



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Érica de Brito Nunes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Doping: Uso de Esteróides anabólicos-androgénicos*” referentes á unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Mariana Rocha, da Dra. Ana Margarida Videira e do Professor Luís Miguel Santos Loura e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para a apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Érica de Brito Nunes

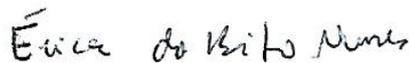
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doping: Uso de Esteróides Anabólicos-Andrógenos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Mariana Rocha, da Dra. Ana Margarida Videira e do Professor Doutor Luís Miguel Santos Loura e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Érica de Brito Nunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015232009, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos Documentos Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Doping: Uso de Esteróides Anabólicos- Andrógenos*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 29 de outubro de 2020.



(Gerson Ismael Barbosa Pinheiro)

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista De Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Owlpharma – Consulting, Lda.....	9
3. Farmacovigilância	10
4. Analise Swot.....	11
4.1. Pontos Fortes	11
4.2. Pontos Fracos.....	13
4.3. Oportunidades	13
4.4. Ameaças.....	14
5. Conclusão.....	15
6. Referências Bibliográficas.....	15

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA

Lista De Abreviaturas	18
1. Introdução.....	19
2. Contextualização Da Farmácia Rainha Santa	19
3. Análise Swot.....	20
3.1. Pontos Fortes	20
3.2. Pontes Fracos.....	24
3.3. Oportunidades	25
3.4. Ameaças.....	25
4. Casos Práticos.....	26
5. Conclusão.....	27
6. Referências Bibliográficas.....	27

PARTE III – MONOGRAFIA "DOPING: USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS-ANDROGÉNICOS"

Lista De Abreviaturas	30
Resumo	31
Abstract	31
1. <i>Doping</i>	32
1.1. História Do <i>Doping</i>	33
1.1.1. Criação Da Ama	33
2. Esteróides	34
2.1. História E Uso No Desporto	34
2.2. Síntese E Propriedades	35
2.3. Mecanismo De Ação	36
2.3.1. Estrutura	37
2.3.2. Diferenças No Mecanismo Dos Eaa	38
2.3.3. Sarm	38
2.4. Uso Terapêutico	39
2.5. Vantagens	39
2.6. Efeitos Adversos	40
3. Desenvolvimento No <i>Doping</i>	41
3.1. Caraterização	41
3.2. Métodos De Camuflagem	42
3.2.1. Agentes Ocultantes	42
3.2.2. Formas Farmacêuticas	43
3.2.3. Esteróides Designer	43
3.3. Suplementos Alimentares	44
3.3.1. <i>Doping</i> Involuntário	44
4. Detecção E Quantificação	45
4.1. Espectrometria De Massa	45
4.1.1. Identificação	46
4.1.2. Limitações	47
4.2. Imunoensaios	47
4.3. Perfil De Esteróides	48
4.3.1. Limitações	48

4.4. Razão $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$	48
4.5. Bioensaios	49
5. Estratégias De Dissuasão.....	49
5.1. Passaporte Biológico Do Atleta.....	49
5.1.1. Passaporte Esteroidal Do Atleta	50
5.2. Mirna.....	50
6. Alternativas Indetetáveis.....	50
6.1. Uso De Esteróides Designer	50
6.2. Janela De Detecção.....	51
Considerações Finais.....	51
7. Referências Bibliográficas.....	52

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

A OWLPHARMA – CONSULTING, LDA.



LISTA DE ABREVIATURAS

Covid-19- Doença Do Coronavírus

FI - Folhetos Informativo

FV - Farmacovigilância

MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Owlpharma - Owlpharma – Consulting, Lda.

PSUR - Relatórios Periódicos de Segurança

RAM - *Reações Adversas a Medicamentos*

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

1. INTRODUÇÃO

O Ato Farmacêutico e o seu conteúdo encontram-se definidos no Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, legislado pelo Decreto-Lei nº 131/2015 e este refere que um Farmacêutico deve compreender as competências necessárias à realização de qualquer atividade inerente à profissão, nomeadamente na farmácia de oficina, farmácia hospitalar, análises clínicas, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares e outras áreas ligadas ao doente, ao medicamento e à saúde pública. ¹ Como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), sempre tive interesse pela área da indústria farmacêutica, quer da vertente tecnológica, quer, mais recentemente, da vertente regulamentar.

A possibilidade de realizar dois estágios curriculares é vantajosa pois permite uma maior diversificação entre os recém-formados e a oportunidade de experimentar outra área de atividade da profissão farmacêutica antes de entrar no mercado do trabalho. Assim, quando da escolha do local de estágio, para além do estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de escolher um segundo estágio em indústria farmacêutica, na área de farmacovigilância (FV).

Esta área é responsável pela monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos existentes no mercado através da recolha e avaliação de informação de revistas publicadas e notificações de reações adversas a medicamentos (RAM), visando melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos. ² Esta informação permite manter os documentos relativos aos medicamentos atualizados e, se necessário, a implementação de medidas de minimização dos riscos e da comunicação destes aos profissionais de saúde, doentes, consumidores e cidadãos em geral.

O presente relatório reporta ao estágio curricular em indústria farmacêutica na Owlpharma – Consulting, Lda., mais concretamente na equipa de FV, realizado entre o dia 6 de janeiro e 31 de março de 2020, sob a orientação da Dra. Mariana Rocha. Neste relatório constam uma apreciação crítica dos 3 meses de aprendizagem, seguido de uma análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats), onde exponho os fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e fatores externos (Oportunidades e Ameaças) que me deparei ao longo do meu trabalho como estagiária. ³

2. OWLPHARMA – CONSULTING, LDA.

A Owlpharma – Consulting, Lda. (Owlpharma), criada no final de 2013, é uma empresa de consultoria portuguesa com sede em Coimbra. Dedicar-se à prestação de serviços científicos e

regulamentares a nível nacional e internacional. Vocaciona os seus esforços para o desenvolvimento de soluções inovadoras e criação de valor para soluções já existentes, com o objetivo de criar e estabelecer relações próximas com os clientes e executar serviços de alta qualidade. ⁴

A sua atividade presta serviços especializados, em articulação com autoridades competentes a nível nacional e internacional, em conformidade com a legislação aplicável, nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Garantia de Qualidade e Assuntos Médicos e Científicos, abrangendo todo o ciclo de vida da saúde e dos medicamentos.

O departamento da FV, onde realizei o meu estágio, é composto por uma equipa de 6 pessoas que com diferentes tarefas que garantem o desempenho de serviços como pesquisa de literatura nacional e internacional, com periodicidade semanal e mensal e recolha e avaliação da informação obtida, realização de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR), manutenção dos sistemas que suportam as suas atividades, gestão de eventos e reações adversas, entre outros.

Toda a atividade da Owlpharma é desenvolvida aliando o conhecimento técnico e científico às diretrizes regulamentares vigentes para cada segmento em que opera, consoante o mercado de destino.

3. FARMACOVIGILÂNCIA

Como mencionei anteriormente, realizei o estágio no departamento de FV. A ideia inicial que tinha do trabalho que se realiza nesta área, graças à Unidade Curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, era bastante diferente.

O trabalho que realizei esteve mais relacionado com a fase final do ciclo de vida do medicamento, tendo-me surpreendido pela positiva, ao apresentar um bom balanço entre tarefas de rotina e tarefas ocasionais.

Dessas tarefas realço:

- Pesquisa nacional e internacional de RAM na literatura, com a periodicidade semanal e mensal;
- Colaboração na realização de PSUR, incluindo a pesquisa internacional associada;
- Atualização da MasterDatabase e Client Specifications;
- Realização de Relatórios da PVSearch;
- Registo de reações e eventos adversos na plataforma BPI Pheda.

Ao longo do estágio, realizei as tarefas que me foram delegadas com todo o profissionalismo possível, recorrendo à equipa da FV sempre que tinha dúvidas, tendo

completa noção das minhas limitações relativamente às minhas capacidades de pôr em prática os conhecimentos teóricos adquiridos na faculdade.

4. ANALISE SWOT

4.1. PONTOS FORTES

Equipa e espaço de trabalho da Owlpharma

Uma boa equipa de trabalho que se adapta às circunstâncias e trabalha em conjunto, é essencial para funcionamento de qualquer empresa. Ainda mais, para um estagiário que se está a orientar num ambiente novo de aprendizagem e necessita de apoio na realização das tarefas e a colocar em prática a componente teórica. A Owlpharma, por ser uma empresa relativamente recente, apresenta uma equipa jovem, altamente qualificada e dinâmica.

Estas características foram essenciais para uma boa integração, colocando-me à vontade para esclarecimento de dúvidas e, sempre dispostos a ajudar com qualquer problema.

Outro aspeto importante desta experiência foi ter sido inserida na área de trabalho da restante equipa de FV que permitiu uma melhor comunicação como colocar dúvidas e receber sugestões de melhoria sem qualquer constrangimento, e melhor relação interpessoal, visto estar em contato permanente com as minhas colegas de trabalho. Tendo-me proporcionando uma experiência e ambiente mais agradável.

Portanto, considero o trabalho de equipa ter sido uma enorme vantagem para o meu desempenho e aprendizagem, proporcionando um bom ambiente e transmissão de ensinamentos que essenciais para meu percurso como farmacêutica.

Formações internas

As formações disponibilizadas, pela Owlpharma, aos novos colaboradores são uma mais-valia para o nosso desenvolvimento e aprendizagem.

O primeiro dia de estágio foi o mais intenso neste aspeto, começando com uma breve introdução sobre a história da Owlpharma e contextualização do trabalho e projetos realizados na empresa. E continuando, com uma formação sobre Assuntos Regulamentares do Medicamento que permitiu relembrar as bases lecionadas Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento e, outra muito importante sobre FV, onde foram explicadas as minhas futuras tarefas e possibilitou-me aprender como reportar uma RAM, algo fundamental como futura profissional de saúde.

Ao longo do estágio, fui recebendo formações internas sobre diversos temas como Publicidade dos Medicamentos, Informação do Produto e Teste de Legibilidade que proporcionou o conhecimento sobre novo conteúdo.

Particpei, ainda, num webinar sobre o MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) e como utilizar a sua plataforma e ferramentas, essenciais para a comunicação e avaliação de informação científica.

Estas formações foram fundamentais para facilitar a minha integração na empresa e compreender melhor aquilo que eram as tarefas e projetos no dia-a-dia da Owlpharma.

Teletrabalho

Em março, com a situação atual de pandemia global da doença do coronavírus (Covid-19) e proclamação de estado de calamidade e confinamento obrigatório, foi necessário a transição para o teletrabalho. O tipo de trabalho realizado na Owlpharma como é baseado à volta de computador e plataformas online, permitiu esta transição sem qualquer tipo de dificuldade e, também soube ajustar-se bem às condições.

Como me encontrava no último mês do estágio, já me sentia confiante nas minhas competências para a realização das tarefas e, a comunicação online constante também ajudou adaptar à situação.

Apesar da razão por detrás desta mudança não ser a melhor, o Covid-19 possibilitou-me experienciar teletrabalho, uma forma de trabalho que deverá ser implementada em muitas empresas após estes meses, e para o qual é necessário aprender como adaptar às circunstâncias e continuar a desenvolver.

Teste legibilidade

A oportunidade de realização de testes de legibilidade veio da área de Assuntos Médicos e Científicos. Estes testes servem para comprovar se os “*folhetos informativos (FI) de medicamentos se encontram facilmente legíveis, claras, compreensíveis para o doente/utilizador*”.⁵ Para recolha dos resultados é necessário efetuar entrevistas com indivíduos de diferentes faixas etárias e escolaridade para representar uma amostra do público geral com acesso ao medicamento e, onde os indivíduos são questionados sobre o FI, de modo a compreender se acharam o legível.

Esta tarefa permitiu o contato com outra área presente na Owlpharma e aprender mais sobre uma componente que não abrangida em detalhe no MICF.

Responsabilidade

Desde a minha primeira tarefa como estagiária, senti um grau elevado de autonomia e responsabilidade. E embora todo o trabalho que realizei durante o estágio foi revisto e avaliado, senti que estava a ser útil e retirar uma certa carga de trabalho às minhas colegas de trabalho que se puderam dedicar a outras tarefas importantes. A necessidade de cumprir prazos acarreta responsabilidade, o que me levou a desenvolver as minhas capacidades de organização para conseguir gerir as diferentes tarefas e respetivos prazos. Assim, ao longo do estágio, senti-me mais autónoma e responsável no meu trabalho e, que o feedback recebido ajudou a melhorá-lo.

4.2. PONTOS FRACOS

Ausência de contato com as outras áreas

Como mencionei anteriormente, a Owlpharma é uma empresa especializada no setor farmacêutico com ênfase nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade e, que me suscitam curiosidade e interesse, por isso, teria sido interessante participar em algumas tarefas das diferentes áreas de trabalho.

Tal oportunidade teria sido uma grande vantagem, não só pelo ganho de conhecimentos e experiência mas, também para perceber como se põe em prática certas componentes lecionadas em MICF.

4.3. OPORTUNIDADES

Possibilidade de realizar estágio em indústria

A oportunidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra oferece ao possibilitar a realização de um estágio curricular em indústria é uma mais-valia para o meu futuro, pois permite uma maior diversificação entre os recém-formados e a oportunidade de experimentar outra área de atividade da profissão farmacêutica antes de entrar no mercado do trabalho. E o facto de a Owlpharma ser uma consultora farmacêutica, permite um contato com diferentes tarefas de diferentes clientes, oferecendo um bom balanço entre tarefas de rotina e tarefas ocasionais.

Este contato permitiu-me eliminar as minhas dúvidas quanto ao trabalho realizado na indústria e confirmar que é a área na qual quero ingressar.

Conhecimento do mercado farmacêutico

A Owlpharma, como consultora no setor farmacêutico, contacta diariamente com clientes nacionais e internacionais e com autoridades competentes, de forma a realizar os seus serviços. Ao estar dentro do escritório da empresa, fui aprendendo, por vezes simplesmente ouvindo os elementos da Owlpharma a comunicar entre si, como funcionava o mercado e os mecanismos de regulação e comunicação constante entre as partes interessadas. Trata-se de um mercado extremamente complexo e altamente regulamentado, que requer uma atenção ao detalhe redobrada na realização das tarefas, normalmente revisão das mesmas por outro elemento para evitar o erro humano ao máximo. Considero que esta oportunidade de começar a conhecer o mercado é uma vantagem, pois permitiu-me entender melhor como funciona e como se trabalha nele.

Desenvolvimento de Competências

Com este estágio desenvolvi e aperfeiçoei as minhas competências linguísticas e informáticas.

Apesar de me considerar bastante qualificada quanto à língua inglesa, com facilidade tanto a nível de compreensão como a nível de escrita e comunicação oral, neste estágio fui confrontada com vocabulário técnico e termos médicos que não são utilizados no quotidiano. Felizmente, existem ferramentas como o MedDRA que facilitam o processo de traduzir corretamente os diferentes termos científicos.

Quanto às minhas capacidades informáticas, senti que o contato constante com as ferramentas de trabalho no computador ajudou a melhorar as minhas competências e a descobrir certas funcionalidades que permitem a realização mais rápida de certos passos.

Assim, para além dos ensinamentos teóricos e práticos que adquiri ao longo do estágio que consolidaram os meus conhecimentos académicos, obtive conhecimentos e experiência de trabalho que me irão ajudar na entrada do mercado.

4.4. AMEAÇAS

Plano curricular do MICF

Embora o plano curricular de MICF seja diversificado, abrangendo múltiplas áreas de ensino o que permite adquirir competências para diferentes campos de trabalho, há certas áreas que falham na transmissão de informação importante e componentes práticas. Na minha opinião, esta falha nota-se na Unidade Curricular de Farmacovigilância e

Farmacoe epidemiologia, onde é bastante focado o lado de elaboração de estudos clínicos, mas não a parte de recolha e tratamento dos dados desses estudos.

Este facto acabar por condicionar a adaptação inicial do estágio por não estarmos elucidados sobre o que representa a nossa função.

5. CONCLUSÃO

A experiência de trabalhar em indústria durante o estágio curricular foi extremamente gratificante porque possibilitou a aplicação de conhecimentos adquiridos durante a minha formação em ambiente real de trabalho, mas também contribuiu para a aquisição de novos conhecimentos e competências.

Durante o estágio, apercebi-me das dificuldades do trabalho de um farmacêutico na área de FV. O farmacêutico necessita de uma capacidade de pesquisa, filtração e compreensão de informação de forma eficaz, de modo a dar a resposta correta ao cliente, no menor tempo possível. Por fim, a elevada carga de trabalho, associada à necessidade de cumprir prazos estabelecidos (pela empresa/chefia, autoridades ou clientes), fazem com que o farmacêutico tenha de ter a capacidade de gestão de tempo, organização e realização de várias tarefas ao mesmo tempo.

Apesar do seu trabalho, a equipa da Owlpharma mostrou-se sempre disponível para me ajudar e esclarecer as dúvidas que foram surgindo, mas sobretudo ensinar e mostrar-me como funciona uma empresa de consultoria, de modo a usufruir da experiência de estágio da forma mais enriquecedora.

A FV é uma área onde o farmacêutico tem de estar presente, pois abrange o ciclo de vida do medicamento, porém, segmentos como notificações de reações adversas a medicamentos e como se faz a monitorização contínua e eficaz da segurança dos medicamentos existentes no mercado, são pouco abordados no MICE, mas envolvem componentes científicas e regulamentares com que o farmacêutico já se encontra familiarizado.

No final dos três meses de estágio, posso dizer que as expectativas foram superadas. Apesar de o cenário para o amanhã ser incerto, sinto que este estágio me ajudou a preparar para a área dos Farmacovigilância, abrindo portas para um possível futuro nesta área.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DECRETO-LEI nº 131/2015. de 4 de setembro. Diário da República: Série I-A, nº173
[Consultado a 29 de maio de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/70186240/details/maximized>

OwlpharmaConsulting [Consultado a 29 de outubro 2020] Disponível na Internet:
<https://www.owlpharma.pt/>

INFARMED, I.P. – **Farmacovigilância**. [Consultado a 29 de outubro de 2020] Disponível em:
<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>

PHADERMROD B.; CROWDER R.M.; WILLS G.B. - **Importance-Performance**

Analysis based SWOT analysis. Int J Inf Manage. (2019); 44:194-203.

INFARMED, I.P. - **Comprovação da legibilidade de folhetos informativos**. [Consultado a 29 de outubro de 2020] Disponível em:
https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/legibilidade_folhetos_informativos

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA RAINHA SANTA

LISTA DE ABREVIATURAS

Covid-19 - Doença do Coronavírus

FC - Farmácia Comunitária

FRS - Farmácia Rainha Santa

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

1. INTRODUÇÃO

A formação teórica recebida ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é essencial para desenvolvimento de um futuro farmacêutico. Contudo, sem a aplicação prática desses conhecimentos, a consolidação dos mesmos torna-se mais difícil. O estágio curricular realizado no final do curso permite um contacto intensivo com a realidade da farmácia comunitária (FC), de modo a aplicar os conhecimentos adquiridos em contexto real.

A principal função da FC é, como descrito nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, “a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do uso dos medicamentos e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de modo a que possa ser reduzida a elevada morbi-mortalidade associada aos medicamentos”.¹

A relação utente-profissional está no centro da Farmácia Comunitária e o farmacêutico tem, assim, um papel vital na salvaguarda da saúde pública, intensificado pela natureza da sua ligação ao utente, a mais próxima e acessível de entre todos os profissionais de saúde. Atualmente, com a situação da pandemia global da doença do coronavírus (Covid-19), este papel é acentuado, sendo mais importante do que nunca como serviço de saúde mais próximo da comunidade.

O presente relatório reporta ao estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Rainha Santa (FRS), realizado entre o dia 6 de maio e 13 de agosto de 2020, sob a orientação da Dra. Ana Margarida Videira. Neste relatório constam uma apresentação do local e o ambiente da farmácia em que realizei o estágio, seguido de uma análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats), onde exponho os fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e fatores externos (Oportunidades e Ameaças) que me deparei ao longo do meu trabalho como estagiária.²

Durante o estágio, estive em contacto com o dia-a-dia da farmácia comunitária, o que me permitiu observar, aprender e participar em diversas atividades e conhecer o trabalho de um farmacêutico dedicado a esta área.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA RAINHA SANTA

A FRS situa-se na Avenida Fernão de Magalhães, em Coimbra. Esta é uma zona de bastante movimento e privilegiada, devido à presença de vários serviços do Estado como Unidade de Saúde Familiar da Fernão de Magalhães, Finanças e Segurança Social, por se

localizar numa zona residencial e ser uma zona de passagem por se encontrar perto da Rodoviária e das duas Estações Ferroviárias de Coimbra.

A localização da FRS influencia o tipo de utentes desde população que lá reside e/ou trabalha, população que frequenta os serviços públicos disponíveis e turistas portugueses ou de outras nacionalidades que com a proximidade de transportes, dirigindo-se à farmácia para resolverem pequenas situações de saúde que tenham surgido durante a viagem. Estes fatores permite a existência de um público relativamente heterogéneo que proporciona o contacto com as mais variadas situações, população de diferentes faixas etárias e utentes habituais da farmácia e, assim mais exigentes. Os diferentes tipos de utentes fizeram com que me tivesse de adaptar a cada um deles, de modo a estabelecer uma boa relação utente-farmacêutico.

Os colaboradores da FRS têm um papel vital na comunidade local. É a eles que maioria dos habitantes locais se dirige em primeiro lugar para expor problemas de saúde, dúvidas acerca da medicação e até, por vezes, problemas pessoais, demonstrando assim a confiança depositada no pessoal da farmácia.

A equipa técnica da FRS tem direção técnica da Dra. Ana Margarida Videira e é constituída por três farmacêuticos e dois ajudantes técnicos experientes e dedicados.

Além da cedência de medicamentos e outros produtos de saúde, a FRS serviços de promoção da saúde e bem-estar, como descrito na legislação em vigor.³ Esses serviços incluem a medição da pressão arterial, de glicémia, colesterol total e triglicéridos, peso e índice de massa corporal e a administração de injetáveis e vacinas. A FRS dispõe, também de dispositivos ortopédicos. A farmácia participa ainda na gestão dos resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso através da colaboração com a VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda..

Todos estes aspetos contribuem para o eficiente funcionamento e excelente qualidade de serviço da FRS.

3. ANÁLISE SWOT

3.1. PONTOS FORTES

Integração na equipa

Uma boa equipa de trabalho que se adapta às circunstâncias e trabalha em conjunto, é essencial para funcionamento de qualquer organização. Ainda mais, para um estagiário que necessita de ajuda a colocar em prática a componente teórica e a orientar-se num ambiente novo de aprendizagem. Desde o início, foi depositado em mim um voto de confiança, ao

colocarem-me assistir e realizar atendimentos no primeiro dia, o que me ajudou a familiarizar rapidamente ao programa informático, 4 Digital Care® e a ultrapassar certa insegurança que tinha sobre essa posição. A equipa da FSR foi essencial para minha integração e experiência, metendo-me logo à vontade para esclarecimento de dúvidas e, sempre dispostos ajudar com qualquer problema. Durante o estágio, fui envolvida um pouco em todas as funções da farmácia como receção de encomendas e arrumação dos produtos, o que me fez sentir autossuficiente e um membro útil para a farmácia.

Portanto, considero o trabalho de equipa ter sido uma enorme vantagem para o meu desempenho e aprendizagem, proporcionando um bom ambiente e transmissão de ensinamentos que essenciais para meu percurso como farmacêutica.

Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, *software*, material ou artigo cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos e seja destinado a ser utilizados em seres humanos para fins de diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou diminuição de uma doença, de uma deficiência ou de uma lesão, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico ou ainda para controlo de concepção”.⁴ A FRS dispõe de diversos dispositivos, especialmente na área de Ortopedia, proporcionando uma oferta variada desde cintas elásticas e suportes para as articulações a dispositivos de mobilidade e uso sanitário.

O facto de disponibilizar este tipo de produtos permitiu-me o contacto com dispositivos que desconhecia e aprender mais sobre estes produtos e as diferenças entre os diferentes modelos, de modo, a possibilitar ao utente uma melhor escolha e informada.

Na cedência de, por exemplo, meias elásticas ou suportes para as articulações, é necessário tirar as medidas corretamente e deixar o utente experimentar no momento vários modelos e tamanhos para ver qual o que melhor se ajustava e proporcionava o melhor conforto.

Ao disponibilizar dispositivos normalmente presentes em casas de ortopedia, como cadeira de rodas, andarilhos, cadeiras sanitárias, muletas, adquiri conhecimentos sobre produtos que não são mencionados MICEF mas, muito importantes, especialmente na população idosa que precisam destes dispositivos para facilitar a sua vida quotidiana.

Durante o estágio cedi vários tipos de dispositivos médicos, e alguns deles como os imobilizadores de braços usados em braços partidos, deu-me a possibilidade de conhecer os

vários modelos com diferentes indicações e aprender como o colocar corretamente e ajustá-lo no utente.

A oferta de produtos da área de ortopedia e de hospitalar clínico permitiu obter conhecimentos e experiência de trabalho que me irão ajudar na entrada do mercado.

Segurança Social

Devido à FRS se localizar bastante perto de diferentes serviços do Estado, permite a oferta de certos serviços em colaboração com estas entidades. Uma dessas tarefas é a realização de Orçamentos da medicação para indivíduos com carências socioeconómicas e/ou necessidade de medicação crónica. A oferta deste serviço só se encontra disponível em duas farmácias na zona de Coimbra, a FRS e a Farmácia Central, levando a que esta seja uma tarefa realizada com bastante frequência.

Esta atividade consiste na realização de um orçamento da medicação de acordo com as receitas do utente, isto é, consoante o receituário e as necessidades do utente é elaborado um documento que indica a medicação, o seu custo individual e o custo total, que deverá ser entregue na Segurança Social. Depois, o utente tem de entregar na farmácia a declaração assinada e carimbada pela assistente social que comprova e permite a dispensa dos medicamentos presentes no orçamento. No final, a documentação é guardada pela farmácia como prova e receber o reembolso.

Na realização desta tarefa é sempre necessário estar atento há uniformidade entre os dois documentos e às datas e assinatura dos mesmos, pois o orçamento feito pela farmácia só dura um mês e se a declaração da Segurança Social não se encontrar devidamente assinada, carimbada e com valor concedido ao utente, não é possível efetuar a dispensa da medicação.

Contato com público

O estabelecimento de uma boa relação entre o utente e o farmacêutico é fulcral para a transmissão de informação em ambos os sentidos, isto é, o utente deve confiar no profissional para expor as suas dúvidas e questões relacionadas com problemas de saúde, assim como o farmacêutico, após correta avaliação dos dados disponíveis, deve transmitir toda a informação necessária para o correto uso da terapêutica, de modo claro e compreensível para o utente.

A localização da FRS permitiu-me o contato com uma população relativamente heterogénea com diferentes necessidades que fizeram com que eu necessitasse de me adaptar a cada um deles para estabelecer a melhor relação farmacêutico-utente possível.

Passagem pelas outras áreas

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de passar pelos diferentes setores presentes na FC. Iniciei no atendimento ao público, a fase mais importante do estágio, que permite pôr em prática os componentes teóricos lecionados nas diferentes unidades curriculares do MICF. A dispensa medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) acaba por ser o tipo de atendimento mais realizado, seguido da indicação farmacêutica, isto é, “o ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um medicamento não sujeitos a receita médica (MNSRM) e/ou indicação de medidas não farmacológicas, com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente”. (kiko)

O outro sector é relativo às encomendas, no qual realizei várias tarefas, como a receção de encomendas, o armazenamento de produtos e a aquisição de alguns produtos através de armazenista. Comecei com o armazenamento que permitiu conhecer os diferentes locais dos produtos e a sua organização e disposição rigorosa, que foi útil no atendimento ao público.

Também aprendi a receber encomendas e quais os aspetos a ter em conta durante a sua receção e, algumas noções sobre a gestão de *stocks*. Durante o meu estágio, houve uma alteração de PVP em diversos MSRM, pelo que foi necessário ter especial atenção aos PVPs novos dos medicamentos recebidos e compará-los com os PVPs dos produtos existentes em *stock*.

A passagem por estes setores permitiu que ficasse a conhecer o ciclo do medicamento dentro da farmácia, assim como o processamento de receitas e a sua comparticipação.

Sistema informático

A farmácia utiliza o programa informático, 4 Digital Care®, em vez do habitual sistema Sifarma®. O 4 Digital Care®, ao ser bastante intuitivo na sua utilização, permitiu-me uma

aprendizagem bastante rápida e a realização de atendimentos desde o início do estágio. E apesar de não ter tido contato com o Sifarma® e a oportunidade de aprender as características e funções do sistema operativo mais presente nas farmácias portuguesas, 4 Digital Care® facilitou a minha integração no estágio ao possibilitar-me efetuar atendimento com bastante autonomia desde o início, assim como a realização de outras funções importante num estágio de FC, receção de encomendas, aquisição de produtos através de armazenista, gestão de *stocks*, entre outros.

3.2. PONTES FRACOS

Formação externa limitada

Devido à situação atual de pandemia global do Covid-19, a oferta de formações externas levadas a cabo por laboratórios farmacêuticos, foi muito baixa. Esta oportunidade teria sido útil para aprofundar os meus conhecimentos sobre diferentes como produtos protetores solares, produtos dermocosméticos e suplementos alimentares.

Oferta de produtos de Dermocosmética e Suplementos Alimentares

A FRS tem uma oferta pequena em produtos de Dermocosmética e suplementos alimentares. Esta era uma área que gostaria de ter aprofundado as bases lecionados durante o MICF e aprender novos conhecimentos para ajudarem-me no aconselhamento. Mas a pouca oferta de produtos e a sua exposição na FSR diminui o livre acesso aos utentes e o seu contato com estes, assim dificultando a sua venda. Logo, as poucas interações que tive impediram de conhecer e contactar com mais produtos destes.

Preparação de Manipulados

Os medicamentos manipulados colmatam lacunas nos medicamentos disponibilizados pelos laboratórios farmacêuticos, como seja a nível de dosagens ou associações terapêuticas não existentes no mercado. Em função da cada vez maior abrangência dos produtos farmacêuticos, receitas requisitando a preparação de medicamentos manipulados não chegam com grande frequência à FC.

Na FRS, não tive a possibilidade de fazer medicamentos manipulados e, assim pôr em práticas os conhecimentos obtidos na faculdade dessa área, apesar do laboratório com excelentes condições. As oportunidades mais semelhantes à manipulação foi

acondicionamento de soluções de álcool boricado a 2% e a preparação de solução antisséptica de base alcoólica, indicada pela Direção-Geral de Saúde (DGS) como a mais indicada para a higienização das mãos, aquando a pandemia de Covid-19.

Utentes habituais

Estes utentes são mais desconfiados em relação ao atendimento por um novo profissional, e implica conhecer as suas especificidades, quer a nível da relação utente-profissional quer ao nível prático dos requisitos da cedência de medicamentos, como também possuem particularidades (pagamento a crédito, medicação habitual) desconhecidas por mim que diminuí a minha autonomia.

3.3. OPORTUNIDADES

Localização da farmácia

Como já foi mencionado anteriormente, a localização da FRS é uma mais-valia porque está numa área movimentada, devido à oferta de serviços e transportes públicos e ser uma zona de trabalho e residencial. Estes fatores criam um público-alvo heterogéneo que possibilitou o contato situações diferentes ao longo do estágio, algo fundamental no meu percurso como profissional de saúde e para o aprofundamento dos meus conhecimentos.

Experiência e conhecimentos adquiridos

O estágio permitiu conhecer a realidade do trabalho em FC e aprender mais sobre a parte final do circuito do medicamento, até chegar às mãos do utente. Estes conhecimentos são uteis e importantes no meu percurso como profissional de saúde e ajudaram-me adquirir experiência de trabalho, que será útil no futuro próximo, caso ingresse nesta ou noutras áreas da profissão farmacêutica.

3.4. AMEAÇAS

Plano de estudos do MICF

Alguns segmentos de produtos não são muito abordados ao longo do MICF, em especial os dispositivos médicos, cuja unidade curricular é opcional. Outros, como os

produtos veterinários, são mais abordados do ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico, cuja aplicação na farmácia comunitária é reduzida. Pelo que me senti menos preparada para lidar com eles e no aconselhamento aos utentes.

Automedicação

A automedicação é uma realidade a ter em conta quanto falamos em MNSRM. Muitos utentes não se dirigem à farmácia para solicitar indicação farmacêutica, mas antes para obter um determinado produto que julgam ser o indicado para a sua situação, quer porque lhes foi sugerido por outra pessoa quer porque já fizeram a sua toma em situações anteriores, ou por causa da excessiva publicidade. Outro fator é a facilidade de acesso a informação na *internet*, muitas vezes errónea, que faz com que os utentes não considerem o nosso aconselhamento, impossibilitando a nossa ação como profissionais de saúde.

4. CASOS PRÁTICOS

Caso Prático 1

Uma senhora, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia a solicitar a pílula do dia seguinte. Após questionar, referiu que teve relações sexuais na véspera e que não deseja engravidar. Perguntei se usava algum tipo de método contraceutivo hormonal e se, no momento, estava a menstruar, para qual a resposta foi negativa para ambas as perguntas.

Perante esta situação, sugeri a toma de Postinor[®] (Levonorgestrel 1500 mg)⁵ com a indicação que após a sua ingestão, seria normal a ocorrência de hemorragia de privação nos próximos dias.

Caso Prático 2

Um senhor, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia e pede algo para alergia e comichão, revelando que é alérgico ao pó e que, no fim-de-semana, esteve a limpar uma área e lhe provocou bastante comichão e inchaço nos olhos e nas zonas que rodeiam. Após identificar o estado da situação, perguntei há quantos dias se encontrava assim e tive a indicação que estaria assim há 3 dias, tendo já ido à farmácia onde lhe dispensaram um anti-histamínico e o colírio Allergodil[®] (Cloridrato de azelastina 0,5mg/ml)⁶. Mas, apesar de estar a fazer essa medicação durante 3 dias, não houve muita melhoria.

Com esta informação e ao observar que os olhos ainda se encontravam bastante inchados, dificultando a visão do utente e o seu desconforto devido à comichão constante,

percebi que estava perante uma reação alérgica grave. Assim, indiquei que o que lhe poderia dispensar seria medicação que já estava a fazer e aconselhei veemente a consultar ajuda médica.

5. CONCLUSÃO

Antes de iniciar este estágio, tinha a ideia pré-concebida que a farmácia comunitária se resumia à dispensa de medicamentos e que o farmacêutico acabava por estagnar ao nível de aptidões e conhecimentos. A experiência de trabalhar nesta área acabou por alterar essa conceção. Além da dispensa de medicamentos acompanhada da informação necessária para o seu uso racional, a farmácia é um espaço promotor da saúde pública onde os utentes se dirigem para se aconselharem sobre os seus problemas de saúde. O aparecimento de novos produtos e as diferenças entre cada utente, cada um com um problema diferente para resolver, fazem com que o farmacêutico necessite de continuar a investir na sua formação.

Este estágio permitiu a aplicação dos conhecimentos adquiridos durante o curso, como também contribuiu para a minha formação como profissional. O contacto constante com os utentes pode causar receio ao início, mas permite o desenvolvimento de competências pessoais, algo que seria difícil de atingir apenas com a formação teórica.

Ao início tive alguma dificuldade em relacionar as diferentes moléculas com os diversos nomes de medicamentos existentes, principalmente em relação aos MNSRM, em que a liberdade de aconselhamento é maior. Contudo, com a prática e a ajuda da equipa da FRS, estas dúvidas foram-se dissipando ao longo do estágio.

No final dos três meses de estágio, posso dizer que passo a ver a farmácia comunitária como mais uma possível área de emprego, algo que não acontecia antes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CONSELHO NACIONAL DA QUALIDADE; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária**. 3ª Revisão. 2009.
- PHADERMROD B.; CROWDER R.M.; WILLS G.B. - **Importance-Performance Analysis based SWOT analysis**. Int J Inf Manage. (2019); 44:194-203.
- DECRETO-LEI nº 1429/2007. de 2 de novembro. Diário da República: Série I-A, nº211. [Consultado a 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/629418/details/maximized>
- DECRETO-LEI nº 145/2009, de 17 de junho. Diário da República: Série I-A, nº156. [Consultado a 20 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/494558/details/maximized>

INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Postinor[®] (2014).**

[Consultado a 18 de fevereiro de 2020] Disponível em: [https://extranet.](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/)

[infarmed.pt/INFOMED-fo/](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/)

INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Allergodil[®]. (2018).**

[Consultado a 20 de agosto de 2020] Disponível em: [https://extranet.](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/)

[infarmed.pt/INFOMED-fo/](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/)

PARTE III

MONOGRAFIA

DOPING: USO DE ESTERÓIDES ANABÓLICOS- ANDROGÉNICOS

LISTA DE ABREVIATURAS

A - Androsterona

AMA - Agência Mundial Antidoping

DHT - Di-hidrotestosterona

DS - *Designer Steroids* (Esteróides Designer)

EAA - Esteróides Anabólicos-Androgénicos

EM - Espectrometria de Massa

Etio - Etiocholanolona

MA - Massa Atómica

PBA - Passaporte Biológico do Atleta

PE - Perfil de Esteróides

PEA - Passaporte Esteroidal do Atleta

RA - Recetor Andrógeno

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

SA - Suplementos Alimentares

SARM - Moduladores Seletivos de Recetores de Andrógenos

T - Testosterona

UGT2B17 - UDP-glucuronosiltransferase 2B17

α diol - 17 β -diol

β diol - 17 β -diol

RESUMO

O exercício físico tem sempre uma conotação positiva, sendo associado como benéfico para saúde e qualidade de vida da população e é incentivado pelas entidades de saúde e governamentais.

Mas, desde o início das competições desportivas que o uso de substâncias que melhoram a performance está presente, de modo a proporcionar uma vantagem sobre os outros atletas. Estas substâncias amplificam as respostas que advêm da atividade física, levando o indivíduo a atingir um nível de desempenho mais elevado. Assim, o uso de substâncias e /ou métodos que alteram o desempenho físico por atletas de competição, é designado Doping.

O doping tem um impacto negativo quer na saúde e nas carreiras dos atletas como a destruição do espírito de competição. Uma das substâncias mais usadas são os esteróides anabólicos-androgénicos com a maior prevalência no mundo do desporto. Apesar de ser bastante importante no uso terapêutico, o seu uso aumenta a massa muscular, força e energia em indivíduos eugonádais e, deste modo, a razão do seu uso no desporto, principalmente em desportos de força como o halterofilismo.

Para combater o uso de doping foi criada a Agência Mundial Antidoping, com objetivo de criar um ambiente desportivo justo, proteger os direitos dos atletas e a harmonizar as políticas, regras e regulamentos antidoping dentro das organizações desportivas e entre as autoridades públicas de todo o mundo. Foi necessário o desenvolvimento de métodos e estratégias de deteção para identificar o uso de esteroides.

Contudo, surgem sempre alternativas como a criação de novas estruturas, preparações farmacêuticas e uso de polifarmácia para esconder e dificultar a deteção, onde a Internet tem um papel fundamental no desenvolvimento e crescimento dos produtos com o mercado negro. Logo, é crucial continuar a investir em novos métodos de identificação como na educação da população e entidades fiscalizadoras para combater este problema.

PALAVRAS-CHAVE: Doping; Esteróides Anabólicos-Androgénicos; Desporto, Deteção; Regulamentação.

ABSTRACT

Physical exercise always has a positive connotation, being associated with being beneficial for the health and quality of life of the population and is encouraged by health and governmental entities.

But, since the beginning of sports competitions, the use of substances that improve performance is present, in order to provide an advantage over other athletes. These substances amplify the responses that come from physical activity, leading the individual to a higher level of performance. Thus, the use of substances and/or methods that alter physical performance by competitive athletes, is called Doping.

Doping has a negative impact on both the health and careers of athletes as the destruction of the competitive spirit. One of the most commonly used substances is anabolic androgenic steroids with the highest prevalence in the world of sports. Although it is very important in therapeutic use, its use increases muscle mass, strength and energy in eugonadais individuals and thus the reason for its use in sport, especially in strength sports such as weightlifting.

To combat the use of doping, the World Anti-Doping Agency was created, with the aim to create a fair sporting environment, protecting the rights of athletes and harmonizing anti-doping policies, rules and regulations within sporting organizations and among public authorities around the world. The development of detection methods and strategies was necessary to identify the use of steroids.

However, alternatives always arise, such as the creation of new structures, pharmaceutical preparations and the use of polypharmacy to hide and hinder detection, where the Internet plays a key role in the development and growth of products with the black market. Therefore, it is crucial to continue investing in new identification methods such as in the education of the population and inspection entities to combat this problem.

KEY WORDS: Doping; Anabolic-Androgenic Steroids; Sport, Detection; Regulation.

1. DOPING

O desporto e a atividade física são benéficos para a saúde e a qualidade de vida, sendo amplamente incentivados pelos governos e pelas autoridades de saúde. Porém, alguns medicamentos, conhecidos por aumentar e melhorar o desempenho físico, levam a que estas duas áreas opostas se cruzem.¹ No desporto, o uso de substâncias que melhoram o desempenho, refere-se ao uso e/ou manipulação de substâncias, sintéticas ou autólogas, com a intenção de alterar o desempenho desportivo, o intitulado *Doping*.²

O exercício físico origina tanto respostas agudas a curto prazo como adaptações a longo prazo, de modo a aumentar capacidade do organismo para atingir um nível de

desempenho mais elevado. O *doping* vai amplificar estas respostas e adaptações, levando um indivíduo atingir um nível físico superior, que nunca seria alcançado com treino. ¹

O *doping* tem um impacto negativo tanto na saúde dos atletas como nas suas carreiras, arruinando o espírito de competição, o que dificulta a percepção dos motivos por trás de tal atividade. As razões variam: 1) contexto económico, onde atletas de famílias mais necessitadas podem sentir a obrigação de alcançar segurança financeira para o seu agregado familiar, levando a que o sucesso ou fracasso individual passe a ser coletivo; 2) tentação de dinheiro e fama, onde o sucesso vem com mais oportunidades de patrocínios e reconhecimento; 3) a pressão para manter a notoriedade e reputação; 4) os treinadores, que exercem o papel de mentores e têm uma influência decisiva sobre os atletas; 5) “efeito do falso consenso”, segundo o qual a crença de que os outros concorrentes estão a fazer batota, com base em suspeitas e rumores geralmente infundados, justifica a prática de *doping*.^{3,4}

1.1. HISTÓRIA DO DOPING

O uso de substâncias que melhoram a performance no desporto competitivo remete ao seu início, com o uso de vinhos, chás e cogumelos durante os primórdios dos Jogos Olímpicos. Desde então, houve várias evoluções com os avanços na área farmacêutica. E, durante o século XX, principalmente durante a Guerra Fria, o *doping* expandiu-se e tornou-se numa epidemia, nesta época ainda confinado ao nível de desporto de elite. Atualmente, o *doping* já não está restrito aos atletas do desporto de elite propagou-se a todos os escalões desde os adolescentes até aos mais velhos. ²

1.1.1. CRIAÇÃO DA AMA

Esta situação incentivou a criação da Agência Mundial Antidoping (AMA) em 1999, uma agência internacional independente com a missão de criar um ambiente desportivo livre de *doping*. E assim, foi criado o Código Mundial de Antidoping que em conjunto com as seis Normas Internacionais: Testes e Investigação; Laboratórios; Isenções de uso terapêutico; Lista de Substâncias e Métodos Proibidos; Protecção da Privacidade e Informação Pessoal; e Cumprimento do Código, visam a proteger os direitos dos atletas e a harmonizar as políticas, regras e regulamentos antidoping dentro das organizações desportivas e entre as autoridades públicas de todo o mundo. ⁵

A lista de produtos proibidos da AMA é revista e publicada anualmente, de modo atualizar o seu conteúdo de substâncias e métodos de *doping* no desporto. Assim, a Lista de substâncias proibidas de 2020 é composta por 11 classes de substâncias proibidas (S0-S9 mais P1) e três categorias de métodos proibidos (M1-M3), para as quais foram observados dois dos três critérios seguintes: (1) melhora o desempenho desportivo, (2) representa um risco para a saúde, ou (3) viola o espírito de competição.^{2,6,7}

Substances and methods prohibited at all times
Prohibited substances:
S1 – Anabolic agents
Anabolic androgenic steroids
Other anabolic agents
S2 – Peptide hormones, growth factors and related substances
S3 – Beta-2 agonists
S4 – Hormone and metabolic modulators
S5 – Diuretics and other masking agents
Prohibited methods
M1 – Manipulation of blood and blood components
M2 – Chemical and physical manipulation
M3 – Gene doping
Substances and methods prohibited in-competition
Prohibited substances:
S6 – Stimulants
S7 – Narcotics
S8 – Cannabinoids
S9 – Glucocorticosteroids
Substances prohibited in particular sports
P1 – Alcohol

FIGURA 1. Lista de substâncias proibidas de 2020 (adaptado World Anti Doping Agency 2020)

Deste modo, o Código estabelece que a presença de uma substância proibida no organismo é violação das regras, independentemente da intenção, culpa, negligência ou conhecimento do uso, impondo critérios rigorosos na proibição do uso de certas substâncias desde a tentativa de uso, posse, tráfico e adulteração de amostras até a evitação de testes.⁴

2. ESTERÓIDES

2.1. HISTÓRIA E USO NO DESPORTO

Apesar das diferentes drogas e procedimentos de *doping*, a sua prevalência varia consoante as exigências específicas de cada desporto, uma vez que cada um visa a acentuar aspetos específicos da aptidão física.¹ Deste modo, e corroborado por amostras positivas detetadas pela AMA, os esteróides anabólicos-androgénicos (EAA) são uma das substâncias mais usadas para melhorar a performance, tendo, segundo *Sagoe et al.*, uma prevalência global

de utilização por atletas de 13,4%.^{2,8} O uso de EAA está presente no desporto competitivo desde a descoberta da testosterona (T) sintética na década de 1930, devido aos seus efeitos benéficos na performance, sendo a primeira utilização documentada em 1954 por halterofilistas russos. Os EAA tornaram-se amplamente utilizados pelos atletas até serem proibidos pelo Conselho Olímpico Internacional em 1968 e, apesar de liderarem a lista de substâncias proibidas, continuam a ser bastante usados, de acordo com controlos de teste positivos realizados pela AMA.^{9,10}

Ao longo dos anos, o aumento de procura de EAA entre atletas, por estimular o crescimento muscular e diminuir o tempo de recuperação, levou ao seu desenvolvimento e melhoria por parte da comunidade científica.

2.2. SÍNTESE E PROPRIEDADES

Os andrógenos são uma classe de hormonas que atua em várias partes do corpo, como no sistema reprodutivo, sistema músculo-esquelético, fígado, rins, e sistema nervoso central, com os efeitos androgénicos associados à virilização e estimulação dos órgãos secundários masculinos e, os efeitos anabólicos associados ao crescimento celular e à síntese proteica.¹¹ O andrógeno endógeno mais conhecido é a testosterona (T), a principal hormona sexual masculina e, o seu potente metabolito, a di-hidrotestosterona (DHT). Em 1935, Ernst Laqueur e a sua equipa isolaram uma hormona a partir de 100 kg de testículos de touro, 17 β -hidroxi-4-androstena-3ona, a qual batizaram de testosterona. Ainda nesse ano, foi publicada a síntese química de T por Adolf Butenandt, a partir de dihidroandrosterona, e por Leopold Ruzicka a partir da degradação do colesterol, que lhes conquistou o Prémio Nobel de Química em 1939.

¹²

2.3. MECANISMO DE AÇÃO

Os esteróides são moléculas relativamente pequenas, entrando nas células por difusão passiva e, só nos tecidos-alvo é que se ligam aos recetores, que podem ser de esteroides ou de andrógenos. Ambos são um complexo oligomérico com ação genómica e, estão associados a uma proteína de choque térmico (Hsp), que atua como chaperone. Quando ativados, no citoplasma, há a desintegração do complexo e o recetor entra no núcleo e liga-se ao DNA, onde ocorre a formação do complexo de transcrição, composto por um conjunto de proteínas co-reguladoras, responsáveis por ativação do gene, a sua transcrição e tradução. ¹¹

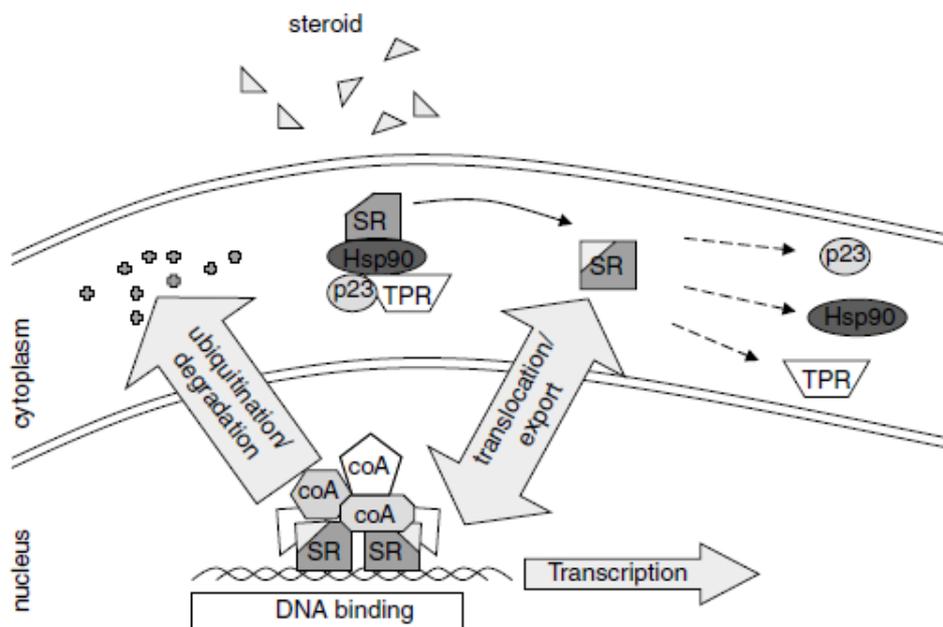


FIGURA 2. Mecanismo de Ação de Testosterona (adaptado Kicman AT, 2008)

Quanto ao seu mecanismo de ação, apesar da T se conseguir ligar diretamente ao recetor andrógeno (RA), nomeadamente nos tecidos ósseo e músculo-esquelético, o seu efeito em certos tecidos-alvos é modulado por enzimas intracelulares de conversão de esteróides, podendo ser considerada como pro-hormona. Nos tecidos reprodutores, a T é convertida irreversivelmente pela enzima 5-alfarredutase em DHT, que tem maior afinidade com o RA, mas também pode ser convertida em estradiol por aromatização o qual se liga ao

recetor de estrogénio. Posteriormente, o RA vai estar envolvido na regulação génica e produção de proteínas. ¹¹

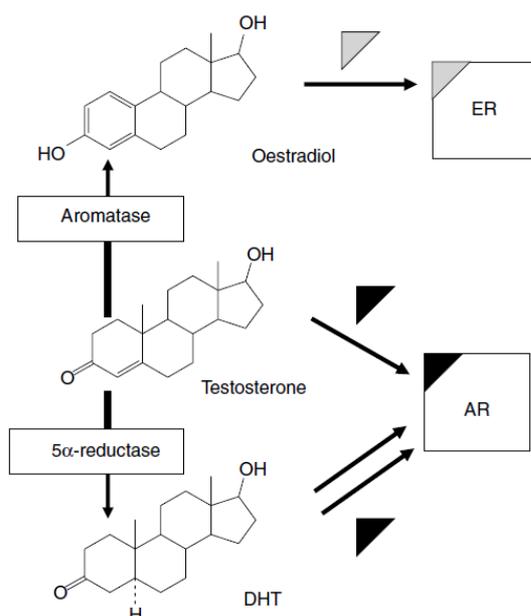


FIGURA 3. Mecanismo de Ação de Testosterona (adaptado Kicman AT, 2008)

2.3.1. ESTRUTURA

As propriedades estruturais e farmacocinéticas da T foram extensivamente analisadas, devido à sua ineficácia oral resultante da sua inativação pelo metabolismo de primeira passagem no fígado e ao seu tempo de semivida de 10 minutos na forma de injetável. Assim, as modificações estruturais influenciam a sua farmacocinética e biodisponibilidade o que leva ao desenvolvimento dos esteróides sintéticos. ^{12,13} As mudanças estruturais podem variar: ^{8,11-}

¹³

1. Modificações nos anéis A e B, com a finalidade de a) abrandar o metabolismo; b) melhorar afinidade ao RA; c) amplificar atividade anabólica; d) resistir à aromatização em estrogénio; de forma a direcionar os derivados para uma atividade específica.
2. Alquilação na posição 17 α que previne a degradação pelo metabolismo de primeira passagem, conferindo atividade oral. Dá origem a esteróides anabólicos 17 α -aquilados que estão associados a hepatotoxicidade, tendo sido considerados obsoletos.
3. Esterificação do grupo 17 β -hidroxilo em preparações parentais para prevenir a rápida absorção. Quanto maior o tamanho da cadeia, mais lenta é a sua absorção, prolongando a extensão da sua ação.

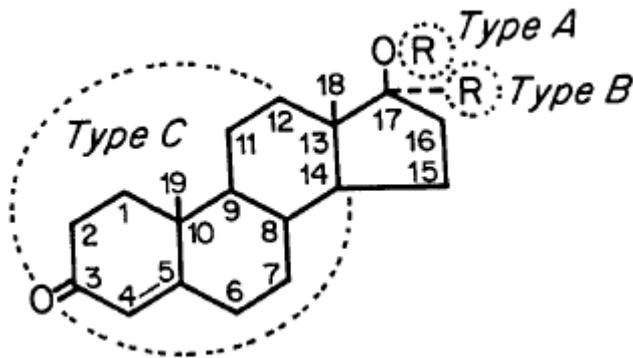


FIGURA 4. Estrutura da Testosterona (Mões A. 2002)

Portanto, apesar de os efeitos anabólicos poderem ser amplificados, não podem ser separados totalmente dos efeitos andrógenos, havendo sempre um nível de atividade anabólica:andrógena. Daqui resulta o termo EAA.

2.3.2. DIFERENÇAS NO MECANISMO DOS EAA

Apesar de os EAA atuarem como a T, as suas modificações estruturais permitem diferentes resultados: ¹¹

- 1) Metabolismo Intracelular – Nos tecidos-alvo de andrógenos, tal como a T, há a redução dos EAA por parte da enzima 5-alfarredutase, que induz atividade andrógena. Para aumentar o ratio anabólico:andrógeno, usar um EAA que tenha boa afinidade com o RA, mas o metabolito originado da redução tenha uma afinidade pequena, como a nandrolona.
- 2) Ligação aos recetores e expressão génica – Diferentes EAAs ligam-se aos recetores com afinidades diferentes e, expressam gene-alvos distintos.

2.3.3. SARM

Sempre com o intuito de obter só efeitos miotróficos, surgiram os moduladores seletivos de recetores de andrógenos (SARM) como alternativa. Os SARMS apresentam seletividade dos tecidos-alvos, alcançado através de alterações conformacionais no recetor, após a ligação no ligando, que afeta as interações entre co-reguladores. ^{11,14}

Os SARMS vieram proporcionar uma nova oportunidade terapêutica, ao diminuir os efeitos andrógenos mas mantendo os efeitos anabólicos, permitindo expandir as opções terapêuticas minimizando, assim, alguns efeitos secundários. ¹¹ Mas, apesar do seu uso terapêutico, os EAAs continuam a ser proibidos pela AMA. Portanto,

atletas com déficit de T graças a doenças patológicas são avaliados por indivíduos habilitados e sujeitos a critérios rigorosos, de modo, a provar a ausência de uma alternativa não proibida, a necessidade do tratamento e, que este não oferece qualquer vantagem. Só, assim, obtêm isenção por uso terapêutico. ⁴

2.4. USO TERAPÊUTICO

Logo após a sua descoberta, a T foi utilizada em âmbito clínico em 1937. A sua principal indicação terapêutica é a terapia de substituição hormonal em homens com déficit de T, devido a anomalia no eixo hipotálamo-hipofisário (hipogonadismo secundário) ou alteração no funcionamento das células de Leydig (hipogonadismo primário). ⁴ Ultimamente, os EAAs têm um papel importante no tratamento de caquexia e sarcopenia associadas a algumas doenças, como SIDA, insuficiência renal, cancro ou queimadura graves. Atuam como agentes terapêuticos para aumento de peso, massa corporal e força muscular, quando os tratamentos convencionais falham. ¹¹ Outro potencial candidato para uso clínico, ainda em estudo, é a contraceção hormonal masculina. A base do seu desenvolvimento provem do conhecimento que a combinação de progestogénios inibem a secreção das gonadotrofinas, hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH), induzindo assim azoospermia ou oligozoospermia extrema nos indivíduos. ¹⁰

Em consequência da sua ineficácia oral, apareceram outros meios de administração como via intramuscular e, mais tarde, a via transdermica que diminui bastante os efeitos virilizantes, principalmente nas mulheres. ^{4,12}

2.5. VANTAGENS

Claramente, os RA intermediam as ações e os efeitos durante a puberdade e homens com déficit de T. Mas o que acontece em indivíduos com função gonadal normal, onde os RA estão saturados? ¹³

Os EAAs, quando usados no *doping*, implica doses superiores às prescritas para fins terapêuticos. E está evidentemente provado que a sua administração em homens e mulheres eugonadais induz a hipertrofia das fibras musculares tipo I como as do tipo II, ou seja, aumenta a massa muscular, força, energia através da síntese de proteínas musculares por melhoria da eficácia de uso dos aminoácidos e, quando associado ao exercício físico, favorece amplificação

desses efeitos. ¹³Para além dos efeitos miotróficos, são exercidos efeitos neuronais sobre a função das funções musculares. Adicionalmente, há estímulo da hematopoiese e aumento do 2,3-bifosfoglicerato nos glóbulos vermelhos que diminui a afinidade hemoglobina – oxigénio, de modo a facilitar a distribuição e a utilização do oxigénio nos tecidos, o que ajuda na recuperação. ^{1,4,8} Logo, a ação dos EAA é altamente dose-dependente e correlacionada com as concentrações de T sérica. ¹¹

Posto isto, no sexo feminino, os efeitos dos EAA acabam por ser relativamente superiores ao sexo masculino, por terem uma produção de T endógena muito menor. ¹

2.6. EFEITOS ADVERSOS

Os EAA, apesar das suas vantagens, também têm efeitos secundários dependentes da sua estrutura química, das doses extremamente elevadas, da duração de administração, das possíveis combinações com diferentes EAA e da predisposição genética individual. Mas, devido à natureza ilícita e secreta envolvida neste tipo de prática, é difícil evidenciar ou negar certas causalidades. Daí que a avaliação científica do impacto do abuso de EAA se baseie em relatórios de casos clínicos e em estudos retrospectivos. ¹⁰

Como os RA estão distribuídos ao longo do corpo, os EAA acabam por afetar vários sistemas do corpo humano: ^{1,4,8,10,13}

- **Sistema reprodutivo masculino** – 1) Feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em consequência do efeito supressor dos EAA, que também se encontra presente na base da contraceção hormonal masculina. Existe, assim, decréscimo da T endógena, que por sua vez, leva a diminuição na espermatogénese, atrofia testicular e mudanças na morfologia e motilidade dos espermatozoides; 2) Hipogonadismo induzido por EAA, devido ao abuso de EAA aromatizados, que leva ao aumento de estrogénio e a um desequilíbrio entre os níveis de T e estrogénio que causa disfunção sexual.
- **Sistema feminino** – 1) Virilização inclui agravamento da voz, graças à presença de RA na laringe que provoca o espessamento das cordas vocais, hirsutismo, alopecia androgenética de padrão masculino e clitoromegalia.
- **Sistema tegumentar** – 1) Alterações cutâneas são algo comum a este abuso e afetam as glândulas sebáceas, o crescimento capilar e homeostase da barreira epidérmica. As manifestações mais frequentes são o acne, pele oleosa, dermatite

seborreica por causa da estimulação das glândulas sebáceas e as estrias atróficas cutâneas devido à rápida hipertrofia muscular.

- **Sistema cardiovascular** – 1) Variação no ratio do perfil lipídico, isto é, diminuição do ratio HDL:LDL, aumento dos níveis de triglicédeos, policitemia e a subida da concentração de tromboxano A₂, que estimula a agregação plaquetária e resulta, assim, na formação de coágulos e aumento do risco de episódios trombóticos como tromboembolismo, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio. 2) Hipertrofia do ventrículo esquerdo e, subsequente debilitação da sua função e velocidades diastólicas mais lentas.
- **Sistema hepático** – 1) Hepatotoxicidade dos EAA 17 α -aquilados causa mudanças na estrutura e função do fígado como esteatose hepática, icterícia colestática, peliose hepática e adenomas hepatocelulares, onde o stress oxidativo que conduz ao aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) tem um papel importante.
- **Sistema nervoso central** – 1) Irritabilidade, agressividade, hipomania e hiperatividade são alguns dos transtornos comportamentais que podem surgir e, normalmente, estão associados a psicopatologia pré-existente. 2) Sintomas de abstinência após interrupção de EAA compreende depressão, redução de interesse e libido e perturbações do sono.

Um grande número de efeitos adversos são difíceis de identificar sem uma avaliação completa por um profissional de saúde, o que pode piorar o estado de saúde dos atletas se permanecerem desconhecidos. Contudo, estas alterações são reversíveis após suspensão do uso de EAA, com a exceção do espessamento das cordas vocais e clitoromegalia.^{11,13}

A limitação de estabelecer a causalidade a partir de relatórios de casos clínicos é constante e difícil de ultrapassar, visto a impraticabilidade de realizar ensaios clínicos randomizados controlados porque as restrições éticas impedem a exposição dos voluntários a regimes potencialmente tóxicos, assim como o uso de EAA que não estão clinicamente estudados e a impossibilidade de recriação dos comportamentos de alto risco e fatores de estilo de vida dos atletas.¹⁰

3. DESENVOLVIMENTO NO DOPING

3.1. CARACTERIZAÇÃO

O “*doping*” de EAA pode ser direto, resultante da administração de andrógenos endógenos ou sintéticos com ou sem autorização comercial, ou indireto, administração de

substâncias não androgênicas que aumentam a produção de T endógena. E é caracterizado por ciclos, períodos de uso (“on”) e não uso (“off”), com a intenção de permitir a recuperação do funcionamento hormonal normal, para evitar a tolerância após exposição a altas doses de EAA e diminuir efeitos secundários. Durante os “on cycles”, ocorre o “stacking”, onde há a combinação de diferentes tipos de EAA e fármacos para sinergia e/ou reversão de efeitos secundários. ^{4,15}

3.2. MÉTODOS DE CAMUFLAGEM

3.2.1. AGENTES OCULTANTES

Com controlo de “*doping*”, surgem fármacos e métodos para enganar o sistema. Entre eles, encontra-se a polifarmácia, formas farmacêuticas de ação rápida e “designer steroids” (DS).

A polifarmácia relacionada com EAA serve diferentes finalidades: potenciar a performance, diminuir os efeitos adversos ou ocultar o uso de substâncias dopantes, os chamados agentes ocultantes. Estes têm como objetivo reduzir a concentração das substâncias dopantes e os seus metabolitos nas amostras através do aumento do volume de urina ou da redução do seu teor de excreção ou, então, interferindo com os parâmetros utilizados pelos laboratórios para identificar infrações.¹ Os fármacos e mecanismos de ação variam, mas os mais usados são:

- Diuréticos – Promovem a produção de urina que origina dois efeitos, provocando uma perda de peso rápida e temporária para atingir uma certa categoria de peso e/ou reduz a concentração dos EAA e metabolitos para parâmetros autorizados. Adicionalmente, permite alteração do pH da urina, que inibe a eliminação de certas substâncias, reduzindo a sua concentração. ¹
- Probenecida – Reduz excreção de T e EAA que, normalmente, são eliminados como compostos de ácido glicurónico. ¹
- Epitestosterona – Equilibra a relação Testosterona : Epitestosterona (T:E), que é usada como um método de deteção de *doping*.
- Expansores de volume – Diminuem os valores de hematócrito e hemoglobina que são indicadores de “*doping*”. ¹

Contudo, qualquer que seja a finalidade da polifarmácia, esta acarreta sempre riscos como as interações entre os diferentes fármacos que desencadeiam efeitos adversos graves nos indivíduos.

3.2.2. FORMAS FARMACÊUTICAS

As formas farmacêuticas de EAA com uma ação rápida como as vias sublingual e cutânea, ou uma administração lenta e constante através da via transdérmica, evitam o efeito de primeira passagem e têm um tempo de semivida pequeno, o que resulta numa rápida eliminação, após a suspensão da administração antes da competição, em antecipação dos testes, evitando a deteção de qualquer tipo de infração. Para combater esta estratégia, é necessário aumentar a testagem fora de competição para detetar violações das normas. ¹¹

3.2.3. ESTERÓIDES DESIGNER

Apesar dos avanços no controlo do *doping* de a legislação proibir cada vez mais substâncias, o desejo de melhorar o desempenho não desaparece, levando os atletas a procurarem formas ilegais de aquisição e execução e, sujeitando-se aos riscos legais e de saúde associados. Assim, no início dos anos 2000, surge uma nova família da EAA, os esteróides designer (ED). ^{9,16}

ED é um fármaco derivado de EAA conhecido, ou seja, é quimicamente modificado para imitar os mesmos efeitos e partilhar o mesmo mecanismo de ação. Consiste num produto fabricado especificamente para contornar regulamentação *antidoping*, com uma estrutura desconhecida pela comunidade científica e nunca comercializado até ao momento da sua entrada no mercado. Logo, são produzidos e obtidos de forma clandestina que resulta no crescimento do mercado negro, facilitado pelo acesso à internet. ^{9,11,16}

A mudança para meios de aquisição ilícitos cria um aumento de produtos falsos com baixa pureza que, potencialmente, coloca em perigo a saúde dos indivíduos. Estes podem ter diferentes origens: 1) produtos farmacêuticos importados de países que não proíbem EAA, 2) produtos farmacêuticos legítimos vendidos ilegalmente por profissionais de saúde, 3) contrafação de produtos de marcas farmacêuticas conhecidas, 4) produtos fabricados em laboratórios clandestinos. Os produtos anteriormente mencionados anteriormente levantam questões de segurança por apresentarem concentrações diferentes dos princípios ativos e excipientes, uma vez que não são controlados por nenhuma autoridade e podem apresentar elevadas taxas de contaminação. ⁹

Ainda relativo à falta de fiscalização, surge o problema da rotulagem incorreta, onde acontece a lista de compostos estar incompleta e/ou as quantidades citadas serem falsas. Esta

falta de informação nos rótulos resulta na ignorância dos consumidores do que estão a ingerir, como a presença recorrente mas desconhecida de ED e EAA.¹⁶

3.3 SUPLEMENTOS ALIMENTARES

O uso de suplementos alimentares (SA) está presente no desporto desde os primeiros Jogos Olímpicos, a fim de melhorar a performance dos atletas. Um SA consiste num produto destinado a complementar a dieta normal, constituído por uma concentração elevada de um nutriente ou de outras substâncias que têm um efeito nutricional ou fisiológico e, com várias apresentações: proteína em pó, bebidas desportivas isotónicas, multivitaminas, barras, comprimidos. Posto isto, o consumo de SA tem aumentado ao longo dos anos por fazer parte da rotina diária da maioria dos atletas.^{11,17}

Contudo, em consequência da fraca legislação a respeito da produção e controlo de qualidade de SA, advém a contaminação dos produtos, isto é, *“introdução de substâncias num meio que o tornam inseguro ou impróprio para utilização/consumo”*. E tem duas causas principais na sua origem: 1) contaminação cruzada, que não é intencional e apresenta concentrações pequenas das substâncias proibidas devido a um controlo de qualidade deficiente durante fabrico, processamento ou embalagem e/ou falha na limpeza das máquinas porque os fabricantes usam a mesma linha de produção para diferentes produtos sem uma limpeza elementar; 2) contaminação intencional, onde ocorre a adulteração intencional do produto, em que há a incorporação de grandes quantidades de substâncias proibidas pela AMA e sem a sua identificação na rotulagem, para contornar as diretrizes impostas, pelas autoridades responsáveis, para fármacos como EAA.^{11,17}

3.3.1. DOPING INVOLUNTÁRIO

Deste modo, é normal encontrar EAA e DS em SA não regulamentados e de venda livre, o que resulta no *doping* involuntário (DI). O DI consiste em testes positivos nos controlos *antidoping* devido ao consumo de produtos que contêm substâncias não mencionadas e proibidas pela AMA, o que constitui uma ameaça para os atletas e as suas carreiras. Assim, a AMA estabelece uma política que declara que o DI é responsabilidade do atleta, isto é, mesmo que este não tivesse a intenção de usar substâncias proibidas mas o teste de controlo for positivo, a penalidade recai sempre sobre o atleta. Logo, os atletas e treinadores têm de estar cientes das possíveis consequências e, manterem-se informados

sobre a segurança e eficácia, assim como, garantir que nenhuma substâncias proibidas está presente na composição de qualquer tipo de SA antes de o consumir.

Para evitar este problema, a AMA publica os seus resultados e descobertas, oferecendo uma fonte de informação fiável na qual o atleta possa confiar e verificar a segurança dos SA. Bem como, deve ocorrer uma melhoria e desenvolvimento da legislação e estratégias para aumentar o grau de confiança nestes produtos que estão disponíveis ao público geral e, garantir que se encontram em conformidade. Portanto, antes de estabelecer um programa de suplementação, é preciso ter em conta se existe necessidade para tal, porque caso o atleta não sofra de alguma patologia ou deficiência específica e siga uma dieta equilibrada e adequada, é totalmente dispensável. E, para além disso, tem que se ter em consideração a constante possibilidade de ocorrer DI acontecer. ¹¹

4. DETEÇÃO E QUANTIFICAÇÃO

Embora os dados atuais não representem uma estimativa adequada da prevalência global de *doping* em atletas de alta competição, a testagem durante as competições promove uma dissuasão eficaz. ⁴

A proibição tornou necessário o desenvolvimento de testes correspondentes para impor e reforçar tais leis, através da deteção e dissuasão do uso de EAA. ⁴ É nesta fase que entra a rede de controlo da AMA para detetar abuso de EAA, com o objetivo de garantir condições justas para os atletas e, também protegê-los de sequelas médicas resultantes do abuso. Deste modo, existem vários métodos e ferramentas de teste e monitorização. ¹⁰

É necessário um espectro analítico abrangente de procedimentos de teste de máxima sensibilidade, seguido de análises dedicadas ao alvo de diagnóstico. ⁶ O papel dos laboratórios é fundamental para a realização de análises químicas e biológicas, estando sempre a par de novas técnicas analíticas. Trata-se, de momento, o meio de deteção mais fiável, apesar de algumas limitações.

4.1. ESPECTROMETRIA DE MASSA

O método analítico mais sensível e específico para deteção é a espectrometria de massa (EM) associada à cromatografia gasosa ou líquida de alta eficiência, que permite a identificação de qualquer EAA e metabolitos se suas estruturas químicas forem conhecidas.

Os instrumentos de EM de alta resolução ionizam e detetam milhares de compostos numa única operação, tornando-os adequados como métodos de análise, mas também para a aquisição de dados, para possível uso em investigações retrospectivas. ¹⁸

4.1.1. IDENTIFICAÇÃO

Segundo *Dunn et al.*, a identificação de diferentes compostos e os seus metabolitos é um desafio para obter distinção entre (i) compostos de massa atómica (MA) diferente; (ii) compostos com a mesma MA mas fórmula molecular e massa monoisotópica diferentes; (iii) compostos com a mesma MA e monoisotópica mas estrutura química diferente. ¹⁹

E existem diferentes níveis de confiança na identificação:

- Nível 1: uso de padrão de referência para comparação e correspondência de 2 ou mais características (Razão carga-massa (m/z), espectro de massa, MA);
- Nível 2: correspondência entre propriedades físico-químicas e/ou espectro, mas sem o padrão de referência;
- Nível 3: correspondência entre propriedades físico-químicas ou similaridade entre espectros de massa de compostos da mesma classe química. ^{18,19}

Level	Confidence of identity	Level of evidence
1	Confidently identified compounds	Comparison of two or more orthogonal properties with an authentic chemical standard analysed under identical analytical conditions
2	Putatively annotated compounds	Based upon physicochemical properties and/or spectral similarity with public/commercial spectral libraries, without reference to authentic chemical standards
3	Putatively annotated compound classes	Based upon characteristic physicochemical properties of a chemical class of compounds, or by spectral similarity to known compounds of a chemical class
4	Unknown compounds	Although unidentified and unclassified, these metabolites can still be differentiated and quantified based upon spectral data

FIGURA 5. Quatro níveis de identificação dos metabolitos (Sumner et al. 2007)

4.1.2. LIMITAÇÕES

Apesar de no nível I existir uma maior probabilidade de identificação, por vezes, é impossível distinguir isómeros pela sua semelhança, havendo necessidade de recorrer a outras técnicas. Nos restantes níveis, como não existem padrões de referência de todas as moléculas para comparação, dependem das bases de dados de diferentes laboratórios.¹⁸

Assim se revelam as limitações deste método, sendo a principal a identificação dos compostos, pois só os metabolitos identificados podem ser avaliados, manipulados e compreendidos em termos do seu papel fisiológico ou do seu envolvimento. O ideal seria a existência de padrões de referência para todos os compostos, mas seria irrealista adquirir ou sintetizar todos os metabolitos para permitir a aquisição dos seus dados e incorporação em bibliotecas espectrais de massa, pois tal, consistiria em processos muito demoradas e/ou dispendiosos.¹⁹

Certas ferramentas permitem a redução de pesquisa de metabolitos a um único ou pequeno número para atingir o nível 2 ou 3 de identificação. Incluem a comparação de dados de metabolitos até agora não identificados, como “*mass spectral tags*”; medições precisas de m/z, aquisição de espectros de massa de fragmentação relacionados com a estrutura química, a aplicação de conhecimentos químicos e biológicos, entre outros. Embora, conduzam a uma catalogação lenta dos dados, permitem aumentar o conhecimento de compostos específicos das amostras.

19

4.2. IMUNOENSAIOS

Os imunoensaios, devido à sua velocidade e sensibilidade, são uma possível opção de teste. São particularmente uteis quando o uso de certos EAA e pró-andrógenos cria uma dificuldade acrescida na distinção entre a versão endógena e exógena da mesma molécula e, não podem ser distinguidas das suas homólogas endógenas através da EM.

Porém, a sua principal desvantagem é a baixa especificidade, que pode surgir de diferentes interferências, mas com foco na reação cruzada entre compostos diferentes mas estruturalmente semelhantes que reagem com os anticorpos e, assim resulta num falso positivo que pode causar consequências graves na carreira do atleta.⁴

4.3. PERFIL DE ESTERÓIDES

O perfil de esteróides (PE) faz parte dos métodos de rotina de detecção do abuso de EAA adaptados aos laboratórios acreditados da AMA. Engloba a quantificação das frações livres e conjugadas com ácido glucurónico das principais espécies endógenas esteroidais na urina, como a T, E, androsterona (A), etiocholanolona (Etio), 5 α -androstano-3 α ,17 β -diol (α diol) e 5 β -androstano-3 α ,17 β -diol (β diol).^{18,20}

A abordagem principal é calcular a relação T:E na urina, que depende da produção de epitestosterona, um metabolito produzido nas células de Leydig que não é afetado por EAA exógenos, ou seja, em teoria, a administração de EAA exógenos irá reduzir a produção de T e E nas células de Leydig e aumentar a proporção T:E, proporcionando um marcador de *doping*.^{2,4}

4.3.1. LIMITAÇÕES

Contudo, esta técnica tem algumas limitações que originam falsos negativos e encobrimento de abuso de EAA:

- Polimorfismo da UDP-glucuronosiltransferase 2B17 (UGT2B17) – Esta enzima catalisa a transferência do ácido UDP-glucurónico para a T e torna-a mais hidrofílica, aumentando a sua excreção renal. A deleção no gene UGT2B17 reduz a glucuronidação da T, o que aumenta os níveis séricos de T mas diminui a sua excreção urinária e a relação T:E.^{4,21}
- Hormonas endógenas – A administração de hormonas como a gonadotrofina coriónica humana ou E vai aumentar a produção de T e E, o que resulta numa maior concentração de E na urina e a diminuição na relação T:E.^{4,20}
- Substâncias oxidantes – Adulteração das amostras com, por exemplo nitrito de potássio ou permanganato de potássio leva a alterações significativas nos parâmetros do PE, que seriam estáveis em condições normais.²⁰

4.4. RAZÃO ¹³C/¹²C

Outro método possível é a medição dos isótopos de carbono por EM para calcular a razão ¹³C/¹²C, que está dependente de produtos de “venda livre” que usam T e EAA de origem vegetal, que têm uma razão ¹³C/¹²C menor que a T endógena devido às diferenças nas vias de

síntese. Logo, diminuição na razão $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ da T na urina é indicativo da administração de substâncias proibidas.⁴

4.5. BIOENSAIOS

A utilização de bioensaios de A oferece vantagem em relação à EM, pois não requer conhecimento da estrutura química do analito, pelo que a associação é bastante benéfica para detecção e rastreio. Há incorporação do gene do RA em conjunto com indicador mediado pelo RA, que permite a leitura de resposta, numa cultura de células. Assim, a exposição a qualquer tipo de A presente na amostra, produz um sinal quantificável e indicação da presença de um A na amostra.⁴

5. ESTRATÉGIAS DE DISSUAÇÃO

Apesar dos vários métodos apresentados em cima, é fundamental arranjar mais estratégias para revelar a maior prevalência de *doping*. Deste modo, é preciso uma maior cobertura com testes fora de competição e/ou identificação de metabolitos de longo prazo, para alargar a janela temporal de detecção.

O uso de agentes ocultantes e de formulações de EAA que sofrem eliminação rápida são um problema constante na detecção. O abuso de EAA também causa efeitos permanentes em raparigas e mulheres, onde os níveis de força e performance não regressam aos valores iniciais mesmo após o fim da sua utilização.¹¹ Assim, para os combater, a testagem fora de competição é essencial para ajudar a prevenir *doping* antes das competições.

5.1. PASSAPORTE BIOLÓGICO DO ATLETA

Para evitar avaliações de um único ponto de tempo, a AMA elaborou o Passaporte Biológico do Atleta (PBA), com o objetivo de determinar um perfil altamente específico para cada atleta, avaliando parâmetros hematológicos padrão que deveriam ser estáveis ao longo do tempo na ausência de patologias ou *doping*, estabelecendo os pontos de referência.²² Está baseado num modelo Bayesiano, ou seja, integra um conjunto de dados heterogéneos a nível populacional obtidos a partir de análise de dados de biomarcadores, com os quais revela os limites de referência e intervalo de confiança. À medida que a quantidade de dados aumenta

em respeito a cada atleta, os limites são constantemente atualizados e ajustados de acordo com a sua variabilidade individual.^{18,23}

5.1.1. PASSAPORTE ESTEROIDAL DO ATLETA

Fundamentado neste modelo, surge o Passaporte Esteroidal do Atleta (PEA), o módulo esteroidal do PBA que consiste em marcadores específicos quantificáveis coligidos ao longo da carreira do atleta e os limites adaptados consoante os dados. Tanto fatores endógenos (sexo, idade, etnia e polimorfismo genético) como exógenos (dieta e medicação) influenciam os marcadores, uns estabelecem a linha base para o individuo e outros a fonte de alteração no metabolismo e excreção de EAA, respetivamente.^{18,20}

Para além de ajudarem na dissuasão do *doping*, os módulos PBA também ajudam na seleção de atletas suspeitos para uma testagem mais efetiva, são como uma impressão digital biológica dos efeitos do *doping* no corpo do atleta.¹⁸

5.2. MiRNA

Encontrar biomarcadores específicos e sensíveis não invasivos que possam ser medidos rotineiramente em amostras é um desafio, mas há um grupo promissor. Os miRNAs, fragmentos de 20-22 nucleótidos de RNA não codificadores que regulam a expressão genética pós-transcricional e estão presentes no soro, plasma, urina, saliva, e outros fluidos corporais. O seu potencial como biomarcadores no campo do *antidoping* depende da sua alta estabilidade durante o transporte e armazenamento, mesmo após de serem sujeitos a condições severas e fatores ambientais que degradariam a maioria dos outros miRNAs e a múltiplos ciclos de congelamento/descongelamento, permitindo um longo período de deteção.^{18,22}

6. ALTERNATIVAS INDETETÁVEIS

6.1. USO DE ESTERÓIDES DESIGNER

Estes diferentes métodos de deteção de grande sensibilidade levam à exploração de alternativas indetetáveis de *doping* de EAA como os ED, devido à sua estrutura química desconhecida. A grande dificuldade na identificação e quantificação de ED é a falta de informação na literatura e padrões de referência para calibração do equipamento analítico. Para combater o seu uso devem ser consideradas dois métodos: 1) a abordagem baseia-se nos

pontos em comum da estrutura química que os ED têm com os EAA já conhecidos, o que vai facilitar a sua identificação; 2) compra dos produtos que contêm ED, verificação da sua pureza e criação de padrões de referência baseados neles.^{2,16}

6.2. JANELA DE DETEÇÃO

O facto de as análises serem efetuadas em amostras de urina ou sangue significa que só apresentam as substâncias encontradas no momento de recolha e, cada SP tem a sua janela de deteção, variando de horas a meses após a última utilização, o que pode impedir o rastreio de certas substâncias. Para minimizar as limitações existentes, é necessário alargar a janela de deteção com teste aleatórios durante e fora de competição e a conservação das amostras durante 8 anos permite que se possa beneficiar das técnicas analíticas melhoradas e ferramentas de identificação e compilação de dados que possibilita novas oportunidades para encontrar provas de *doping*.^{4,23}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, a constante luta da AMA e as mudanças feitas na legislação em relação aos EAA e outras substâncias proibidas, levou a um maior controlo no fabrico de SA e constante desenvolvimento e evolução na área de deteção. O facto de os laboratórios conservarem as amostras durante 8 anos permite a análise com novos métodos de identificação e, potencialmente, descobrir a presença de EAA ou outras substâncias proibidas. Porém, a prevalência do *doping* é uma situação real e, o controlo cada vez mais apertado, impulsiona o desenvolvimento contínuo de novas ameaças de doping androgénico. A produção de novas estruturas de EAA e preparações farmacêuticas que diminui o seu tempo de ação dificulta a deteção, o que permite aos atletas alcançar uma vantagem sobre os concorrentes. Isto, por sua vez, requer vigilância contínua e inovação na ciência *antidoping* para manter uma dissuasão eficaz face à evolução das novas ameaças do *doping*.

O uso de EAA está a tornar-se num problema de saúde pública, começando a ser utilizado para efeitos estéticos e aumento de massa muscular. E a Internet, permite o crescimento deste mercado negro, não só como plataforma para a venda, mas também para a propagação de informação errónea. Este tipo de venda de produtos não regulamentados, incentiva a venda de produtos falsos que podem colocar em risco a saúde dos indivíduos.

Assim, é necessário apostar e investir na educação do público-alvo para aprenderem o perigo de uso de substâncias proibidas e os efeitos adversos que têm na saúde dos indivíduos, e também como identificar a presença de substâncias proibidas em SA.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bird SR, Goebel C, Burke LM, Greaves RF. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(2):196-221. doi:10.1177/0004563215609952
2. Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-Enhancing Substances in Sports: A Review of the Literature. *Sport Med*. 2015;45(4):517-531. doi:10.1007/s40279-015-0308-9
3. Kirkwood K. Addiction to Anabolic-androgenic Steroids: A Review. *Br J Pharm Res*. 2017;16(3):1-6. doi:10.9734/bjpr/2017/33224
4. Iyer R, Handelsman DJ. Androgens. *Front Horm Res*. 2016;47:82-100. doi:10.1159/000445159
5. Anti-doping W. WORLD ANTI-DOPING CODE 2021 Anti-Doping Code. Published online 2021.
6. Thevis M, Kuuranne T, Geyer H. Annual banned-substance review – Analytical approaches in human sports drug testing. *Drug Test Anal*. 2020;12(1):7-26. doi:10.1002/dta.2735
7. World Anti-Doping Agency. Standard Prohibited List - January 2020 - WADA. *World Anti-Doping Code*. 2020;(January):1-10.
8. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):199-211. doi:10.1007/s11154-015-9320-5
9. Fink J, Schoenfeld BJ, Hackney AC, et al. Anabolic-androgenic steroids: procurement and administration practices of doping athletes. *Phys Sportsmed*. 2019;47(1):10-14. doi:10.1080/00913847.2018.1526626
10. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: Effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):R47-R58. doi:10.1530/EJE-15-0080
11. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):502-521. doi:10.1038/bjp.2008.165
12. Nieschlag E, Nieschlag S. The history of discovery, synthesis and development of

- testosterone for clinical use. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):R201-R212. doi:10.1530/EJE-19-0071
13. Moës A. Anabolic steroids. *Farmaco Prat*. 1965;20(7):335-33565.
 14. Jennifer R. Schneider, Dave D. Chadee, Akio Mori, Jeanne Romero-Severson DWS. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1-7.
 15. Sagoe D, McVeigh J, Bjørnebekk A, Essilfie MS, Andreassen CS, Pallesen S. Polypharmacy among anabolic-androgenic steroid users: A descriptive metasynthesis. *Subst Abus Treat Prev Policy*. 2015;10(1). doi:10.1186/s13011-015-0006-5
 16. Gheddar L, Ameline A, Raul JS, Kintz P. Designer anabolic steroids: A challenge for toxicologists. *Toxicol Anal Clin*. 2019;31(4):293-297. doi:10.1016/j.toxac.2019.07.001
 17. Martínez-Sanz JM, Sospedra I, Ortiz CM, Baladía E, Gil-Izquierdo A, Ortiz-Moncada R. Intended or unintended doping? A review of the presence of doping substances in dietary supplements used in sports. *Nutrients*. 2017;9(10):1-22. doi:10.3390/nu9101093
 18. Ponzetto F, Giraud S, Leuenberger N, et al. Methods for Doping Detection. *Front Horm Res*. 2016;47:153-167. doi:10.1159/000445177
 19. Dunn WB, Erban A, Weber RJM, et al. Mass appeal: Metabolite identification in mass spectrometry-focused untargeted metabolomics. *Metabolomics*. 2013;9(SUPPL.1):44-66. doi:10.1007/s11306-012-0434-4
 20. Kuzhiumparambil U, Fu S. Effect of oxidizing adulterants on human urinary steroid profiles. *Steroids*. 2013;78(2):288-296. doi:10.1016/j.steroids.2012.12.001
 21. Greenwood CJ, Greenwood CJ. Males. *Int Law Reports*. 2015;25(5):698-704. doi:10.1017/cbo9781316152010.108
 22. Sessa F, Salerno M, Di Mizio G, et al. Anabolic androgenic steroids: Searching new molecular biomarkers. *Front Pharmacol*. 2018;9(NOV):1-12. doi:10.3389/fphar.2018.01321
 23. de Hon O, Kuipers H, van Bottenburg M. Prevalence of Doping Use in Elite Sports: A Review of Numbers and Methods. *Sport Med*. 2014;45(1):57-69. doi:10.1007/s40279-014-0247-x