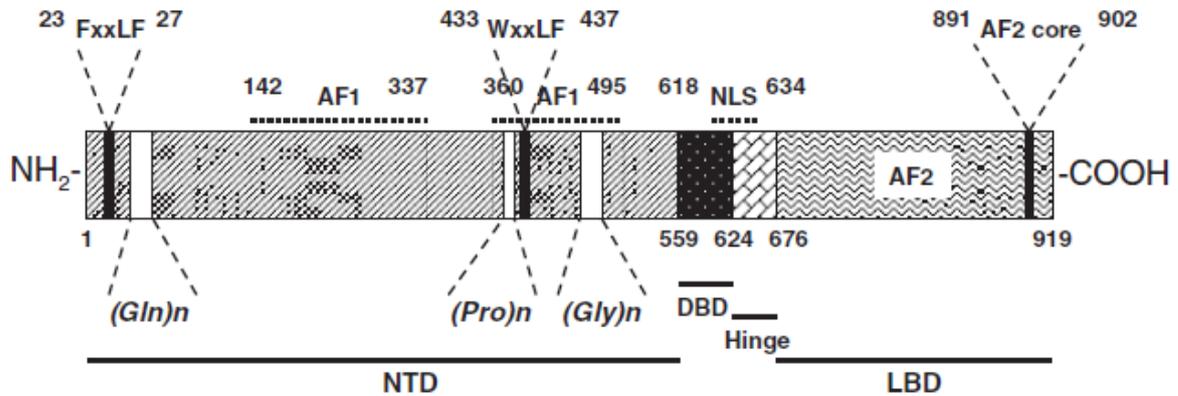


Figura 1- Domínios funcionais do AR¹⁹. A proteína do AR pode ser dividida em 4 domínios funcionais: (i) o NTD, que representa aproximadamente metade da sequência codificadora do recetor, mediando a maioria da atividade transcricional do AR e funcionando como o regulador mais ativo nas interações com o recetor¹⁹, é codificado pelo exão 1 e é, também, responsável por interagir com diversos CoReg e por contribuir para a estrutura tridimensional do recetor, uma vez que interage com o LBD (vários estudos têm mostrado que a estrutura do NTD é modificada aquando da ligação a proteínas ou ao DNA, confirmando a possibilidade de que o AR-NTD funciona como uma plataforma flexível no recrutamento e avaliação dos CoReg do AR e dos elementos da maquinaria celular envolvidos na transcrição podendo, assim, ser um mediador primário a nível celular e genético do efeito dos androgénios)^{19,20}; (ii) o DBD, rico em cisteína e com duas extremidades salientes de zinco^{14,19}, responsáveis por estabilizar a estrutura do AR, codificadas pelos exões 2 e 3 e uma região charneira (que se desfosforila aquando da ligação do androgénio, levando a alterações conformacionais do recetor) codificada pelo exão 4, é o que apresenta uma estrutura mais conservada entre os diferentes recetores, refletindo a sua importância na ligação ao DNA e ao mesmo tempo a seleção de diferentes alvos neste (a ligação ao DNA é feita, através de um dímero, ao ARE e a elementos nucleares mais complexos); (iii) o LBD constituído por um core com 11 a 13 α -hélices antiparalelas, sendo as duas primeiras hélices codificadas pelo exão 4 e as restantes codificadas pelos exões 5 a 8 (estas estruturas mostram que o LBD é essencialmente composto por estruturas hidrofóbicas que facilmente conseguem adotar diferentes configurações de forma a envolverem da melhor forma o núcleo hidrofóbico do esteróide e a estabilizá-lo), e por resíduos polares de aminoácidos capazes de estabelecer ligações de hidrogénio com ambas as extremidades do núcleo esteróide de todos os androgénios potentes^{18,20}; o LBD parece ser um bom alvo para a modulação das funções do AR, onde a ligação ao androgénio não consegue apenas regular a função do AF-2 diretamente mas também regular a AF-1 via interação do tipo N/C¹⁹.

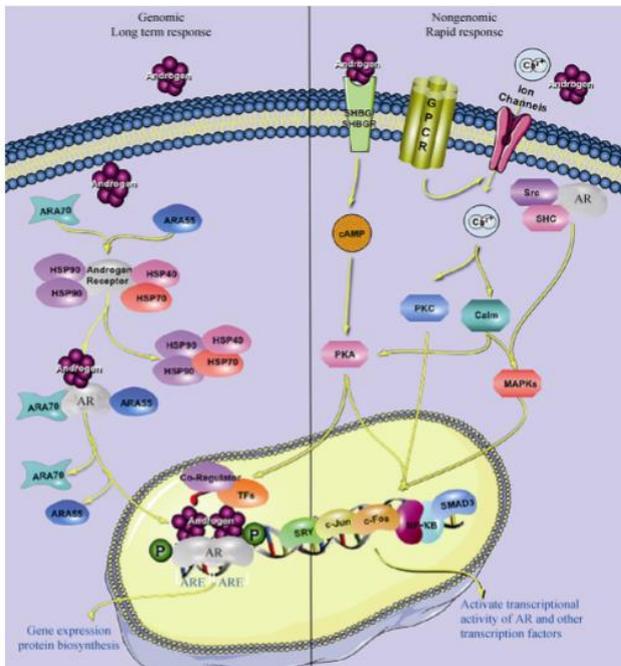


Figura 2- Via de sinalização genômica e não genômica dos EAA⁸¹. A ligação do EAA resulta numa alteração conformacional do AR com reposição das hélices do LBD, formação de ligações hidrofóbicas que servem como plataforma para interações de elevada afinidade com as sequências do tipo LXXLL (L=leucina, X=qualquer aminoácido) presentes em diversos co-factores (e.g. co-factores da família p60)^{14,21}, à dissociação das proteínas de chaperona, na dimerização do AR, à sua fosforilação e ao seu transporte do citosol para o núcleo mediada pelo NLS, onde o dímero AR se liga ao ARE presente na cromatina e forma um complexo de transcrição com um *cluster* de coreguladores^{14,15,20,21}. A dimerização envolve interações intermoleculares

do tipo N/C entre as regiões NTD e LBD, devido em parte à presença da sequência fenilalanina-glutamina-asparagina-leucina no NTD²¹, bem como a dimerização da região LBD; este processo de dimerização permite uma melhor estabilidade na ligação ao DNA, possibilitando-se a formação de contatos adicionais entre os homodímeros do AR^{16,21}. O AR depois de transportado para o núcleo é capaz de regular diretamente a transcrição via AREs, que são caracterizados por apresentarem uma sequência de 6 nucleótidos 5'-TGTTCT-3' espaçada por 3 nucleótidos aleatórios e, localizada *upstream* ou *downstream* do TTS dos genes alvo^{19,21}. A atividade transcricional do AR é regulada por CoReg, que influenciam quer a seletividade quer a capacidade de ligação do AR ao DNA, que permitem aumentar a sensibilidade dos ARs aos EAAs, bem como auxiliam o transporte do homodímero para o núcleo^{11,14,15}. Os CoReg podem funcionar por regulação direta da transcrição por interação física com fatores de transcrição e com a RNA polimerase II; modificação das ligações das histonas ao DNA, uma vez que os AREs se podem encontrar distantes dos locais de iniciação da transcrição sendo necessários co-factores que alterem a forma e a flexibilidade do DNA, de forma a potenciar a transcrição induzida pelo AR; e remodelação da cromatina dependente de ATP^{15,16}. Hoje conhecem-se os efeitos indiretos dos EAAs sobre genes que não possuem AREs. A via de ativação não genômica, dependente ou independente do AR, implica a existência de interações diretas entre o AR e proteínas citosólicas envolvidas em diferentes vias de sinalização, nomeadamente segundos mensageiros envolvidos nas cascatas de sinalização, incluindo o aumento da concentração de cálcio intracelular, a ativação da PKA, da PKC e da via MAPK. Como consequência da ativação destas vias verificam-se diferentes efeitos celulares como, por exemplo, relaxamento do músculo liso, aumento da transmissão neuromuscular e aumento da plasticidade neuronal (modulação dos recetores GABA_A)^{10,16,18,19}. Recentemente, investigadores assumiram que a rápida sinalização do AR pode, também, ser mediada por ligação à GPCR presente na membrana. Esta via envolve, portanto, alterações repentinas nas funções celulares independentes das alterações a nível genómico como, por exemplo, alterações no transporte iónico celular (e.g. alterações nos níveis intracelulares de Ca²⁺)². Contudo, é importante referir que, as consequências fisiológicas das ações não genômicas dos androgénios *in vivo* permanecem pouco claras, fazendo com que seja difícil prever e definir os benefícios terapêuticos em ter como alvo as ações não genômicas do AR¹⁹.

Anexo 2 - Visão geral sobre as Relações Estrutura-Atividade dos EAAs e estruturas de diferentes anabolizantes

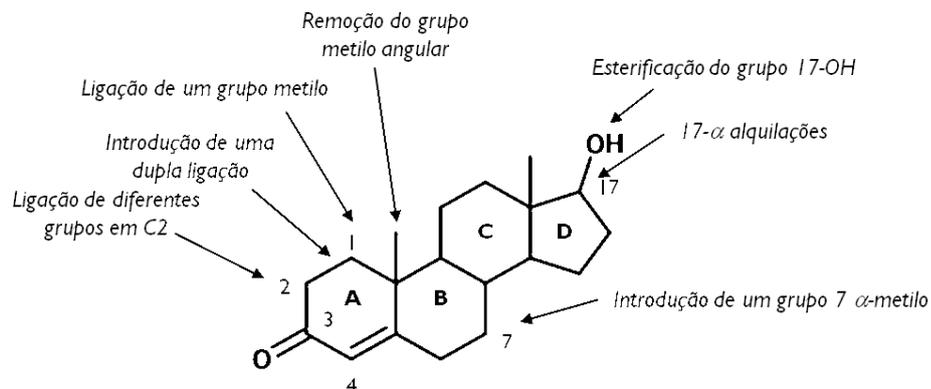


Figura 1- Modificações estruturais no anel A, B e D da TEST para aumentar a sua atividade anabólica; as substituições em C-17 conferem atividade por via oral e uma atividade terapêutica mais prolongada após a administração intramuscular¹⁴.

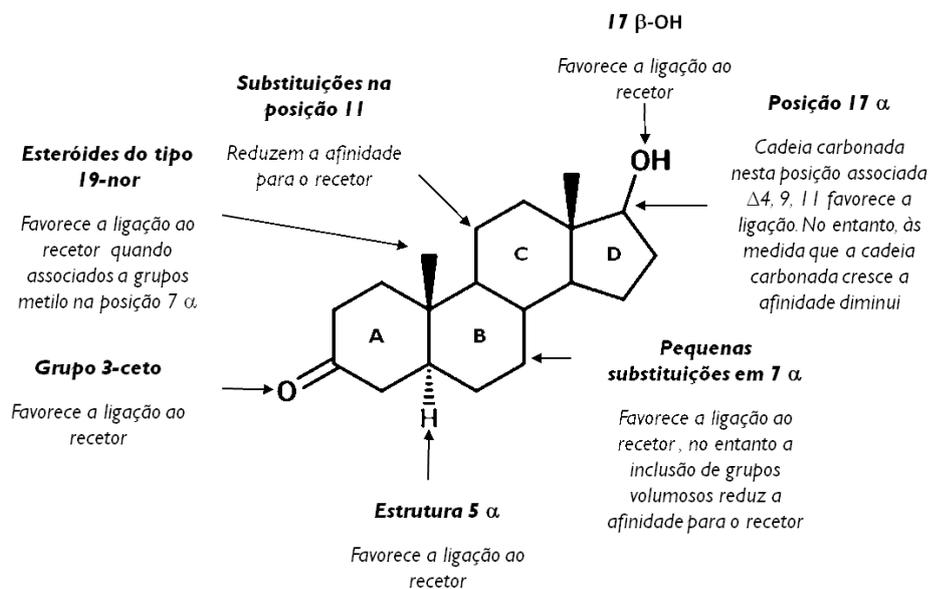


Figura 2- Estrutura esteróide e os locais de ligação mais significativos, para a 5 α -DHT (como exemplo representativo da estrutura esteróide), na ligação ao AR²⁰.

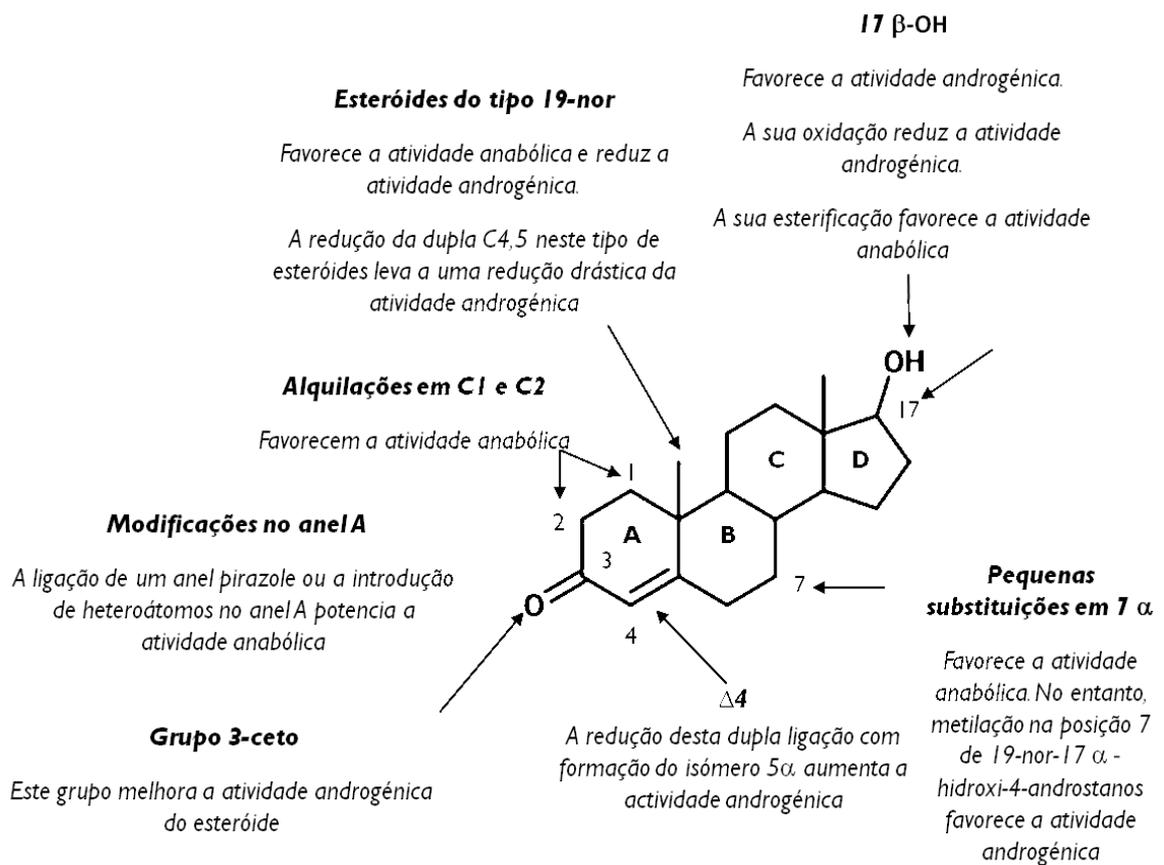
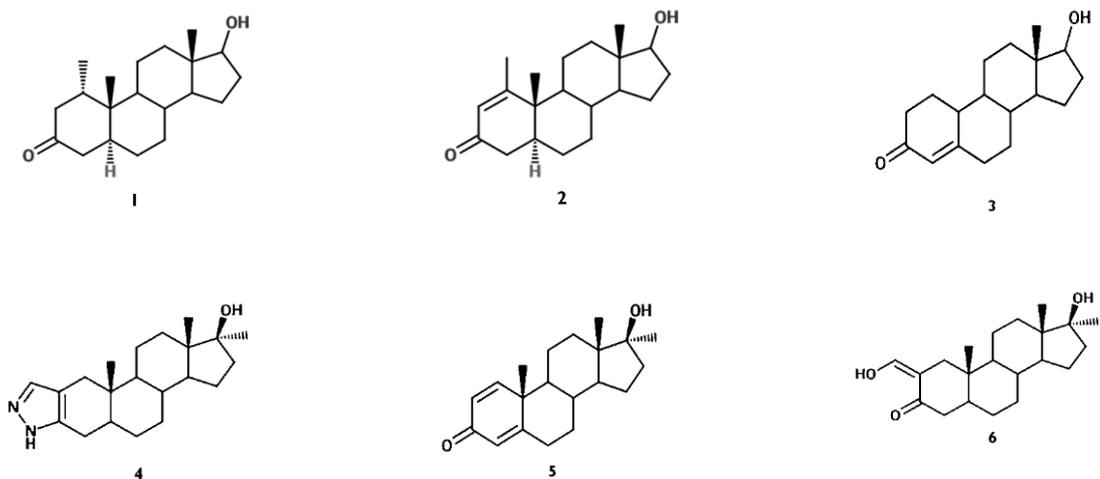
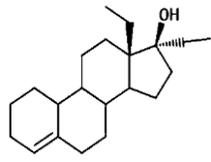


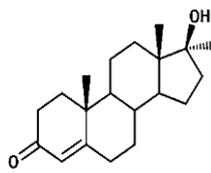
Figura 3- Os locais mais significativos da testosterona (como exemplo representativo da estrutura esteróide) para a existência de atividade anabólica e/ou androgênica²⁰.

Estruturas dos Esteróides Androgênicos-Anabolizantes

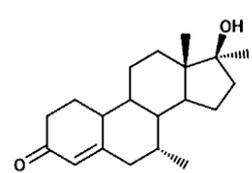




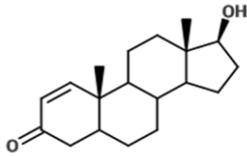
7



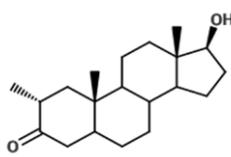
8



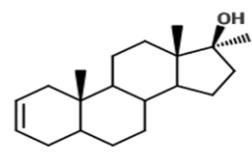
9



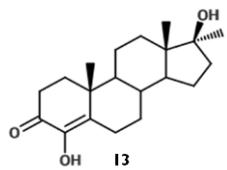
10



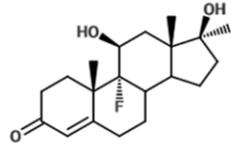
11



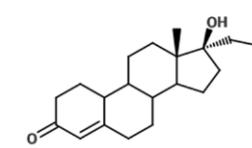
12



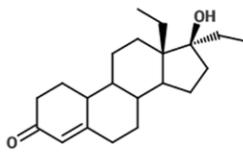
13



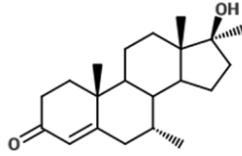
14



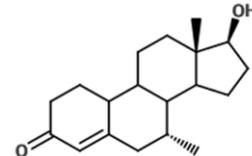
15



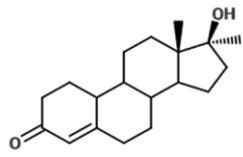
16



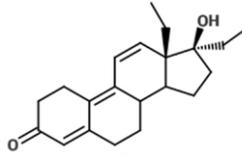
17



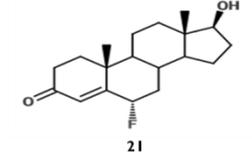
18



19



20



21

Anexo 3 - A ligação dos Esteróides Androgénicos-Anabolizantes ao AR

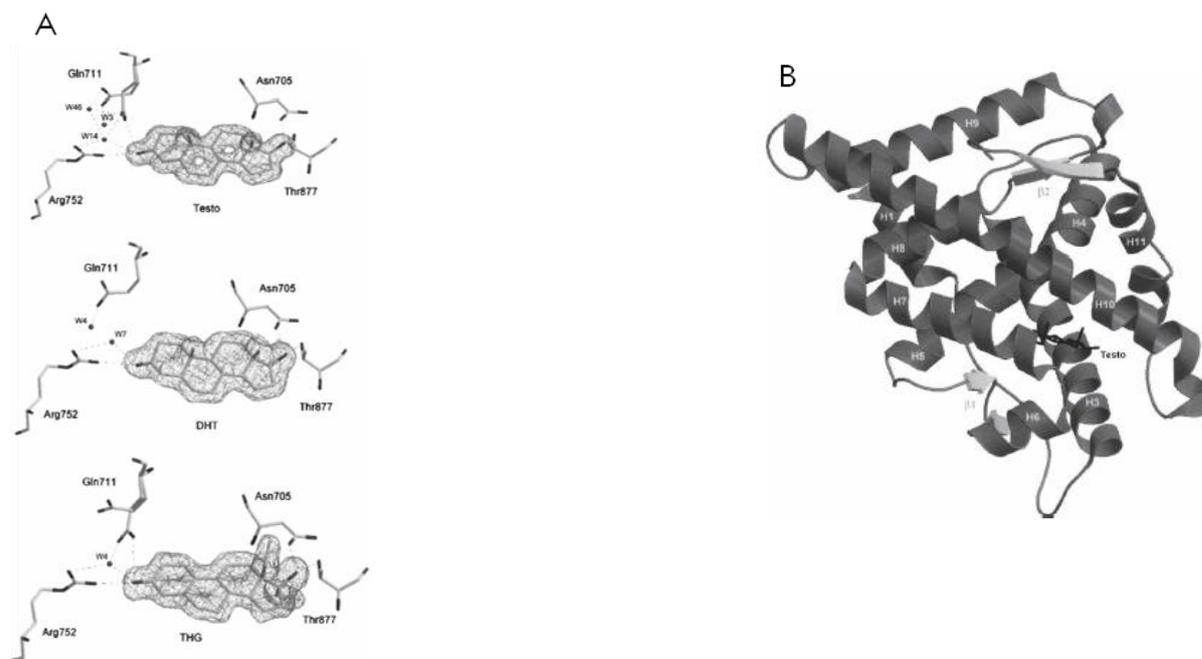
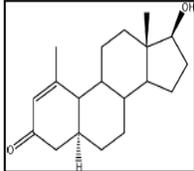
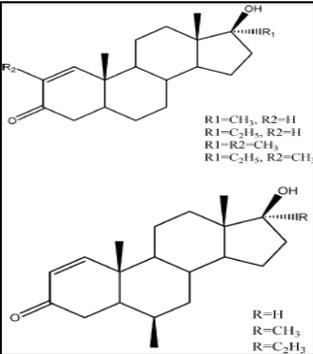
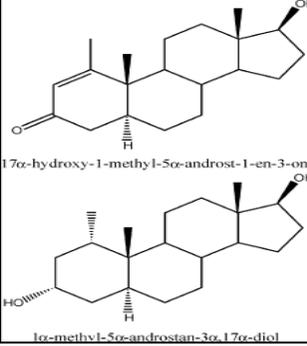
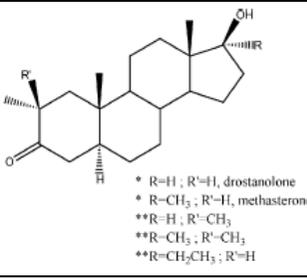
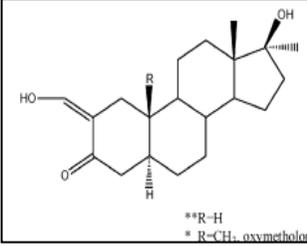
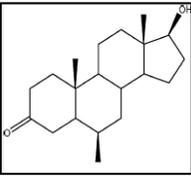
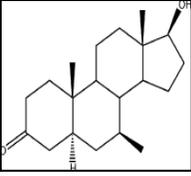
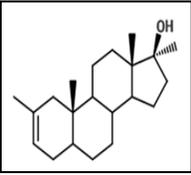
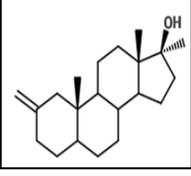
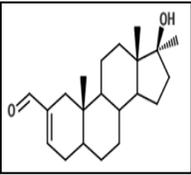


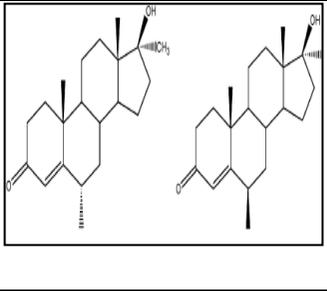
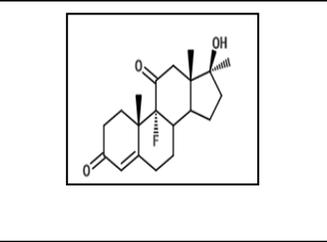
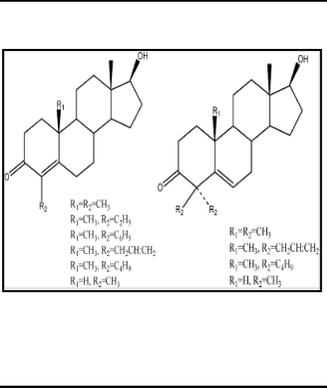
Figura 1- (A) Ligandos (Testosterona, DHT e THG) ligados ao LBD do AR e resíduos de aminoácidos envolvidos na sua ligação. Possíveis ligações de hidrogénio entre os ligandos, as moléculas de água e a região LBD (representadas na figura a tracejado). (B) Vista geral da estrutura das hARLBD no complexo formado com a testosterona¹⁸. Em termos gerais, tem-se constatado nos diferentes estudos cristalográficos que na ligação do esteróide ao LBD estão envolvidos resíduos pertencentes a 4 α hélices (H3, H4, H5, H11) e uma cadeia de configuração β entre a H5 e a H6. Esta ligação consiste, portanto, numa cavidade apolar não específica onde muitos resíduos hidrofóbicos dos aminoácidos interagem com os esteróides por forças do tipo Van der Waals. O local de ligação é completo ainda com alguns resíduos polares que conseguem acoplar o esteróide através de ligações de hidrogénio¹⁸, nomeadamente entre grupo 3-ceto do anel A, em que o átomo de oxigénio apresenta um par de eletrões desemparelhado podendo atuar como aceitador de ligações de H, e os resíduos de Gln711 e de Arg752, direta ou indiretamente. Da mesma forma, verifica-se a formação de pontes de H entre anel C e a cadeia lateral do Asn705 e entre o átomo de hidrogénio do 17 β -OH (este grupo apresenta carga parcial positiva, o que permite a interação, conservada, com átomos eletronegativos de aminoácidos adjacentes) e as cadeias laterais do Asn705 e da Thr877^{18,20}. A Gln711 parece não ser um resíduo essencial para a formação de ligações H entre o núcleo esteróide e o AR. No entanto, os resíduos Arg752, Asn705 e Thr877 parecem ser da maior importância para a ligação do androgénio a este recetor. No entanto, no caso da THG (**20**, Anexo 2) e nos esteróides do mesmo tipo, a presença de 3 duplas ligações torna o esteróide mais planar e altera a orientação do 17 β -OH e o ângulo entre os átomos a estabelecer a ligação (o oxigénio do grupo carbonilo do Asn705 e o grupo OH do esteróide), aumentando a força de ligação da THG ao AR¹⁸. Assim, as cadeias laterais hidrofóbicas do domínio LBD podem adotar facilmente diferentes conformações permitindo uma melhor inclusão do EAA no *core* hidrofóbico da proteína do AR, bem como, devido à presença de aminoácidos polares, estabelecer pontes de hidrogénio com ambas as extremidades do núcleo esteróide de todos os androgénios potentes, o que explica a capacidade deste recetor se ligar a esteróides com estruturas tão diferentes^{18,20}.

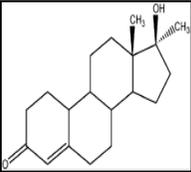
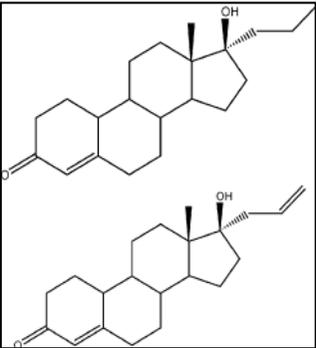
Anexo 4 - Relações Estrutura-Atividade dos EAAs, os casos particulares relatados em literatura²⁰

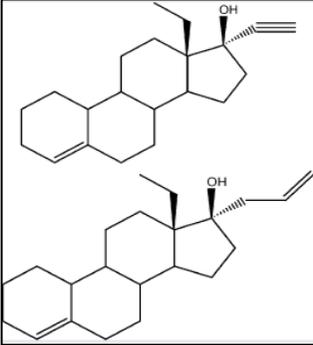
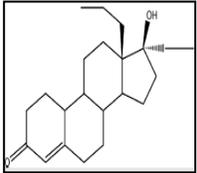
EAA	Tipo de substituição	Modificação introduzida no AAS	Efeito na atividade anabólica e/ou androgénica	Estrutura da(s) molécula(s) modificada(s)	Observações
Acetato de metenolona (2, anexo 2)	Substituições em C-1 e em esteróides do tipo $\Delta 1$	Remoção do metilo em C-19	Perda total da atividade anabólica		A metenolona combina a dupla ligação em $\Delta 1$ e a metilação em C-1, substituições que contribuem para a sua atividade anabólica.
1-Testosterona (10, anexo 2)		Adição de grupos metilo em C-2 e C-6	A metilação em C-2 tem pouca influência quer na atividade anabólica quer na atividade androgénica. Perda pouco significativa da atividade com os análogos metilados em C-6		Anabolizante com elevada seletividade para o AR.

<p>Esteróides do tipo 5α</p>		<p>Adição de um α-CH₃ e de um β-CH₃</p>	<p>Decréscimo da atividade androgénica ao nível da próstata e das vesículas seminais e, possivelmente, um aumento da atividade anabólica</p>	 <p>17α-hydroxy-1-methyl-5α-androsterone 1α-methyl-5α-androstan-3α,17α-diol</p>	<p>---</p>
<p>Drostanolona (II, anexo 2)</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Substituições em C-2</p>	<p>Grupos metil e 2,2-dimetil em C-2</p>	<p>* - Aumento da atividade anabólica ** - Não foram referidos, ainda, dados acerca das suas atividades</p>	 <p>* R=H ; R'=H, drostanolone * R=CH₃ ; R'=H, methasterone **R=H ; R'=CH₃ **R=CH₃ ; R'=CH₃ **R=CH₂CH₃ ; R'=H</p>	<p>Apresenta elevada atividade anabólica; a metasterona apresenta uma maior atividade anabólica que a testosterona e a DHT uma vez que não sofre aromatização <i>in vivo</i>.</p>
<p>5α-DHT</p>		<p>Grupo hidroximetileno em C-2 com modificações em C-19</p>	<p>Aumento da atividade anabólica</p>	 <p>**R=H * R=CH₃, oxymetholone</p>	<p>A oximetolona é um potente agente anabólico, ativo por via oral e com uma atividade androgénica mínima.</p>

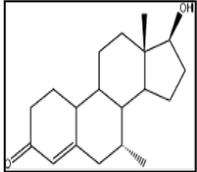
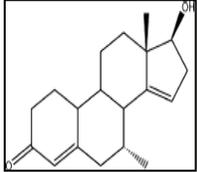
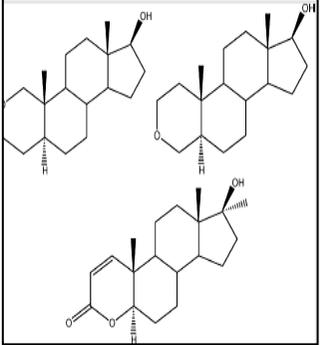
Substituições no anel B da 5α-DHT	Adição de um 6 β -CH ₃		---	
	Adição de um grupo 7 β -metilo	Apresenta menor atividade androgénica que a 5 α -DHT	 <p>Pensa-se que este substituinte está relacionado com atividade anti tumoral de alguns esteróides (e.g. 7β-metil-metiltestosterona no tratamento do cancro da mama)</p>	
Substituições em C-2 em esteróides do tipo Δ^2 e em esteróides do tipo 3-desoxi	Introdução de um grupo CH ₃ em C-2		<p>O madol é um agonista potente do AR e apresenta elevada seletividade para este recetor. A conversão do madol para o seu derivado 19-nor reduz quer a atividade anabolizante quer a atividade androgénica.</p>	
	Substituição com um grupo metileno	Elevada atividade anabólica e fraca atividade androgénica		
	Substituição com um grupo CHO			
Desoximetiltestosterona (madol, 12, anexo 2)				

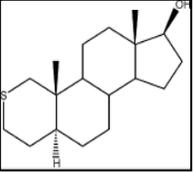
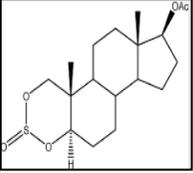
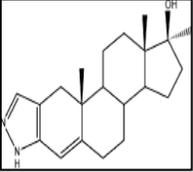
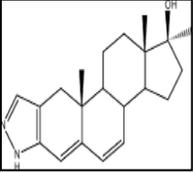
<p>Metiltestosterona (8, anexo 2)</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Substituições em C-4</p>	<p>Hidroxilação em C-4</p>	<p>Aumento da atividade anabólica relativamente à androgénica</p>	<p>Oximesterona (13, anexo 2)</p>	<p>A oximesterona foi sintetizada em 1961 e parece ser 3,3 vezes tão ativa como a metiltestosterona, apresentando um índice de atividade anabólica/androgénica de 6,9.</p>
		<p>Adição de um 6α-CH₃ e de um 6β-CH₃</p>	<p>Menor atividade anabólica e menor atividade androgénica</p>		<p>---</p>
<p>Fluoximesterona (14, anexo 2)</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Substituições em esteróides com dupla ligação em C-4</p>	<p>Oxidação do 11-OH</p>	<p>Não se verificaram diferenças na atividade</p>		<p>A presença do átomo na posição C-9α aumenta quer a atividade anabólica quer a atividade androgénica.</p>
<p>Testosterona (Fig. 1, anexo 2)</p>		<p>Substituições do tipo 4-álquil e os seus derivados 19-nor; Derivados 4,4-dialquil</p>	<p>A 4-metiltestosterona, mas não seu derivado 19-nor, apresentou baixa (mas satisfatória) atividade anabólica e androgénica. Os derivados 4,4-dialquil mostraram ser inativos</p>		<p>A 4-metiltestosterona apresenta 30% da atividade anabólica da testosterona e 10 % da sua atividade androgénica.</p>

	Adição de um 6 α -CH ₃ e de um 6 β -CH ₃	Menos atividade androgénica e anabólica que a testosterona	---	Como Fragkaki et al. (2009) refere, estes resultados diferem dos obtidos por Ringold et al. (1959), que chegou à conclusão que a 6 α -metiltestosterona apresenta uma atividade anabólica 4 vezes superior à da testosterona.
	Adição do 6 α -F	Este esteróide não sofre aromatização. Possível efeito positivo na atividade androgénica	6 α -fluorotestosterona (21, anexo 2)	A 6 α -fluorotestosterona interfere com a aromatização, inibindo a formação do estrogénio (ou devido ao aumento do volume da molécula ou devido ao aumento da eletronegatividade associada à presença do F). Tal permite, indiretamente, potenciar as suas propriedades androgénicas.
	Adição de um grupo 17 α -CH ₃	Boa atividade androgénica e anabólica, no entanto apresenta elevada atividade progestativa		
Noretandrolona (15, anexo 2)	Substituição do grupo 17 α -etilo por grupos propilo e alilo	Decréscimo da atividade miotrófica		Substituintes de pequeno volume na posição 17 α favorecem a ligação ao AR.

<p>Etilestrenol (7, anexo 2)</p>	<p>Substituição do grupo 17α-etilo por grupos etinilo e alilo</p>	<p>Este tipo de esteróides apresentam alta atividade progestativa e são usados na prática clínica</p>		<p>O rácio entre a atividade miotrófica e a atividade androgénica do etilestrenol é 20.</p>
<p>Norboletona (16, anexo 2)</p>	<p>Substituição do grupo 13β-etilo por um grupo propilo</p>	<p>Sem atividade androgénica e sem atividade anabólica</p>		<p>A norboletona é um esteróide anabolizante com baixa androgenicidade, apresentando uma marcada separação de atividades.</p>
<p>Bolasterona (17, anexo 2)</p>	<p>Remoção do 19-metilo</p>	<p>18 vezes a atividade androgénica da metiltestosterona e 41 vezes a sua atividade anabólica</p>	<p>Mibolona (9, anexo 2)</p>	<p>A bolasterona tem a capacidade de, <i>in vivo</i>, aumentar a síntese proteica, de aumentar o consumo de aminoácidos e de aumentar o catabolismo, sendo ativa por via oral.</p>

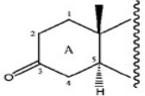
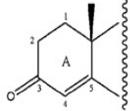
Substituições em C-7

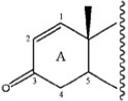
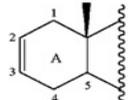
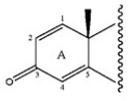
<p>Nandrolona (3, anexo 2)</p>		<p>Diminuição do efeito androgénico e aumento da atividade anabólica</p>	<p>MENT (18, anexo 2)</p>	<p>O aumento da atividade anabólica deve-se ao fato da MENT não sofrer uma extensa 5α-redução. Isto porque, provavelmente, o 7α-CH₃ dificulta a ação da 5α-redutase, havendo uma diminuição da potência androgénica. Verificou-se que a MENT após sofrer redução tem uma ligeira atividade estimulante sobre a próstata e sobre o músculo, estando estes dados de acordo com a sua conhecida baixa afinidade para o AR.</p>
<p>17α-metil-19-nortestosterona (19, anexo 2)</p>	<p>Metilação em 7α</p>	<p>Aumento da atividade androgénica</p>		<p>O grupo metilo em 17α permite uma suficiente proteção do esteróide bem como a entrega do esteróide 19-nor ativo no órgão alvo. O efeito sinérgico das 3 modificações (19-nor, 7α-metil e 17α metil) é indicativa de elevada proteção deste tipo de esteróides. A presença de um grupo 11β-CH₃ neste tipo de esteróides também mostrou aumentar a atividade androgénica.</p>
<p>Testosterona (Fig. 1, anexo 2)</p>	<p>7α-metilação e dupla ligação C14-C15</p>	<p>Ambas as modificações apresentam um efeito sinérgico,</p>		<p>O composto formado 100 é vezes mais ativo que a Testosterona nos ensaios realizados em ratinhos.</p>
<p>Esteróides do tipo 5α-androstano</p>	<p>Outras modificações no anel A Substituição dos grupos CH₂ no C-2, C-3 e no C-4 por átomos de O</p>	<p>Decréscimo gradual da atividade androgénica</p>		<p>Comparando os esteróides 2-oxa, 3-oxa e 4-oxa-5α-androstano-17β-ol, o esteróide onde foi introduzido o oxigênio em C-2 é o mais ativo. A substituição em C-3 leva um composto muito menos ativo, enquanto a substituição em C-4 produz um esteróide sem atividade.</p>

	<p>Substituição do C-2 por um átomo de enxofre</p>	<p>Atividade semelhante ao deriva 2-oxa referido acima</p>		<p>Apresenta 1/5 da atividade androgénica da testosterona e atividade miotrófica tão alta como a da testosterona.</p>
	<p>3 heteroátomos no anel A</p>	<p>Entre 50 a 100 % do efeito androgénico-miotrófico da testosterona</p>		<p>As características eletroquímicas deste tipo de esteróides são extremamente diferentes das observadas com a testosterona e com a DHT. Dado os resultados obtidos por Zanati e Wolff (1971), pode-se concluir que não são as características eletrónicas ou hidrofóbicas dos átomos do anel A que contribuem como fatores para a atividade biológica dos EAAs, mas antes as suas propriedades estereoquímicas.</p>
<p>Stanozolol (4, anexo 2)</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Modificações em esteróides com anéis heterocíclicos</p>	<p>Adição de uma dupla ligação em C-4</p>		<p>Tem atividade miotrófica, baixa atividade androgénica e tem atividade estrogénica.</p> <p>Não promove a retenção do azoto proteico.</p>
		<p>Adição de uma dupla em C-4 em C-6</p>	<p>Apenas apresenta atividade estrogénica.</p>	

Anexo 5 - Metabolismo dos Esteróides Anabolizantes^{12,23}

Metabolismo de fase I dos EAAs	
Modificações no anel A	<p>5α/5β redução</p> <p>A configuração assimétrica do C-5 leva a que a redução que ocorre nesta posição produza dois isómeros, um 5α e um 5β; a extensão destas duas reações depende da estrutura do EAA (e.g. estruturas com Δ^1 e Δ^4, como a metandienona e a boldenona, não produzem os isómeros 5α quando metabolizadas).</p>
	<p>redução em 3α e em 3β</p> <p>Após a redução irreversível da dupla Δ^4, o grupo 3-ceto no isómero 5α é reduzido rapidamente ou pela 3α- ou pela 3β-hidroxiesteróides desidrogenase; a redução deste grupo em esteróides do tipo 5β dá essencialmente origem a estruturas 3α-OH. A formação dos isómeros 3β acontece para a nandrolona, drostanolona, mesterolona e clostebol.</p>
	<p>1,2-desidrogenação de esteróides do tipo 3-ceto-4-eno</p> <p>Este tipo de reação ocorre essencialmente no caso da boldenona e da fluoximesterona, isto porque não é uma reação que ocorra em esteróides que sofram um metabolismo rápido do anel A; no caso da fluoximesterona, a formação do metabolito 3-ceto-androsta-1,4-dieno é possível porque a extensão do metabolismo no anel A é muito baixa e uma grande quantidade de 6β-hidroxifluoximesterona com estrutura inalterada se encontra presente no organismo.</p>
Modificações no anel B	<p>6β-hidroxilação</p> <p>Este tipo de reação metabólica no anel B é mais pronunciada para os esteróides 17β-hidroxi-17α-metil onde a redução do anel A é dificultada pela presença da dupla C1-C2 na metandienona, e o átomo de flúor em C-9 na fluoximesterona.</p>
	<p>6,7-desidrogenação</p> <p>Esta reação metabólica apenas é observada no metabolismo da metandienona.</p>
Modificações no anel C	<p>12-hidroxilação</p> <p>Este tipo modificação foi, como refere Schänzer (2009), proposta pela primeira vez por Dürbeck <i>et al.</i> para o metabolismo da 4-cloro-1,2-desidro-17α-metiltestosterona.</p>
Modificações no anel D	<p>oxidação do 17β-OH</p> <p>A via metabólica que se encontra melhor estudada para o 17β hidroxiesteróides é a sua oxidação pela 17β-hidroxiesteróide desidrogenase para se formarem esteróides do tipo 17-ceto; os metabolitos 17-ceto são os principais metabolitos excretados a partir da testosterona e dos outros EAAs (e.g. boldenona, clostebol, drostanolona, mesterolona, nandrolona, stenbolona e nor-clostebol).</p>
	<p>17β-hidroxilação</p> <p>O esteróide produzido pela reação enzimática anterior, pode ser convertido novamente num grupo 17β-OH pela enzima 17β-hidroxiesteróide desidrogenase.</p>
	<p>16α- e 16β-hidroxilação</p> <p>É possível observar a hidroxilação estereoespecífica em C-16, no entanto, a extensão de formação de ambos os isómeros difere dependendo do tipo de EAA (e.g. stanozolol).</p>
Metabolismo de fase 2 dos EAAs	
Modificações no anel A	Modificações no anel B
<p>No anel A, após a redução do grupo cetónico em C-3, o grupo 3α-OH é conjugado com ácido glucorónico e o grupo 3β-OH sofre sulfoconjugação. Os 3α-O-β-glucoronidos são os principais metabolitos dos EAAs, no entanto alguns androgénios são excretados como sulfatos.</p>	<p>No anel D a glucuronidação pode ocorrer no 17β-OH secundário (e.g. mesterolona, drostanolona, clostebol) ou no 17β-OH terciário dos 17β-OH-17α-metil-esteróides; a sulfoconjugação verifica-se no 17β-OH secundário (e.g. testosterona) e no 17β-OH terciário, que decompõe-se na urina no 17-epímero (e.g. fluoximesterona)</p>

Tipo de esteróide	Estrutura	Exemplos	Reações metabólicas envolvidas
Esteróides com grupo 3-ceto e 5 α -H		Mesterolona Drostanolona Metasterona Metenolona Oxandrolona Oximetolona	<ul style="list-style-type: none"> - Hidroxilação do grupo 3-ceto com formação dos isômeros 3α- e 3β-OH. Esta reação não ocorre nos esteróides com lactona (e.g. oxandrolona) nem em esteróides com estruturas semelhantes à oxandrolona. - Redução do grupo 17-ceto aos correspondentes isômeros hidroxilo. - Nos esteróides com 17β-OH pode ocorrer metilação ou a alquilação da posição 17α, bem como a 17-epimerização. - Oxidação ou epimerização do 17β-OH. - Hidroxilação em C-18 para os esteróides com grupos metilo em C1 e/ou C2 (e.g. mesterolona). - Hidroxilação na posição 6 (produção de isômeros α e β). - Hidroxilação em C-16.
Esteróides com Δ^4 e com grupo 3-ceto		Clostebol Nor-clostebol 4-hidroxi-testosterona Oxabolona Metiltestosterona Fluoximesterona Oximesterona Bolasterona Mibolerona	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da dupla C4-C5 com formação dos isômeros 5α e 5β (e.g. metiltestosterona, clostebol, 4-hidroxi-testosterona, fluoximesterona). - No C-17 ocorrem reações semelhantes às descritas anteriormente. Contudo, para os esteróides deste tipo verificam-se algumas hidroxilações dos grupos do tipo 17α-R, sendo R outro grupo para além do grupo metilo (e.g. etilestrenol, noretandrolona). - Redução do grupo 3-ceto levando à formação do isômero 3α-OH, principalmente após a formação do esteróide 5β-H resultante da reação metabólica apontada acima. O 3β-OH também é proposto como derivado do metabolismo, no entanto geralmente não ocorre a sua formação. A fluoximesterona apresenta os 2 isômeros devido à presença de um substituinte em C-4. - Hidroxilação em C-6. - Hidroxilação em C-16, sobretudo em esteróides do tipo 19-nor com CH₃ em C-7 (e.g. mibolerona). - Oxidação dos grupos hidroxilos presentes em diferentes locais do núcleo perihidrociclopentanofenantreno (e.g. C-4 na 4-hidroxi-testosterona e C-11 na fluoximesterona). - Redução das duplas ligações presentes noutros anéis para além do anel A (e.g. Δ^6).

Esteróides com dupla Δ^1		<p>I-Testosterona</p> <p>Metenolona</p> <p>Stenbolona</p> <p>Metil-I-testosterona</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da dupla Δ^1. - Reduções em C-17, como referido anteriormente. - Nos esteróides com um grupo CH_3 em C-1 em combinação com a dupla ligação na posição 1, ocorre um rearranjo e a formação de grupo metileno em C-1 (e.g. metenolona). - Redução do grupo 3-ceto com formação em maior quantidade do isómero $3\alpha\text{-OH}$ (e.g. I-testosterona, stenbolona, metil-I-testosterona, metenolona).
Esteróides sem grupo cetónico em C-3		<p>Madol</p> <p>Metiltestosterona</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hidroxilações em C-2, C-3, C-6, C-16. - Alterações referidas previamente para o C-17. - Redução da dupla C2-C3, caso exista. - Oxidação do grupo 3-hidroxi ao grupo cetónico, principalmente depois de ocorrer a hidroxilação na posição 3.
Esteróides com Δ^1 e Δ^4		<p>Boldenona</p> <p>Metadienona</p> <p>Desidrometiltestosterona (Turbinol)</p> <p>Formebolona</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Redução da Δ^4 com formação do isómero $5\beta\text{-H}$. A presença simultânea da dupla C1-C2 na boldenona e metandienona inibe a formação do isómero α. - Reações em C-17 já abordadas. - Redução do grupo 3-ceto com formação do isómero $3\alpha\text{-OH}$, sobretudo após a formação do isómero $5\beta\text{-H}$. - Redução da Δ^1 principalmente após a formação dos metabolitos $5\beta\text{-H}/3\alpha\text{-OH}$ (e.g. metandienona e boldenona). - Hidroxilação em C-6, sendo a conformação β mais pronunciada para os esteróides com grupos $17\alpha\text{-metilo}$ e $17\beta\text{-OH}$, como na metandienona e no turbinol, onde a redução do anel A está bloqueada pela presença da dupla ligação em C-1. - Hidroxilação em C-16. - Redução de outras duplas ligações para além das presentes no anel A (e.g. C6-C7). - No caso da formebolona o aldeído em C-2 é reduzido ao metabolito correspondente, 2-hidroximetil. A oxidação do grupo aldeído a um β-cetoácido, a redução da Δ^1 e depois a sua descarboxilação leva à formação de um dos seus metabolitos- $11\alpha\text{-hidroximetiltestosterona}$.
Esteróides com anéis heterocíclicos	---	<p>Prostanazolol</p> <p>Danazol</p> <p>Stanozolol</p> <p>Furazabol</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Modificações no anel pirazole, nomeadamente hidroxilações em diferentes posições dos anéis A, B e D (e.g. prostanazolol, stanozolol). - Em esteróides com anel furazano as hidroxilações são limitadas sendo verificadas essencialmente ao nível do C-16 (e.g. furazabol). - Nos esteróides com anel isoxazole um dos mecanismos propostos é a fissão do anel A com formação de uma dupla em C-1 e de um grupo cetónico em C-3, com posteriores reduções e hidroxilações em C-6 e em C-16 (e.g. danazol).
Esteróides com duplas ligações conjugadas	---	<p>Gestrinona</p> <p>THG</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Não seguem muitas vias de biotransformação, apenas sofrem hidroxilações em C-2, C-6, C-16 e em C-18.

Anexo 6 - Esteróides Androgénicos-Anabolizantes autorizados e comercializados em Portugal^{37,82}

EAA	Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Indicação farmacoterapêutica
Testosterona	Andriol-T [®]	Cápsulas moles	Terapêutica Hormonal de Substituição com testosterona em hipogonadismo masculino
	Androgel [®]	Gel	
	Tostran [®]		
	Testogel [®]		
	Testim [®]		
	Nebido [®]	Solução injetável	
Sustenon [®]			
Nandrolona	Deca-Durabolin [®]	Solução injetável	Indicado no tratamento de segunda linha da osteoporose e como adjuvante de terapêuticas específicas e medidas dietéticas em situações patológicas graves caracterizadas por um balanço negativo de azoto (e.g. caquexia associada ao HIV, DPOC e quimioterapia). Também indicado no tratamento de algumas anemias aplásticas e para reduzir os incómodos da obstrução biliar crónica ⁸³ .
Mesterolona	Proviron [®]	Comprimidos	Indicado no declínio da atividade física, da agilidade mental na meia-idade e idade avançada. Perturbações associadas a deficiência androgénica (e.g. rápida fadigabilidade, diminuição da capacidade de memória e concentração, problemas da libido e da potência sexual, irritabilidade), no hipogonadismo masculino e na infertilidade ⁸⁴ .

Anexo 7 - A epidemiologia mundial e em Portugal do abuso de EAAs^{48,51,53}

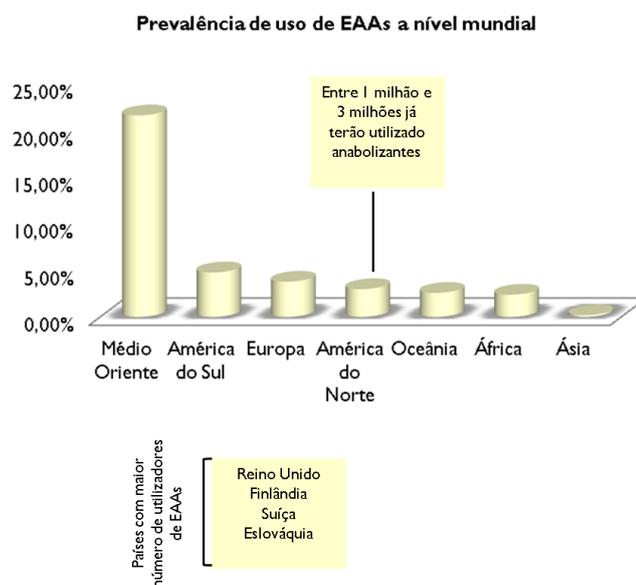


Figura 1- Segundo Sagoe *et al.* (2014), a região com maior prevalência de uso dos EAAs é o médio oriente (21,7 %), seguido da América do Sul (4,8 %), da Europa (3,8 %), da América do Norte (3,0 %), da Oceânia (2,6 %), da África (2,4 %) e, finalmente, da Ásia (0,2 %). Nestes países registaram-se maiores prevalências nos *bodybuilders* e nos *weightlifters*, sendo que no Reino Unido e na Austrália estas foram superiores nos utilizadores de outras drogas injetáveis⁴⁸. No continente europeu destaca-se o Reino Unido, a Finlândia, a Suíça e a Eslováquia como os países com maior número de utilizadores de androgénios-anabolizantes. Nos países asiáticos existem poucas evidências do uso ilícito de EAAs, possivelmente devido à falta de ênfase ao culto do corpo, como acontece nos países ocidentais³. Nos EUA estima-se que entre 1 milhão e 3 milhões de pessoas já terão utilizado anabolizantes. Na Suécia prevê-se uma utilização entre os 50 000 e os 100 000 indivíduos, numa população de 9 milhões de pessoas¹⁷.

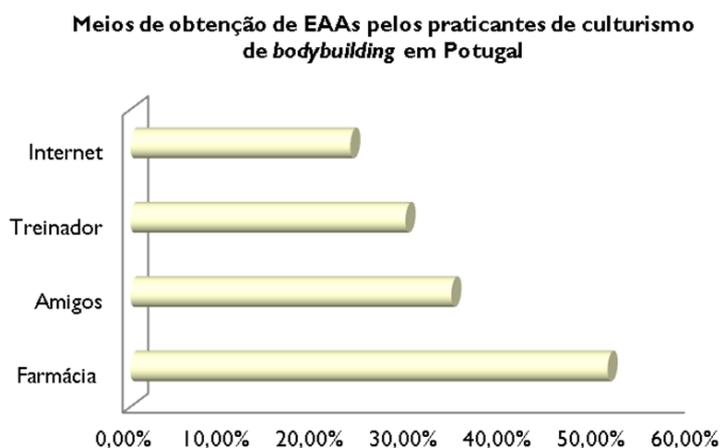


Figura 2- O estudo realizado em Portugal revelou que o principal meio de compra, surpreendentemente, é a farmácia (51 %), sendo estes produtos são obtidos sem receita médica), ou através de amigos (34,3 %). Destacou também a aquisição através do treinador (29,4 %) ou pela internet (23,5 %)⁵¹.

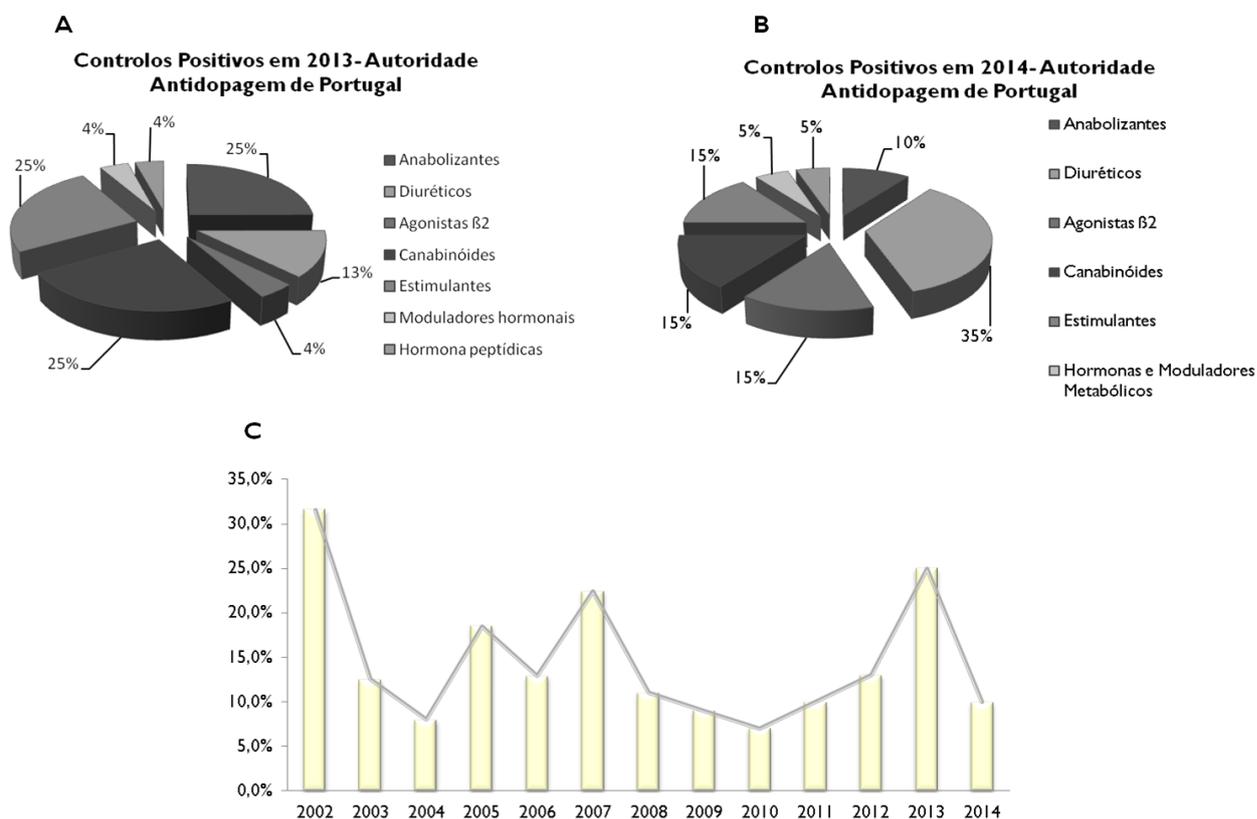


Figura 3- (A) Percentagem de controlos positivos, para as diferentes substâncias sujeitas a controlo, nos controlos antidopagem realizados em 2013 pela Autoridade Antidopagem de Portugal. (adaptado).

(B) Percentagem de controlos positivos, para as diferentes substâncias sujeitas a controlo, nos controlos antidopagem realizados em 2014 pela Autoridade Antidopagem de Portugal. (adaptado).

(C) Evolução da percentagem de controlos positivos para Esteróides Androgénicos-Anabolizantes desde 2002 até 2014, em Portugal⁵³. Quando analisamos a evolução das percentagens de controlos positivos para EAAs entre 2002 e 2014 em Portugal, verificamos que desde então a percentagem de positivos nunca foi tão elevada (31,6 %) como nesse ano. Contudo, foram registados valores elevados em 2007 (22,4 %) e em 2013 (25 %), o que poderá indicar que abuso deste tipo de esteróides ainda é uma realidade recente no nosso país e que está longe de ser ultrapassada.

Anexo 8 - Os principais efeitos secundários associados ao uso ilícito dos EAAs

Tipo	Principais alterações verificadas	Referência	Principais consequências
Cardiovasculares*	Aumento atividade da lipase hepática (HTGL)	2,9	DCV, hipertensão ¹⁷
	Redução do níveis de HDL entre 30-50 %	2,3,8,9	↑ risco de aterosclerose ^{3,9,55}
	Aumento dos níveis de LDL superior a 20 %**		↑ risco de AVC ⁸
	Redução dos níveis de apoproteína A	17	↑ risco de doença coronária ³
	Inibição da capacidade do NO em relaxar o músculo liso nas artérias coronárias	9,67	Vasoespasmos ⁶⁷ Isquémia ⁶⁷ Em situações extremas, morte súbita dos atletas e dos praticantes de fisiculturismo ⁹
	HVE em praticantes de musculação***	8,9,66,67,68,69	Fibrose do miocárdio Mitocitólise ^{8,9,68}
	Estimulação do SNS	8,9	Arritmias ventriculares****
	Produção aumentada de tromboxano A2 Aumento dos níveis de fibrinogénio e plasmina	9,69	Anomalias de coagulação Formação de trombos ^{9,68,69}
	Aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio e de fibrose perivascular	8,9,17,22	Morte ⁶⁹
	Anomalias na repolarização ventricular	8	---
Disfunções na sístole e diástole	3,8	---	
Hepáticos*****	Aumento dos níveis de AST, ALT e CK	2,17,22,66,68	---
	Aumento do risco de desenvolvimento de tumores hepáticos, adenomas hepatocelulares, neoplasmas hepáticos, peliose hepática, colestase e icterícia	2,8,9,22,66,68	---
Sistema reprodutor	Hiperplasia benigna da próstata Carcinoma da próstata	8,36,66	---
	Ginecomastia Diminuição da quantidade de espermatozoides Atrofia testicular Impotência Infertilidade transitória Alterações da libido	9,36,66	---
	Azoospermia reversível e oligospermia Hipogonadismo induzido por EAAs*****	---	---
	Disfunção erétil	36	---
	Alterações morfológicas dos espermatozoides e redução da sua mobilidade	9	---
	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise	9,36	↓ dos níveis de LH, FSH e TEST
	Na mulher, a voz torna-se mais grossa, verifica-se hipertrofia do clitóris, hirsutismo, alopecia, dismenorria e amenorria	36,66	Contraindicação dos EAAs na gravidez devido aos efeitos secundários para o feto, nomeadamente do sexo feminino.
	Infertilidade em mulheres que fazem exercício físico intenso	36	---
Cutâneos	Acne	8,9,22,36,66	---
	Pele oleosa Seborreia Rosácea Estrias	8,22	---
	Intolerância à glucose Resistência à insulina Hiperinsulinismo	9,22	---
	Redução dos níveis da tiróide	22	---
Músculo-esqueléticos*****	Alterações irreversíveis do colagénio Decréscimo da síntese de colagénio Crescimento muscular inapropriado com inadaptação dos tendões	8,66	Aumento do risco de lesões musculotendinosas nos tendões e ligamentos Tendinopatias Ruturas de ligamentos ^{8,9,3,66,68}
	Mialgias e Rabdomiólise	9	---
	Maior velocidade de desenvolvimento ósseo	66	Problemas na formação da

	em adolescentes		linha epifisária a partir da placa de crescimento.
Renais	Aumento dos níveis de creatinina sérica, da BUN e da retenção de ácido úrico Insuficiência renal devido à rabdomiólise verificada em fisioculturistas	22	---
Psiquiátricos e neurológicos*****	Défices de memória retrospectiva e prospectiva Problemas na memória visual Dificuldades de concentração	85	---
	Alterações humorais Situações de mania e hipomania Depressão <i>major</i> após suspensão do consumo Sintomas psicóticos Aumento da frequência dos comportamentos agressivos e violentos Delírio Hiperatividade Aumento da irritabilidade	3,8,9,66,68	---
	Alterações nos níveis de dopamina e norepinefrina no hipotálamo Alterações níveis de serotonina, vasopressina, GABA e glutamato	86	Alterações na neuroplasticidade neuronal Alterações na neurotransmissão Agressividade Irritabilidade e impulsividade Alterações da trajetória normal de desenvolvimento cognitivo e cerebral
Visuais	Dificuldades visuais	49	---

*- É a nível cardiovascular que se manifestam os principais efeitos secundários dos EAAs, contudo os mecanismos responsáveis pelo aparecimento destes ainda permanecem pouco claros. Os efeitos cardiovasculares podem ser diretos sobre os ARs presentes nos miócitos^{8,67} ou indiretos através da alteração da ficha lipídica e da cascata da coagulação⁸, exercendo, ainda, efeitos nas células do endotélio⁶⁷. *- As alterações na ficha lipídica podem ser reversíveis após alguns meses da cessação^{2,69} e são mais comuns com a toma de esteróides 17- α -alquilados⁶⁸. *- A HVE numa primeira fase pode dever-se a uma adaptação ao aumento do peso corporal associado ao treino com EAAs^{66,67}, no entanto esta também pode ser secundária a situações de hipertensão devido a efeitos diretos no miocárdio⁶⁹. *- Podem dever-se ao abuso de diuréticos para mascarar o uso EAAs, uma vez que estes conduzem a situações de hipocaliémia. *- O risco de desenvolvimento de efeitos adversos hepáticos é aumentado com os 17 α -alquilados e para os homens que tenham doença hepática pré-existente⁶⁹ e para aqueles que recorrem a outras drogas ilícitas ou a medicamentos². É difícil saber se as alterações nos valores enzimáticos se devem ao uso de EAAs ou ao exercício físico intenso e consequentes problemas a nível muscular (e.g. rabdomiólise)^{2,8,22,66,68}. *- Principalmente naqueles que abusam de EAAs sujeitos a aromatização. São necessários cerca de 24 meses para a recuperação a 100 % do hipogonadismo induzido por anabolizantes, sendo este período mais influenciado pelas características individuais do que propriamente pelo regime de abuso³⁶. *- Os efeitos a nível muscular podem dever-se também a uma causa mecânica associada ao exercício físico intenso⁶⁶. *- Os indivíduos mais vulneráveis ao stress e a pressões sociais para determinados objetivos são parecem ser aqueles em maior risco a estas consequências dos EAAs⁸⁷.

Anexo 9 - As metodologias para o controlo de EAAs em suplementos alimentares e o controlo antidopagem

Métodos de deteção*	Esteróides detetados	Observações	Referência
Imunoensaios	Deteção de EAAs com estruturas bastante diferentes da TEST e dos seus metabolitos, nomeadamente os derivados 17 α -alquilados	Introduzido nos Jogos Olímpicos de Montreal em 1976. EAAs com estruturas químicas semelhantes aos EAAs endógenos (e.g. boldenona) não podiam ser detetados por este método.	60,65,88
GC-MS	Esteróides exógenos	O tempo em que são realizadas as análises é crucial, dado o rápido metabolismo de alguns EAAs, isto porque o método é influenciado não só pela eluição de EAAs mas também por outros compostos endógenos presentes na matriz.	9,65,74
LC-MS-MS	Permite a quantificação de EAAs endógenos e exógenos	Recorre-se a esta técnica após dupla SFE, sem a necessidade de fases de hidrólise ou de derivatização de amostras.	9
IRMS	TEST DHT DHEA Deteção indireta de E	Este método baseia no facto de a TEST exógena conter menos ¹³ C que a TEST endógena. As diferenças em termos de ¹³ C são medidas através deste método, sendo possível distinguir os dois tipos de TEST, ou até mesmo descobrir esteróides de estrutura desconhecida.	9,22,60,65
HRMS	Deteção de esteróides endógenos Deteção de pequena doses de esteróides de síntese mesmo quando presentes em <i>cocktails</i> de diferentes moléculas Deteção a longo prazo de diferentes metabolitos presentes em pequenas quantidades	Este método aumentou a sensibilidade das análises antidopagem.	60
Bioensaios in vitro	Deteção de novos EAAs que não são passíveis de ser detetados pelo GC-MS Permitem a deteção de prohormonas (e.g. DHEA) e outros compostos hormonais Ideais para detetar androgénios e pro-androgénios incluídos em SAs Permitem realizar uma medição da potência do androgénio-anabolizante, mas não conseguem prever o tipo de metabolismo associado a cada EAAs	Estes baseiam-se na escolha de uma levedura (e.g. <i>Sacharomyces cerevisiae</i>) ou célula de um mamífero que não expresse o AR. A célula hospedeira é transfetada com dois vetores: (i) um vetor repórter com um promotor que é influenciado por ARE que conjuntamente regula a expressão de uma enzima ou proteína (e.g. fosfatase alcalina em células de hepatócito ou β -galactosidase em leveduras); (ii) um vetor que veicula o gene que expressa o AR. Quando a célula geneticamente modificada é exposta a androgénios, estes ativam o AR que se liga ao ARE levando à expressão da enzima.	7,11,15
Biomarcadores de deteção de EAAs em controlo antidopagem			
Rácio T/E		Concentrações séricas	
Tem um valor fisiológico a rondar a unidade, na maioria da população ⁹ . No entanto, existem variações interpersonais quanto ao seu valor de referência ^{7,17,65,75} . Quando T/E>4 a amostra deve ser submetida a análise por IRMS ⁹ .		Quando a concentração de TEST ou a concentração de E é > a 200 ng/ml ^{11,15,65} , a concentração de androsterona ou etiolanolona é > a 10 000 ng/ml ou a concentração de DHEA é > a 100 ng/ml ^{11,15} , na urina, existe suspeita de <i>doping</i> desportivo devendo as amostras ser analisadas novamente por IRMS.	

*- Os métodos analíticos que normalmente são utilizados, em rotina, para a deteção quantitativa e/ou qualitativa de EAAs são a LC ou GC associada a diferentes métodos de deteção (e.g. espetrometria de massa em tandem)^{9,11}, isto porque cada anabolizante tem uma estrutura química distinta que pode ser comparada com a estruturas presentes no catálogo WADA¹⁵. Em regra, são detetados os LTMs⁷⁵, após clivagem dos glucoronidos ou sobre os derivados gluco e sulfoconjugados⁹.

Anexo 10 - Programas educacionais e preventivos para a redução do abuso de EAAs

Resultados do Programa ATLAS ⁷⁶	
Resultados após a conclusão do estudo	Resultados após 1 ano da conclusão do estudo
Alterações nas intenções comportamentais, com base nos conselhos dos seus orientadores de equipa e coordenadores do programa.	Metade da incidência do uso de novos esteróides anabolizantes e menor intenção para o uso de EAAs no futuro.
Redução das crenças de que os seus treinadores seriam coniventes com o uso de EAAs durante as competições e/ou períodos de preparação.	Diminuição do abuso de álcool, marijuana, anfetaminas e narcóticos.
Diminuição da confiança nas publicidades e técnicas de marketing. No entanto, a redução no consumo de SAs não foi tão imediata.	Redução do recurso a SAs e a alimentos específicos para desportistas.
Diminuição das intenções em recorrer a EAAs, mediadas em parte pelo conhecimento dos efeitos adversos destes fármacos.	Menor tendência para comportamentos de abuso como consumo de álcool e de drogas antes de conduzir.
Redução das razões para aceitar ofertas e recorrer aos EAAs.	Diminuição dos fatores de risco associados aos EAAs.
Melhoria dos comportamentos nutricionais, mediado em parte pelos exemplos e conselhos dos membros da equipa.	
Maior confiança nos colegas de equipa, sendo estes as suas principais fontes de informação sobre drogas/fármacos, nutrição e exercício.	Alterações nas práticas desportivas mediadas pelos colegas de equipa, pelos coordenadores de equipa e por uma maior noção sobre a severidade dos efeitos dos EAAs.
Maior conhecimento dos efeitos dos EAAs, do consumo abusivo de álcool e de marijuana.	
Maior confiança nas suas capacidades físicas.	

ATHENA's Impact on Behavior and Nutrition				
	Control Group		Experimental Group	
	Before Intervention	After Intervention	Before Intervention	After Intervention
Nutrition, Exercise Abilities, and Beliefs*				
Tracking protein intake	2.11	2.03	2.16	2.54
Eating more protein in the last 2 months	3.95	3.92	4.19	5.10
Knowing how to lift weights to improve strength	5.48	5.61	5.15	5.92
Self-rating of skill in strength training	5.48	5.61	5.15	5.92
Believing that nutrition affects sport performance	5.75	5.64	6.06	6.01
Additional Health-Influencing Behaviors				
Rode in a car with an alcohol-consuming driver**	0.44	0.42	0.41	0.26
Knowing how to turn down unhealthy weight-loss behaviors*	5.80	5.77	5.91	6.14
No. of sport injuries so could not train in the last 3 months	0.32	0.36	0.32	0.26
Intentions Toward Future Disordered Eating Behaviors and Drug Use*				
Diet pill use	1.74	1.79	1.87	1.62
Vomiting to lose weight	1.66	1.76	1.62	1.57
Tobacco use	1.56	1.79	1.55	1.58
Creatine (muscle-building supplement) use	1.87	1.77	1.72	1.51

Data are significant differences expressed as the mean.
 *Scored using a seven-item agreement scale ranging from 1 (strongly disagree) to 7 (strongly agree).
 **Scored 0 to 4 for times occurred with 0 indicating none; 1, once; 2, two or three times; 3, four or five times; or 4, six or more times.

Figura 1- Resultados obtidos com o programa educativo ATHENA realizado em 18 escolas secundárias públicas em Oregon e no sudoeste de Washington. Alunas que participaram neste estudo apresentaram maiores intenções em realizar dietas ricas em proteínas, menos distúrbios alimentares e uma diminuição dos comportamentos de risco, em comparação com as alunas a quem apenas foram distribuídos flyers promocionais⁷⁹.