



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Da terapêutica ao *doping*:

A utilização ilícita de fármacos para aumentar a
performance desportiva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Ana Margarida Ferreira Marques

Dissertação orientada por: Professora Doutora Ana Margarida Molinho Advinha

2021

Da terapêutica ao *doping*: a utilização ilícita de fármacos para aumentar a performance desportiva

Declaração de autoria de trabalho

“Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.”

(Ana Margarida Ferreira Marques)

“Copyright” por Ana Margarida Ferreira Marques.

“A universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

Agradecimentos

Entre o medo de acabar um percurso que foi duro, mas bonito havia uma missão em frente: escolher o tema da monografia. Lembro-me de o Gonçalo sugerir e fazer sentido. Sou atleta desde que me conheço, não se pode dizer de alta competição, mas a natação foi a minha vida por mais de uma década. Nadar era o que sabia, o que fazia todos os dias, descansando apenas um dia por semana. Se custava? Muito, porque nem sempre chegava onde queria, mesmo trabalhando muito. Apesar de ser contra os meus valores, no fundo sempre entendi a necessidade do *doping*. E por isso comecei, este trabalho, num caminho intenso, cheio de altos e baixos, que foi um dos maiores desafios da minha vida.

Tenho que começar por agradecer a todos os envolvidos no meu percurso académico. Todos os professores, funcionários e colegas de turma. À Professora Rosália que me ensinou a ler e a escrever e ao Professor Victor que me prendia com as teorias nas aulas de Filosofia. Entre os dois, desde a primária ao secundário, foram muitos os que me guiaram no percurso percorrido da infância à adolescência, ensinando-me e enriquecendo-me enquanto ser.

Agradeço agora a quem me ensinou uma arte e me guiou naquilo que quis estudar. A todos os docentes da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve. Um obrigada especial à Professora Ana Margarida Advinha que me orientou nesta loucura, incentivando sempre para que nunca me sentisse perdida. É um exemplo a seguir, o tipo de pessoa que quero ser quando for grande.

Admito o terror ou pavor que senti quando descobri que ia para longe de casa, mas estava descansada por ter alguém comigo. Bianca, Maria, Beatriz e Eva, obrigada não chega. Carolina e Ana, obrigada. Sónia, Tozé, Tomás e Vasco, obrigada por serem a minha família longe de casa.

Aos meus pais, por tudo e mais alguma coisa, mas sobretudo pelo amor, pela educação, apoio incondicional e oportunidades. Uma grande razão por ter escolhido ser farmacêutica foi ver-vos fazer o que amam todos os dias, mesmo naqueles menos bons. Foi pelo empenho de mudar, estar presentes e ser, de certa forma, pilares numa comunidade. Ao Pedro Manuel, meu mano, por me dar a sua opinião mesmo que não concorde, porque afinal de contas somos mais iguais do que pensam. Quero que contes sempre comigo.

Avô Zé e Avó Guida, pelo amor, comida e conselhos. Obrigada por terem arriscado há tantos anos atrás, fazendo com que eu tenha possibilidades e sonhos. São, sem dúvida, as pessoas dedicadas, honestas e trabalhadoras que quero ser quando for grande.

Avô Quim e Avó Nela, por quererem sempre o melhor para nós, mesmo quando não concordamos que seja no mesmo caminho. A minha avó é outro pilar numa comunidade, por mais que ela não concorde. Aos 83 anos ainda faz curativos, empresta medicamentos e dá conselhos de saúde a quem precisar, tal como aprendeu na escola de enfermagem. Espero um dia chegar aos calcanhares dela.

À minha madrinha, só Deus sabe o quanto gosto de ti. Foste a minha primeira melhor amiga, a minha irmã mais velha e a minha mãe quando era preciso. Obrigada não chega. Ao meu tio Gonçalo, pelas explicações de Física e Química e amor desde que me conheceu. Sandra e Mariana, quero agradecer por me lembrarem que a vida é muito melhor com brilhantes. Quero que sejam exatamente aquilo que quiserem e que aproveitem muito tudo o que a vida vos der.

Ao meu padrinho, espero que te tenha deixado orgulhoso. Obrigada por me fazeres sentir sempre especial. À minha tia Gó, por todas as vezes que me ouviu e me tratou como se fosse dela. Santiago e Salvador, que sejam sempre os meninos lindos e íntegros que conheço. Obrigada pelos mergulhos no mar, bola na areia e gelado na marina.

Aos pais do Gonçalo, obrigada por me tratarem como uma filha.

Gonçalo, obrigada não chega. Entre despedidas e desencontros, conseguimos chegar aqui. Um dia disseste-me que a sorte, na verdade, se chama sucesso e é algo que se constrói. Mas há outro tipo de sorte, como a sorte de te ter conhecido num certo jogo de futebol...

Resumo

Nos recentes dados disponíveis (2018), segundo a Autoridade de Antidopagem de Portugal (ADoP), o *doping* recaiu em 13 modalidades desportivas diferentes onde se verificaram 23 substâncias proibidas nas amostras biológicas. O processo para um atleta tomar a decisão de percorrer o caminho ilícito é complexo, onde é necessário realizar uma retrospeção acerca da sua capacidade e desempenho, e adotar um comportamento intencional e direcionado a um objetivo.

Como qualquer substância química com potencial terapêutico, o uso e abuso conduz a eventos adversos que poderão causar danos ou até levar à morte. Com o avanço da tecnologia, são mais facilmente detetadas estas irregularidades. No entanto, o número de estratégias para evitar a detenção, sofre também um aumento significativo.

Neste sentido, o presente trabalho apresentou como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura com o intuito de identificar, descrever e analisar as substâncias e os métodos para melhorar a performance de um atleta, como também, o controlo utilizado para os detetar. Isto inclui os mecanismos gerais de ação e eventos adversos provocados pelo seu abuso. Além disso, teve ainda como objetivo esclarecer as normas legislativas referentes ao *doping*.

Para tal, numa fase inicial foram descritos conceitos necessários para o entendimento do *doping* e de todos os seus envolventes, caracterizaram-se fármacos e os métodos ilícitos presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019), bem como as normas legislativas existentes e utilizadas pela Agência Mundial de Antidopagem. De seguida, na revisão sistemática de literatura foram identificados 16 artigos entre os anos de 2005 e 2017 focando a utilização de diversas substâncias, de onde se destaca o uso de esteroides.

Os principais resultados demonstraram que o controlo e deteção do *doping* continuam a apresentar um processo complexo, pelo que devem sempre acompanhar os avanços científicos, nomeadamente em relação a novos fármacos.

Palavras-chave: *doping*; performance; substâncias de uso proibido; métodos proibidos; eventos adversos e detenção.

Abstract

In the recent data available (2018), according to the Portuguese Anti-Doping Authority (ADoP), doping was in 13 different sports where there were 23 prohibited substances in biological samples. The process for an athlete to make the decision to take the illicit path is complex, where it is necessary to carry out a retrospective on his capacity and performance, and to adopt an intentional and goal-oriented behavior.

Like any chemical substance with therapeutic potential, use and abuse leads to adverse events that can cause damage or even lead to death. With the advancement of technology, these irregularities are more easily detected. However, the number of strategies to avoid detention is also significantly increased.

In this sense, the present work aimed to carry out a systematic review of the literature in order to identify, describe and analyze the substances and methods to improve the performance of an athlete, as well as, the control used to detect them. This includes the general mechanisms of action and adverse events caused by their abuse. In addition, it also aimed to clarify the legislative rules regarding doping.

For this purpose, in an initial phase, concepts necessary to understand doping and all its surroundings were described, drugs and illicit methods in the List of Prohibited Substances (2019) were characterized, as well as the existing legislative rules used by the World Anti-doping Agency. Then, in the systematic literature review, 16 articles were identified between the years 2005 and 2017 focusing on the use of various substances, from which the use of steroids stands out.

The main results showed that the control and detection of doping continue to present a complex process, so they must always accompany scientific advances, namely in relation to new drugs.

Keywords: *doping*; performance; prohibited use substances; prohibited methods; adverse events and detention.

Índice Geral

Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Abstract.....	vii
Índice Geral	viii
Índice de Figuras	xiii
Índice de Tabelas	xv
Abreviaturas, Convenções e Símbolos	xvi
Introdução.....	1
Capítulo I – Estado da Arte	3
A. Contextualização do <i>Doping</i>	4
1. Capacidade versus Desempenho	5
2. Componente Cultural e Psicossocial	7
3. Substâncias e Métodos Proibidos	9
B. Substâncias Proibidas	10
1. Esteroides Androgénicos Anabolisantes (AAS).....	10
1.1. Mecanismo Geral de Ação.....	11
1.2. Substâncias Proibidas.....	13
1.3. Eventos Adversos.....	16
a) Sistema Nervoso Central (SNC).....	17
b) Sistema Reprodutor.....	18
c) Sistema Hepático	19
d) Sistema Cardiovascular.....	21
2. Hormonas Peptídicas, Fatores de Crescimento, Substâncias Relacionadas e Miméticos	25
2.1. Eritropoietina (EPO) e Agentes que Afetam a Eritropoiese.....	25

a) Mecanismo Geral de Ação.....	26
b) Substâncias Proibidas.....	27
c) Eventos Adversos.....	32
2.2. Hormonas Peptídicas e seus Fatores de Libertação.....	34
a) Mecanismo Geral de Ação.....	35
b) Substâncias Proibidas.....	37
c) Eventos Adversos.....	38
2.3. Fatores de Crescimento e Moduladores de Fatores de Crescimento.....	38
a) Mecanismo Geral de Ação.....	39
b) Substâncias Proibidas.....	41
c) Eventos Adversos	42
3. Agonistas β -Adrenérgicos	42
3.1. Mecanismo Geral de Ação.....	44
3.2. Eventos Adversos.....	46
4. Hormonas e Moduladores Metabólicos	47
4.1. Inibidores da Aromatase.....	48
a) Mecanismo Geral de Ação.....	49
b) Substâncias Proibidas.....	49
c) Eventos Adversos.....	50
4.2. Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio (SERMS).....	50
a) Mecanismo Geral de Ação.....	51
b) Substâncias Proibidas.....	52
4.3. Agentes que Impedem a Ativação do Recetor Ativina IIB.....	52
a) Mecanismo Geral de Ação.....	53
b) Substâncias Proibidas.....	54
c) Eventos Adversos	54

4.4. Modeladores Metabólicos.....	54
a) Mecanismo Geral de Ação.....	55
b) Substâncias Proibidas.....	56
c) Eventos Adversos	57
5. Diuréticos e Agentes Mascarantes.....	58
5.1. Mecanismo Geral de Ação.....	58
5.2. Substâncias Proibidas.....	62
5.3. Eventos Adversos	62
6. Estimulantes.....	64
6.1. Mecanismo Geral de Ação.....	64
6.2. Substâncias Proibidas.....	64
6.3. Eventos Adversos	67
7. Narcóticos	67
7.1. Mecanismo Geral de Ação.....	67
7.2. Substâncias Proibidas.....	68
7.3. Eventos Adversos	68
8. Canabinóides	69
8.1. Mecanismo Geral de Ação.....	69
8.2. Substâncias Proibidas.....	69
8.3. Eventos Adversos	69
9. Glucocorticoides	70
9.1. Mecanismo Geral de Ação.....	70
9.2. Substâncias Proibidas.....	71
9.3. Eventos Adversos	71
C. Métodos Proibidos.....	71
1. Manipulação do Sangue e de Componentes do Sangue	71

2.	Manipulação Física e Química	72
3.	Dopagem Genética	72
D.	Aspetos Regulamentares.....	73
1.	Autorização de Introdução no Mercado (AIM).....	73
2.	Procedimentos para a Autorização de Utilização de Substâncias de Uso Proibido.....	74
3.	Controlo de Substâncias de Uso Proibido	76
	Capítulo II – Revisão Sistemática de Literatura	79
1.	Revisão Sistemática da Literatura	80
2.	Objetivo	80
	2.1. Questão de Investigação.....	81
3.	Método.....	82
	3.1. Critérios de Inclusão.....	82
	3.2. Critérios de Exclusão.....	83
4.	Pesquisa	83
	4.1. Palavras-chave.....	84
	4.2. Fontes de Informação.....	85
	4.3. Expressão de Pesquisa.....	85
	4.4. Seleção de Estudos.....	86
	4.5. Processo de Recolha de Dados.....	86
5.	Resultados.....	87
6.	Avaliação da Qualidade Metodológica.....	96
7.	Discussão	99
8.	Considerações Finais	101
	Capítulo III – Conclusões e Perspetivas Futuras	103
1.	Conclusões.....	104

2. Perspetivas Futuras	105
Referências Bibliográficas.....	107

Índice de Figuras

Figura 1.1- Níveis do Programa Mundial de Antidopagem.....	4
Figura 1.2- Esquema ilustrativo da correlação entre capacidade e desempenho.....	6
Figura 1.3- Esquema representativo das 6 fases que o atleta passa para tomar a decisão de usar <i>doping</i> segundo o método " <i>The Life Cycle Model</i> ".....	8
Figura 1.4- Representa as respetivas percentagens de achados analíticos adversos em cada classe de substâncias de todos os laboratórios certificados pela AMA, reportado em 2018 pela Anti-Doping Administration Management System (ADAMS) (5).....	11
Figura 1.5- Estrutura química do esteroide.....	12
Figura 1.6- Estrutura química da testosterona.....	16
Figura 1.7- Principais sistemas afetados pelo abuso de esteroides androgénicos anabolisantes.....	16
Figura 1.8- Esquema representativo das alterações que levam ao enfarte do miocárdio.....	22
Figura 1.9- Esquema representativo de como os esteroides androgénicos anabolisantes afetam o sistema de coagulação.....	23
Figura 1.10- Esquema representativo das alterações que levam à apoptose.....	24
Figura 1.11- Esquema representativo do grupo "Hormonas peptídicas, fatores de crescimento, substâncias relacionadas e miméticos".....	25
Figura 1.12- Esquema representativo da supressão e indução do promotor e enhancer eritropoietina (MacDougall IC. <i>New anemia therapies: Translating novel strategies from bench to bedside</i> . <i>Am J Kidney Dis</i> [Internet]. 2012;59(3):444-51. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1053/j).....	26
Figura 1.13- Esquema representativo do aumento de eritropoietina em condições de hipoxia.....	27
Figura 1.14- Esquema representativo das vantagens e desvantagens da eritropoietina recombinante humana em pacientes e atletas.....	29
Figura 1.15- Esquema representativo do feedback negativo da hormona do crescimento.....	36
Figura 1.16- Esquema representativo do mecanismo de ação da hormona adrenocorticotrofina humana (Whalen K, Finkel R, Panavelil T. <i>Farmacologia Ilustrada</i> 6.a ed. Artmed Editora; 2016).....	37
Figura 1.17- Esquema representativo da hidrólise de ATP.....	45
Figura 1.18- Esquema representativo do grupo "Hormonas e Moduladores Metabólicos".....	48
Figura 1.19- Esquema representativo da ação dos inibidores de aromatase.....	49
Figura 1.20- Subtipos de recetores de estrogénio.....	52
Figura 1.21- Moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs).....	52

Figura 1.22- Figura representativa do mecanismo geral de ação das ativinas II (Ethier JF, Findlay JK. Roles of activin and its signal transduction mechanisms in reproductive tissues. <i>Reproduction</i> . 2001;121(5):667-75.).....	53
Figura 1.23- Figura representativa da regulação de glucose (Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. <i>Pharmacol Res</i> [Internet]).....	56
Figura 1.24- Mecanismos de ação dos inibidores de anidrase carbónica, diuréticos tiazídicos, diuréticos de ansa e inibidores dos canais de sódio (Brunton L, Hilal-Dadan R, Knollman B. <i>As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman</i> 13.a ed. Artmed Editora; 2019).....	61
Figura 2.1- Mapa conceptual de pesquisa da revisão sistemática de literatura.....	84
Figura 2.2- Fluxograma de seleção de artigos/estudos para a revisão sistemática de literatura.....	88

Índice de Tabelas

Tabela 1.1- Esteroides androgénicos anabolisantes exógenos e endógenos	13
Tabela 1.2- Eritropoietina (EPO) e Agentes que afetam a Eritropoiese	27
Tabela 1.3- Hormonas Peptídicas e Fatores de Libertação	38
Tabela 1.4- Fatores de Crescimento e Moduladores de Fatores de Crescimento	42
Tabela 1.5- Inibidores da Aromatase	50
Tabela 1.6- Agentes que impedem a ativação do recetor ativina IIB	54
Tabela 1.7- Modeladores Metabólicos.....	57
Tabela 1.8- Estimulantes específicos e não específicos.....	65
Tabela 1.9- Narcóticos	68
Tabela 1.10- Glucocorticoides	71
Tabela 2.1- Expressão de pesquisa aplicada no PubMed (MEDLINE).....	85
Tabela 2.2- Descrição e caracterização das publicações dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura.....	89
Tabela 2.3- Descrição e caracterização dos estudos incluídos na revissão sistemática de literatura.....	92
Tabela 2.4- Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura.....	97

Abreviaturas, Convenções e Símbolos

AAA- Achados Analíticos Adversos

AC- Anidrase Carbónica

AEM- Agência Europeia de Medicamentos

EAA- Esteroide Androgénico Anabolisante

ACTH- Hormona Adrenocorticotrofina Humana

ACtRII- Recetores de Ativinas II

ADoP- Autoridade de Antidopagem de Portugal

AEE- Agentes Estimulantes da Eritropoiese

AH- Adenoma Hepatocelular

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

AMA- Agência Mundial de Antidopagem

AMPK- Proteína Quinase Dependente de AMPK

AtRIIA- Recetor Ativina Humana IIA

AUT- Autorização de Utilização Terapêutica

AVC- Acidente Vascular Cerebral

BMPs- Proteínas Morfológicas Ósseas

CIF- Classificação Internacional de Funcional

CMA- Código Mundial de Antidopagem

COI- Comité Olímpico Internacional

CRH- Fator de Libertação Corticotrófico

DAC- Doença Arterial Coronária

DHEA- Desidroepiandrosterona

EM- Estado-Membro

EMi- Enfarte do Miocárdio

EPO- Eritropoietina

FDA- *Food and Drugs Administration*

FCF- Fatores de Crescimento Fibroblásticos

FSH- Hormona Folículo Estimulante

FV- Fibrilação Ventricular

GBB- γ -butinobetaína

GC- Hormona Gonadotrofina Coriônica Humana

GDFs- Fatores de Diferenciação de Crescimento

GH- Hormona do Crescimento

GnRH- Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

GV- Glóbulos Vermelhos

Hb- Hemoglobina

HDL- Lipoproteína de Alta Densidade

HGF- Fatores de Crescimento Hepatocitários

HIFs- Fatores de Transcrição Induzíveis por Hipoxia

HPS- Eixo Hipotálamo-Hipófise-Supra-renal

HSL- Hormona Sensível à Lipase

HSP- Hiperplasia Supra-renal Cogênita

IGF-1- Fator de Crescimento Insulina-*like*

IgG1- Imunoglobulina humana G1

INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LCM- *“The Life Cycle Model”*

LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade

LH- Hormona Luteinizante

MGF- Fatores de Crescimento Mecânicos

NEP- Proteína Estimuladora de Eritropoiese

NF- κ B- Fatores Nucleares κ B

OPMD- Distrofia Muscular Oculofaríngea

PA- Pressão Arterial

PC1- Pró-hormona convertase 1

PDGF- Fatores de Crescimento Plaquetários

PEG- Polietilenoglicol

PKA- Proteína Quinase A

PMA- Programa Mundial de Antidopagem

POMC- Proteína pró-Opiomelanocortina

RA- Recetor Androgénico

RDA- República Democrática da Alemanha

R-EPO- Recetor da Eritropoietina

RE- Recetores de Estrogénio

rHuEPO- Eritropoietina Recombinante Humana

RM- Recetores Mineralocorticoides

SDCM- “*Sport Drug Control Model*”

SERMs- Moduladores Selectivos dos Recetores de Estrogénio

SF- “*scatter factors*”

SNC- Sistema Nervoso Central

SOP- Síndrome de Ovário Poliquístico

TGF- β - Fator de Crescimento Transformador β

THC- Δ^9 - tetrahydrocannabinol

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

TSH- Hormona Estimulante da Tiróide

TXA2- Tromboxano A2

UNESCO- Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

Segundo a instância internacional, *doping* é o ato de administrar substâncias para inibir ou melhorar a performance desportiva, sendo que no dicionário de língua portuguesa a definição é mais complexa. Nele, *doping* é uma substância química que melhora artificialmente o desempenho de um atleta ou animal de competição e/ou administração ou uso deste tipo de substâncias, proibidas em competições desportivas. Como descrito, sendo proibidas em competição desportivas, existem inúmeras organizações nacionais e internacionais que tentam diminuir, e até fazer desaparecer o *doping*, com base na regulamentação e testagem nos eventos desportivos e fora deles. Para que isto aconteça com sucesso, é necessário que haja um esclarecimento claro de certos conceitos e um conhecimento farmacológico coerente das substâncias utilizadas. A maioria das substâncias presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019), se não todas, quando prescritas por um médico nas dosagens certas e para as condições certas significam que podem curar e/ou aliviar dor, exercendo eventos adversos mínimos e controláveis. No mundo desportivo, quando a escolha é realizada para atingir certos objetivos, é necessário perceber que o controlo clínico é não existente, ou é mínimo, o que pode conduzir à morte prematura do atleta. Todas as substâncias presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) encontram-se nesta monografia, tal como outros métodos também utilizados. Esta Lista não é definitiva, uma vez que é periodicamente atualizada, facto que se explica pela evolução da ciência e pela vontade crescente de ganhar sem olhar a meios (1–3).

Por causa desta evolução constante, é necessário olhar também para as Autorizações de Introdução no Mercado (AIM), pois é a partir dessas autorizações que uma substância é introduzida clinicamente num país. É necessário também perceber o conceito de Autorizações de Utilização Terapêutica (AUT) para reconhecer as exceções no controlo de atletas medicados cronicamente. Se o controlo de substâncias proibidas não evoluir com as substâncias e métodos, será cada vez mais fácil ocorrerem ilegalidades (3–5).

A solução para este problema é procurada desde o início dos Jogos Olímpicos, na Grécia Antiga, embora a comunicação social o procure demonstrar apenas como um problema de carácter individual e/ou de personalidade é necessário identificá-lo também, como um problema de saúde pública (6).

No *doping* há sempre uma pergunta implícita: quais as consequências para a saúde de indivíduos saudáveis?

Esta monografia tem como intuito responder a esta pergunta. Este trabalho apresenta como principal objetivo avaliar a utilização ilícita de fármacos para o aumento da performance desportiva, caracterizando-os, tentando perceber a sua efetividade e segurança. Para tal, esta monografia divide-se em três capítulos.

No primeiro capítulo, desenvolve-se descritivamente o estado da arte, ou seja, apresentam-se as definições e conceitos envolventes na ação *doping*, as substâncias proibidas e os seus mecanismos gerais de ação e eventos adversos, alguns métodos proibidos como a dopagem genética e aspetos regulamentares como a autorização de utilização de alguma destas substâncias.

No segundo capítulo, utiliza-se uma metodologia sistemática, explícita e reprodutível com a Revisão Sistemática de Literatura, onde se identifica e avalia a informação disponível. Esta resume os estudos mais relevantes de forma a identificar e avaliar a informação disponível para a comprovação de evidência clínica, ou a falta dela, numa questão de investigação específica.

E por fim, no último capítulo, verifica-se um somatório de todas as conclusões emanadas ao longo da monografia e o acrescento de perspetivas futuras.

O caminho percorrido para alcançar o “espírito desportivo”, isento de *doping* é promissor, embora longo, depende sobretudo do carácter do atleta.

Capítulo I

Estado da Arte

A. Contextualização do *Doping*

Segundo a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) - *doping*, representa o uso de substâncias proibidas e/ou métodos para melhorar o desempenho e os resultados desportivos. Normalmente, quando se fala em *doping*, pensa-se apenas na administração de substâncias de uso proibido. No entanto, *doping* também inclui a utilização de métodos proibidos, sendo disso exemplo o *doping* genético, ou ainda, o ato de recusar um teste de controlo anti *doping* e/ou a tentativa de alterar os resultados destes testes de controlo (7).

No mundo do desporto, existem diversas associações que têm um importante papel no controlo de atividades ilegais relacionadas com o *doping*. Em Portugal, exemplo disso é a Autoridade Antidopagem de Portugal (ADoP), que para além das suas funções de controlo, assume também grande relevância na educação da comunidade desportiva, enquanto parceira de federações internacionais contra o *doping*.

A Agência Mundial de Antidopagem (AMA) é responsável pela publicação do Código Mundial de Antidopagem (CMA) (2015). A ADoP segue o CMA, que define que a informação e educação sobre a luta contra o *doping*, é uma das principais vertentes do Programa Mundial de Antidopagem (PMA). Este código, no artigo 18, estabelece que o princípio básico de informação e formação é a preservação do espírito desportivo, e o objetivo fundamental, a prevenção de praticantes desportivos optem pela utilização, de forma voluntária ou involuntária, de substâncias e/ou métodos proibidos (8,9).

O PMA abrange todos os elementos precisos para garantir boas práticas no âmbito de programas antidopagem nacionais e internacionais, dividindo-se por níveis (Figura 1.1) (9).



Figura 1.1- Níveis do Programa Mundial de Antidopagem

Este programa também visa preservar os valores intrínsecos do desporto – ética, *fair play* e honestidade; saúde; excelência no rendimento; carácter e educação; divertimento e satisfação; trabalho de equipa; dedicação e empenho; respeito pelas regras e pelas leis; respeito por si próprio e pelos outros participantes; coragem; espírito de grupo e solidariedade. Facilmente, estes valores intrínsecos são resumidos numa expressão – “espírito desportivo”. *Doping* trata-se nada mais, nada menos, que o contrário de “espírito desportivo” (9).

1. Capacidade *versus* Desempenho

Necessariamente, quando se fala em atividade física é fundamental falar em funcionalidade, e para a perceber, é necessário esclarecer dois conceitos importantes - capacidade e desempenho. Esta funcionalidade é preponderante num atleta de alta competição não apenas a nível físico, mas também a nível cognitivo. Sendo assim, utiliza-se a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF) (2004), que esclarece o que são a capacidade e o desempenho, dois qualificadores dos domínios da componente “*Atividades e Participação*” (10).

A capacidade descreve a aptidão de um atleta para executar uma tarefa ou ação ajustada ao ambiente, isto é, para avaliar a capacidade é necessário um ambiente “padronizado”, eliminando o impacto de variáveis externas. Este qualificador visa indicar o nível máximo provável de funcionalidade que a pessoa pode atingir num dado domínio, em dado momento. Assim, com este parâmetro é permitido haver comparações internacionais entre atletas se a padronização do ambiente for correta (10).

De certa forma, o desempenho está relacionado com a capacidade, sendo descrito como o que o indivíduo faz no seu ambiente de vida habitual (quotidiano), incluindo-se aqui o contexto social. O desempenho pode ser também entendido como o “envolvimento numa situação de vida” ou a “experiência vivida” das pessoas no contexto real em que vivem (10).

A diferença entre a capacidade e o desempenho reflete a diferença entre os impactos do ambiente real e os do ambiente uniforme, fornecendo informação útil sobre o que pode ser modificado no ambiente de um indivíduo, para melhorar o seu desempenho. Neste caso em concreto, o que se pode fazer no ambiente de um atleta para melhorar os seus resultados (10).

No esquema abaixo pretende-se estabelecer uma correlação entre os dois qualificadores de maneira a, não só perceber as suas diferenças, como também entender as situações contextuais do tema (Figura 1.2).

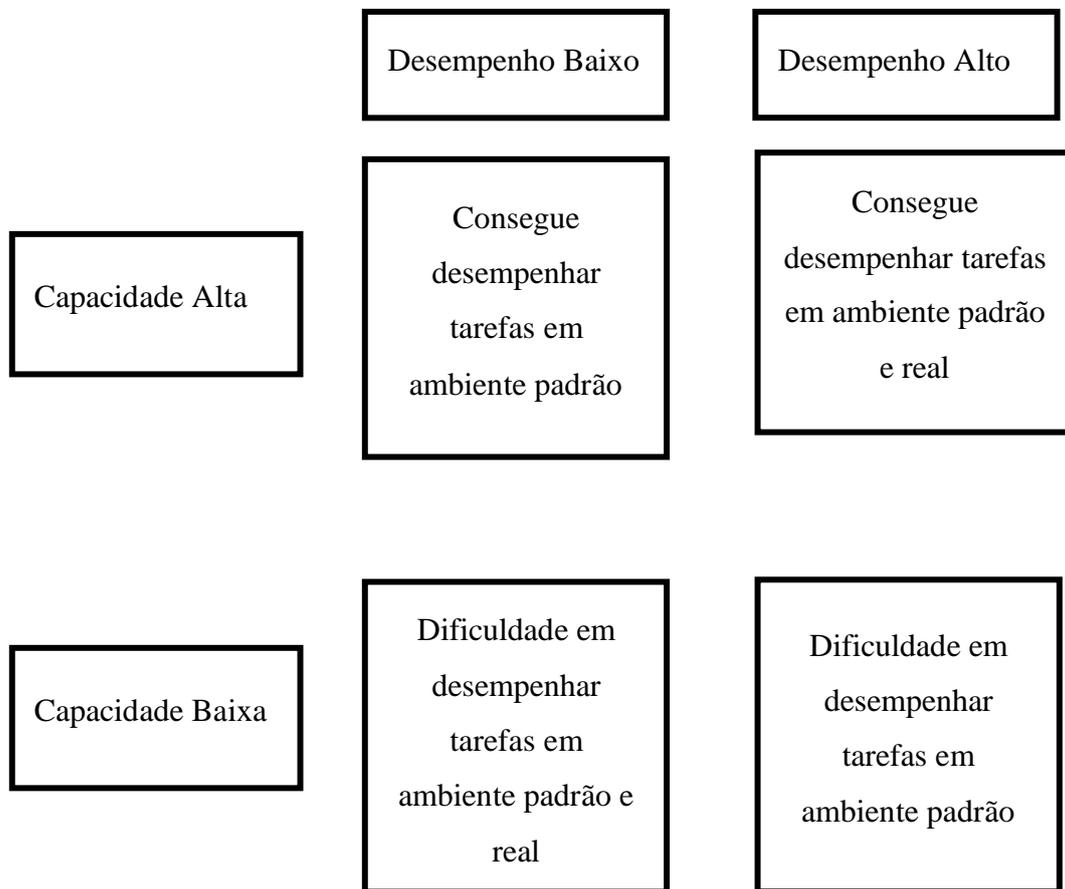


Figura 1.2- Esquema ilustrativo da correlação entre capacidade e desempenho

Um atleta que tenha capacidade alta, indica-nos que ajustado a um ambiente padrão é capaz de executar o seu desporto com o maior sucesso. No entanto, se o mesmo não se verificar num ambiente real, digamos por exemplo, um nadador que treine todos os dias numa piscina municipal da sua cidade e por alguma razão seja necessário mudar de recinto, havendo uma diminuição na performance, leva a concluir que apenas será bom atleta num ambiente padronizado, neste caso, na piscina municipal da sua cidade. O mesmo já não acontece se essa mudança, para um novo recinto for bem-sucedida, onde o nadador, independentemente do local onde treine, terá um bom resultado, tendo por isso capacidade e desempenho altos. O mesmo não acontece quando se fala em capacidade baixa, havendo sempre dificuldades em executar tarefas em ambiente padrão. Seguindo

o pensamento, um atleta que não consegue obter um bom resultado neste tipo de ambiente, se não o fizer em contexto real, não será um atleta de sucesso. Apesar de poder ter um desempenho alto, isso não significa que no dia-a-dia, em treinos constantes obtenha sucesso. Isto sucede se, por exemplo, num jogo de futebol importante for um dos melhores em campo e não ceder à pressão, não significando isso, que nos treinos diários obtenha os melhores resultados.

Na realidade, o que a Figura 1.2 representada nos demonstra é que, para que um atleta seja o melhor dos melhores, terá sempre de ter capacidade e desempenho altos. Para atingir estes dois qualificadores na sua plenitude, o que se verifica inúmeras vezes, é que os atletas recorrem a substâncias de forma ilícita, sendo que se desenvolve a presente monografia.

2. Componente Cultural e Psicossocial

Muitas são as razões apontadas para o *doping* ser reconhecido como um problema, pois não só coloca a saúde de atletas em perigo, como vai contra a integridade do desporto, destruindo a ideia de comparações justas e o bom exemplo a atletas mais novos (11).

De maneira a tentar perceber o porquê, de apesar de tudo isto, atletas utilizarem o *doping* é necessário analisar os processos psicológicos. Para isto, desenvolveram-se dois métodos que tomam em conta os ambientes de desportos competitivos, onde ocorre a adição e os determinantes psicossociais da função humana. O *The Life Cycle Model* (LCM) e o *Sport Drug Control Model* (SDCM) são dois modelos criados para avaliar estes tópicos e chegar ao fundo da questão. Ambos os modelos consideram que o *doping* é um comportamento intencional, autorregulado e direcionado a um objetivo (12,13).

A LCM é um modelo genérico que pretende descrever as fases associadas ao aumento da performance desportiva, sem especificar os processos psicológicos subjacentes relacionados ao uso de *doping*. Neste existem três grupos de risco: relacionados com traços de personalidade (por exemplo: autoestima, moralidade, perfeccionismo); fatores sistémicos (por exemplo, ambiente da equipa, políticas antidoping); e fatores de situação (por exemplo, acesso e disponibilidade de substâncias, pressão). Para além disto, a LCM explica que a decisão cometer *doping* é o resultado de seis fases: escolha, comprometimento para atingir objetivo, execução, feedback sobre a realização do objetivo, avaliação e ajuste de metas, e decisão de repetir ou não (Figura 1.3) (14–17).

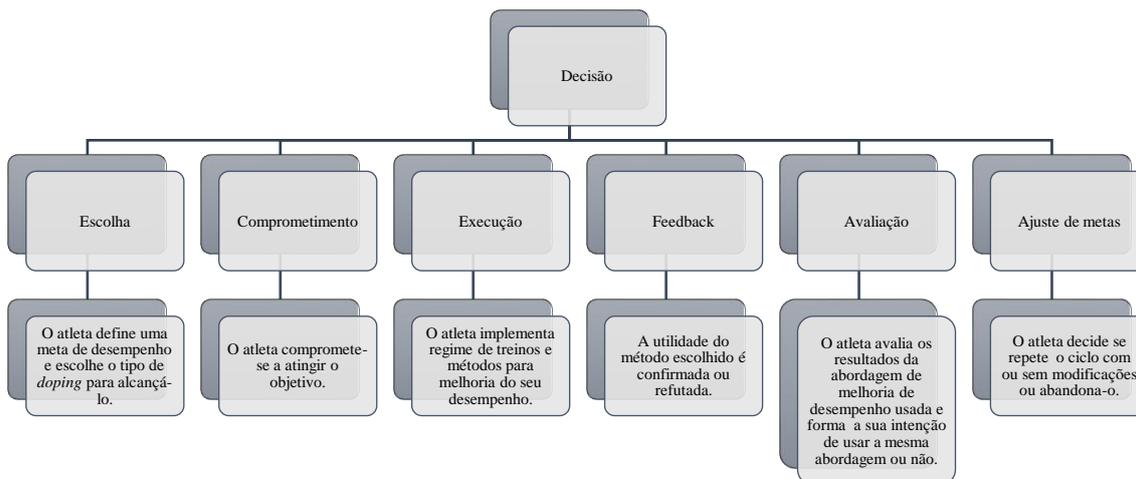


Figura 1.3- Esquema representativo das 6 fases que o atleta passa para tomar a decisão de usar doping segundo o método “The Life Cycle Model”

Atletas transitam de uma fase para a outra devido ao conjunto da sua personalidade, fatores sistemáticos e fatores de situação. Isto é mais claro no momento da escolha, onde fatores como a motivação pessoal (personalidade), a disponibilidade de substâncias, os sistemas de controlo (fatores sistémicos) e a definição de objetivos (fatores de situação) vão influenciar a decisão de usar ou não uma substância/método ilegal e qual. Isto é um processo contínuo, normalmente até os atletas decidirem abandonar (14).

O SDCM é baseado em modelos sociais cognitivos que procura apelar ao medo e abordagens normativas. De acordo com este modelo, avaliações das ameaças, incentivos, normas sociais, moralidade, perceber a legitimidade de políticas antidoping e fatores de personalidade (autoestima e otimismo) formam as atitudes e intenções na utilização de doping (13).

Este método é uma abordagem útil para entender os determinantes do uso de doping, mas até agora apenas um pequeno conjunto das variáveis cognitivas e sociais mencionadas foi testado e comprovado (12).

Na realidade, a natureza humana é marcada pela vontade de vencer, muitas vezes não olhando a meios para atingir os fins. Do ponto de vista psicológico, um atleta com bom desempenho a utilizar doping será tentado a repetir o uso de substâncias ilícitas em

competições futuras. Por esta razão, é importante educar os atletas sobre os riscos que correm ao tomar estes fármacos, não apenas no sentido ético da questão, mas também no sentido da sua segurança (18).

Finalmente, é necessário reforçar que os esforços de prevenção devem melhorar e intervenções, baseadas em evidência científica, devem ser aplicadas. Estas medidas devem envolver treinadores, equipa médica e famílias.

3. Substâncias e Métodos Proibidos

A AMA é responsável pela publicação do CMA que define os critérios para que uma substância ou método possa ser considerado como dopante. Uma substância é dopante se se verificarem dois dos critérios seguintes:

- a) Prova que tem potencial para melhorar, ou melhora, o rendimento desportivo;
- b) Prova que constitui um risco efetivo ou potencial para a saúde de um atleta;
- c) Viola o “*espírito desportivo*”.

Caso haja prova que certa substância ou método tem potencial para mascarar a utilização de outras substâncias ou métodos proibidos, estes também serão considerados como dopantes (9).

Após a verificação destes critérios, a lista de substâncias e métodos proibidos é publicada e revista, no mínimo com periodicidade anual, para a formação de uma nova lista atualizada. A lista será então traduzida para a língua do país, no caso de Portugal, a ADoP é responsável pela tradução, onde em caso de alguma confusão, a versão inglesa prevalece. Por fim, a lista de substâncias e métodos proibidos é aprovada pelo Governo e publicada através da associação de antidopagem nacional (3,9).

A Portaria n.º 329/2018 de 20 de dezembro publicada *Diário da República* aprova a lista de substâncias e métodos proibidos que entrou em vigor no dia 1 de janeiro de 2019. Esta veio revogar a Portaria n.º 381/2017, de 19 de dezembro. Segundo a nova portaria, substâncias não aprovadas oficialmente são qualquer substância farmacológica que não tenha sido aprovada por qualquer autoridade de saúde pública, para uso terapêutico em humanos e que não conste na lista de substâncias e métodos proibidos pela AMA. Isto inclui substâncias em desenvolvimento pré-clínico ou clínico, ou que foram

descontinuadas, substâncias de síntese ou substâncias aprovadas apenas para uso veterinário. Estas substâncias são proibidas em competição e fora da competição (3).

As substâncias proibidas presentes nesta lista incluem: esteroides androgênicos anabolisantes; hormonas peptídicas; fatores de crescimento e seus moduladores; beta-agonistas; moduladores metabólicos; diuréticos e agentes mascarantes; estimulantes; narcóticos e canabinóides; e glucocorticoides. Estão presentes também os seguintes métodos: manipulação do sangue e seus componentes, bem como a manipulação química e física e a dopagem genética e celular (3).

B. Substâncias Proibidas

1. Esteroides Androgênicos Anabolisantes (EAA)

Segundo a AMA e a partir dos dados mais recentes (2018), os agentes anabolisantes são as substâncias mais utilizadas no *doping* representando 44% dos Achados Analíticos Adversos (AAA) nos laboratórios credenciados pelas agências de antidopagem (Figura 1.4). O EAA mais utilizado trata-se de o estanozolol, um esteroide androgênico anabolisante exógeno e clenbuterol incluído na alínea “Outros agentes anabolisantes” presente na Lista de Substâncias Proibidas (2019). Apesar de a utilização de EAA ser maioritariamente associada a atletas do sexo masculino, a sua prevalência no sexo feminino tem vindo a aumentar. Também tem vindo a crescer a utilização por não atletas, mas apenas por homens que desejam melhorar a sua aparência física (3,5,19,20).

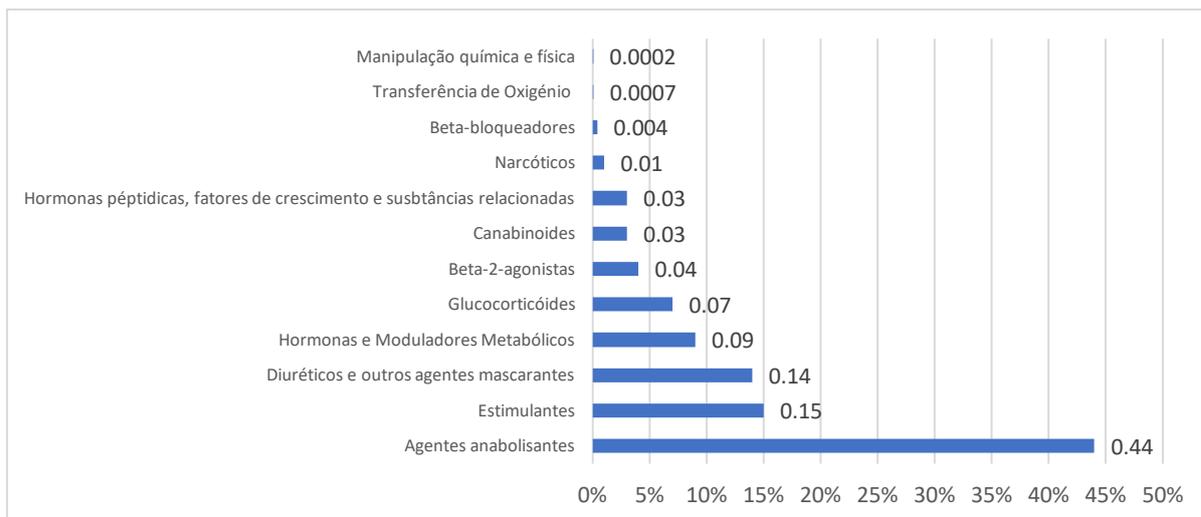


Figura 1.4- Representa as respectivas percentagens de achados analíticos adversos em cada classe de substâncias de todos os laboratórios certificados pela agência mundial de antidopagem, reportado em 2018 pela Anti-Doping Administration and Management System (ADAMS) (5)

Estas substâncias são usadas com o intuito de aumentar a massa muscular e peso corporal, no entanto, para o aumento da força é necessário o uso de baixas doses em indivíduos que realizam exercício físico regularmente. Os efeitos adversos são graves e dependem da duração e da dose dos EAA. A morte prematura provocada por doenças cardiovasculares e a infertilidade em ambos os sexos são os dois principais problemas. Estas substâncias têm sido ainda muito associadas ao aparecimento de acne e carcinoma hepático, colocando em risco a vida dos seus consumidores (19).

Recentemente, também as mudanças comportamentais e efeitos psicológicos têm sido associadas ao uso crónico de EAA. A prevalência do uso de EAA depende de muitos fatores incluindo as políticas do governo e os sistemas de saúde do país. Contextos sociais como a ocupação profissional, por exemplo militares e competição de *body-building*, levam a uma maior prevalência de consumo de EAA (21,22).

1.1. Mecanismo Geral de Ação

Um esteroide é definido pela sua estrutura química (quatro anéis de carbono) sendo que, a posição de oxigénios e hidrogénios vão determinar a sua atividade biológica (Figura 1.5). Pequenas diferenças na localização de elementos químicos determinam grandes efeitos e por isso, executam muitos processos celulares além dos óbvios, como a sinalização sexual (22).

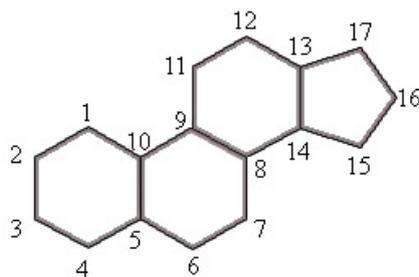


Figura1.5- Estrutura química do esteroide

A primeira molécula formada no corpo que contém a estrutura esteroide é o lanosterol. A partir dela, todos os outros tipos de esteroides são formados, como, por exemplo, o colesterol. O colesterol é associado à deposição anormal nas paredes das artérias, levando a um maior risco de enfarte do miocárdio (EMi) e acidentes vasculares cerebrais (AVC). No entanto, este tem um papel fundamental na manutenção da fluidez das membranas e é uma molécula preponderante, visto que a partir dela, todas as hormonas esteroides são formadas (22).

Os esteroides androgénicos anabolizantes têm duas ações: a androgénica e a anabólica. A ação androgénica permite o desenvolvimento e manutenção das características sexuais primárias e secundárias, enquanto a ação anabólica é responsável por inibir a perda de azoto na urina e estimular a síntese de proteína, particularmente no músculo esquelético. Sendo assim, a ação androgénica exerce efeitos em tecidos reprodutivos, músculos, ossos, folículos capilares da pele, fígado e rins, e ainda, no sistema nervoso, sistema hematopoiético e sistema imunológico (22,23).

Particularmente no feto masculino a ação androgénica caracterizam-se pelo desenvolvimento dos ductos *wolffianos* (epidídimo, ducto deferente e ducto ejaculatório) e dos genitais externos masculinos (pénis, uretra e escroto). Para além disso, a ação androgénica leva a um aumento da laringe (causando um aprofundamento da voz), o crescimento de pelos terminais (nas regiões pubiana, axilar e facial), um aumento da atividade da glândula sebácea (podendo conduzir ao aparecimento de acne) e efeitos no sistema nervoso central (SNC) (libido e aumento dos comportamentos agressivos). Nos homens, os EAA são essenciais para sustentar a função reprodutiva e desempenham um papel importante na manutenção dos ossos e músculos esqueléticos, na função cognitiva e na sensação de bem-estar (23).

Os ovários e as glândulas suprarrenais são as duas principais fontes de substâncias androgénicas nas mulheres e a testosterona é produzida diretamente a partir dos ovários. A testosterona pode ainda ser produzido a partir de androgénios mais fracos, androstenediona e desidroepiandrosterona (DHEA), sintetizados pelos ovários e glândulas suprarrenais, respetivamente. Em mulheres jovens e em pré-menopausa, o ovário é responsável pela produção de cerca de 25% da testosterona, derivando a restante de andrógenos adrenais. No entanto, na menopausa, a produção de testosterona pelo ovário aumenta para 50% e continua a libertar andrógenos pela estimulação de gonadotrofinas pós-menopáusicas (23).

Os efeitos das substâncias androgénicas são modulados a nível celular pelas enzimas conversoras de esteroides, dentro do tecido alvo específico. Nos tecidos-alvo reprodutivos, a testosterona pode ser considerada uma pré-hormona, sendo que é convertida em 5-alfa-redutase. Nos outros tecidos, como no tecido adiposo e partes do cérebro, a testosterona é convertida pela aromatase em estradiol. Com modificações estruturais na testosterona, a ação anabólica pode ser aumentada, mas, mesmo assim, não pode ser completamente dissociada dos efeitos androgénicos. Daí, estas substâncias serem denominadas por esteroides androgénicos anabolisantes (23).

1.2. Substâncias Proibidas

Todos os esteroides incluídos na Lista de Substâncias Proibidas (2019) encontram-se na Tabela 1.1, sendo que estão divididos em esteroides androgénicos anabolisantes exógenos e esteroides androgénicos anabolisantes endógenos. Os EAA exógenos são versões criadas sinteticamente a partir da testosterona, enquanto os EAA endógenos são sintetizadas pelo corpo humano, estando envolvidas com as vias metabólicas da testosterona. Segundo ainda a Lista de Substâncias Proibidas (2019), existem outros agentes anabolisantes incluídos, mas não limitados: o clenbuterol, os moduladores seletivos dos recetores androgénicos, a tibolona, o zeranol e o zilpaterol (3).

Tabela 1.1- Esteroides androgénicos anabolisantes exógenos e endógenos

Esteroides androgénicos anabolizantes exógenos	Esteroides androgénicos anabolizantes endógenos
1-Androstenediol (5a-androst-1-ene-3b,17b-diol)	4-Androstenediol (androst-4-ene-3β,17β-diol)
1-Androstenediona (5a-androst-1-ene-3,17-diona)	4-Hidroxitestosterona (4,17β-dihidroxiandrost-4-en-3-ona);

Esteroides androgénicos anabolizantes exógenos	Esteroides androgénicos anabolizantes endógenos
1-Androsterona (3a-hidroxi-5a-androst-1-ene-17-ona)	5-Androstenediona (androst-5-ene-3,17-diona);
1-Testosterona (17b-hidroxi-5a-androst-1-em-3-ona)	7- α -hidroxi-DHEA
Bolasterona	7- β -hidroxi-DHEA
Calusterona	7-ceto-DHEA
Clostebol	19-Norandrostenediol (estre-4-ene-3,17-diol);
Danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]pregna-4-en-20-in-17a-ol)	19-Norandrostenediona (estre-4-ene-3,17-diona);
Dehidroclormetiltestosterona (4-cloro-17b-hidroxi-17a-metilandrost-1,4-dien-3-ona)	Androstanolona (5 α -dihidrotestosterona, 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona);
Desoximetiltestosterona (17a-metil-5a-androst-2-ene-17b-ol e 17a-metil-5a-androst-3-ene-17b-ol)	Androstenediol (androst-5-ene-3 β ,17 β -diol);
Drostanolona	Androstenediona (androst-4-ene-3,17-diona);
Estanozolol	Boldenona
Estembolona	Boldiona (androsta-1,4-diene-3,17-diona);
Etilestrenol (19-norpregna-4-em-17a-ol)	Epiandrosterona (3 β -hidroxi-5 α -androstan-17-ona);
Fluoximesterona	Epi-dihidrotestosterona (17 β -hidroxi-5 β -androstan-3-ona);
Formebolona	Epitestosterona;
Furazabol (17a-metil[1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5a-androstan-17b-ol)	Nandrolona (19-nortestosterona);
Gestrinona	Prasterona (dehidroepiandrosterona, DHEA, 3 β -hidroxiandrost-5-en-
Metandriol	Testosterona
Mestanolona	
Mesterolona	
Metandriol	
Metiltestosterona	
Metasterona (17b-hidroxi-2a,17a-metilandrosta-1,4-dien-3-ona)	

Esteroides androgénicos anabolizantes exógenos	Esteroides androgénicos anabolizantes endógenos
Metildienolona (17b-hidroxi-17a-metilestra-4,9-dien-3-ona)	
Metil-1-testosterona (17b-hidroxi-17a-metil-5a-androst-1-ene-3-ona)	
Metilnortestosterona (17b-hidroxi-17a-metilestr-4-em-3-ona)	
Metribolona (metiltrienolona, 17b-hidroxi-17a-metilestra-4,9,11-trien-3-ona)	
Mibolona	
Norboletona	
Noretandrolona	
Oxabolona	
Oxandrolona	
Prostanozol (17b-[(tetrahidropiran-2-il)oxi]-1'H-pirazolo[3,4:2,3]-5a-androstano)	
Quimbolona	
Tetrahydrogestrinona (17-hidroxi-18a-homo-19-nor-17a-pregna-4,9,11-3-ona)	
Trembolona (17b-hidroxiestr-4,9,11-trien-3-ona)	

O EAA endógeno mais conhecido e provavelmente mais importante é a testosterona. A partir dela, são sintetizados quase todos os EAA exógenos. Identificada pela primeira vez em 1935, a hormona esteroide C-19 também chamada de testosterona é derivada do colesterol e tem uma estrutura parecida com o esteroide androstano, sendo que, muitas das substâncias relacionadas ou derivadas da testosterona têm como referência este facto (Figura 1.6). Esta hormona tem ainda um isómero, a epitestosterona, que tem um H na posição 17 com orientação diferente. Nos humanos, na biossíntese a partir do colesterol o precursor imediato é androstenediona, que através da enzima 17 β -hidroxiesteroidehidrogenase é transformada em testosterona (19).



Figura 1.6 - Estrutura química da testosterona

A testosterona, como a maioria das hormonas esteroides, altera a bioquímica celular através de uma interação com o núcleo celular. Devido ao seu caráter lipossolúvel, facilmente atravessa a membrana celular ligando-se a uma proteína que a transporta até ao núcleo. Ali, a testosterona interage com recetores hormonais e ativa a síntese de uma ou mais proteínas que podem ser enzimas ou proteínas estruturais (22).

1.3. Eventos Adversos

Os eventos adversos acontecem sobretudo o SNC, o sistema reprodutor, o sistema hepático e o sistema cardiovascular (Figura 1.7).

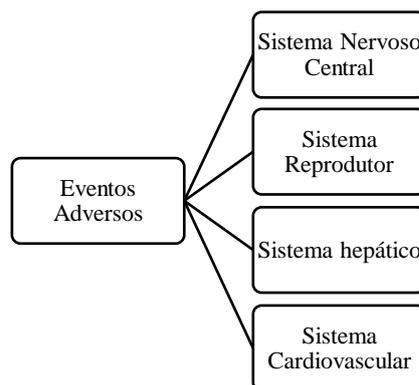


Figura 1.7- Principais sistemas afetados pelo abuso de esteroides androgénicos anabolisantes

a) Sistema Nervoso Central (SNC)

O efeito do uso de EAA no SNC é pouco conhecido. Como todas as substâncias aditivas melhora o humor imediatamente após a administração, embora tenha efeitos eufóricos menos pronunciados. A interrupção do uso leva a uma série de sintomas onde, muitas vezes, é necessário o acompanhamento por um médico endocrinologista e um psiquiatra. As mudanças comportamentais que ocorrem em pessoas que utilizam EAA tem uma forte correlação com as ações biológicas destas moléculas, sendo que estas afetam fortemente os recetores de sinalização que estão presentes nas regiões cerebrais críticas, ou seja, hipotálamo anterior, substância cinzenta e parte central e medial do núcleo amigdalóide, onde se processa a expressão do medo, ansiedade e agressão (21).

O SNC possui uma abundância de recetores para substâncias androgénicas e estrogénicas e uma alta atividade local da aromatase. Para além disso, a utilização de EAA pode afetar a concentração de neuroesteróides endógenos. Após a ligação com recetores intracelulares androgénicos, os EAA, quando administrados em altas doses, induzem stress oxidativo, prejudicando a atividade mitocondrial. Este stress oxidativo é responsável pela apoptose de neurónios dopaminérgicos e da beta-amiloide, ação essa que contribui para a o surgimento e/ou progressão de doenças neurodegenerativas, como por exemplo, a doença de Alzheimer, visto que a acumulação do péptido beta-amiloide 42 desempenha um papel importante nesta doença (21).

Altas concentrações de EAA podem ainda alterar a transmissão intracelular dependente de cálcio, aumentando a estimulação dos recetores de glutamato, associada ao aumento do influxo de cálcio através dos canais iónicos ligados a recetores. A sinalização prolongada de cálcio é uma das causas do stress oxidativo e consequentemente da apoptose de células. Pode ainda verificar-se neurotoxicidade, perturbando o equilíbrio neurotrófico que leva a distúrbios comportamentais. Para além disto, os níveis de serotonina baixam aquando do uso destas substâncias, contribuindo para a utilização compulsiva de drogas, provocando a dependência. Apesar de tudo isto, quando a exposição ao stress oxidativo é baixa alguns EAA podem ser neuroprotetores (21).

Nos homens, doses crescentes de EAA aumentam o comportamento agressivo como resposta à provocação. A testosterona pode causar hipomania (comum no transtorno bipolar), agressão ou tendência à violência (21,24).

Quando um EAA é retirado, é necessário tomar atenção a certos aspetos, sobretudo por provocar dependência. A ocorrência de depressão encontra-se associada e inclui alteração de humor, falta de interesse nas rotinas diárias, hipersónia, perda de apetite, perda de libido e pensamentos suicidas. Todavia, ainda não é possível prever o risco de sintomas psiquiátricos induzidos pelos EAA (21).

b) Sistema Reprodutor

Já no sistema reprodutor, a produção de testosterona endógena é menor no sexo feminino do que no masculino, o que leva a que as mulheres tenham menos concentração de testosterona no sangue. Está demonstrado que a utilização persistente de EAA conduz a danos no sistema reprodutivo em ambos os sexos. Após a retirada destas substâncias, os níveis séricos de gonadotrofina e testosterona levam semanas, senão meses, a voltarem à normalidade (conforme o tempo de abuso de EAA). Isto resulta em efeitos profundos e prolongados no sistema reprodutor, podendo potencialmente levar à infertilidade (19,25).

A função gonadal normal depende do eixo hipotálamo-hipofisário através da secreção da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo e das gonadotrofinas, hormona folículo estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), pela glândula pituitária. A utilização de EAA vai provocar a diminuição da secreção de gonadotrofinas pelas duas vias, ou seja, atua diretamente na glândula pituitária ou diminui a libertação de GnRH. A supressão da libertação de gonadotrofinas da hipófise acontece por feedback negativo (19).

No sexo feminino, os eventos adversos mais comuns caracterizam-se por irregularidades menstruais como a menarca tardia, a oligomenorreia e a amenorreia secundária. Além disso, poderá haver dismenorreia, anovulação, hipertrofia do clitóris, alterações de libido e atrofia uterina, sendo muitas vezes permanentes (19).

De 1965 a 1989, a República Democrática da Alemanha (RDA) conduziu um programa sistemático de *doping* em atletas femininas de elite para avaliar o desempenho desportivo. A estas mulheres eram administradas doses de ésteres de nandrolona e testosterona muitas vezes superiores às utilizadas nos atletas do sexo masculino para eventos semelhantes. A revisão de documentos científicos após a unificação da Alemanha em 1990, sugerem que a utilização de EAA nestas atletas de elite foi altamente eficaz, principalmente em eventos que exigiam força e velocidade. Por esta razão, a administração sistemática de EAA em

atletas do sexo feminino foi considerada um sucesso. Apesar dos eventos adversos sentidos pelas atletas, muitas vezes as administrações continuavam. No caso de eventos intoleráveis, como hirsutismo ou lesão hepática, interrompiam as doses de EAA e eram retiradas da competição (20,25).

Embora exista alguma evidência acerca do uso de EAA pelo sexo feminino, os efeitos de altas concentrações endógenas de androgénio continuam pouco relatados. Também é necessário tomar especial atenção a mulheres com condições associadas ao aumento da produção de androgénios como, por exemplo, a hiperplasia supra-renal congénita (HSC) e o síndrome de ovário poliquístico (SOP), tendo estas uma vantagem indevida em relação as suas colegas (20).

No sexo masculino, o facto de os EAA diminuírem as concentrações de gonadotrofinas leva a uma diminuição nos níveis séricos de testosterona, conduzindo a um hipogonadismo induzido por EAA. Esta doença provoca atrofia testicular, oligospermia, azoospermia e outras anormalidades espermáticas. Para além disso, é reportado em alguns homens que utilizam frequentemente EAA, a falta de libido, a disfunção erétil e até mesmo a ginecomastia. Já na próstata é possível que haja hiperplasia, hipertrofia e cancro (19).

Além de causar a diminuição da testosterona endógena através da inibição da secreção da gonadotrofina, o uso de EAA pode ainda acelerar a taxa de depuração metabólica da testosterona ou inibir a sua biossíntese por ação direta nas gônadas (19).

c) Sistema Hepático

Entre os eventos adversos provocados pelo abuso de EAA o mais comum e proeminente é a hepatotoxicidade. A alquilação da posição 17-hidroxi da testosterona permite a formação de compostos que podem ser usados oralmente e a alquilação dos anéis A, B e C do esqueleto esteroide resulta em EAA que resistem ao metabolismo hepático. Estes tipos de esteroides têm uma hepatotoxicidade alta e são potencialmente fatais levando ao aumento de enzimas hepáticas (como o aspartato e a alanina aminotransferase), da amílase, lípase e creatina quinase e à diminuição da capacidade hepática para metabolizar xenobióticos. Associada à toxicidade, vêm problemas como a icterícia, colestase, peliose hepática, adenomas hepáticos, hemorragias, cistos hepáticos, necrose hepatocelular,

hepatite e carcinoma hepático. A oximetolona e a metil testosterona são mais frequentemente associadas ao carcinoma (26).

A peliose hepática é um distúrbio vascular do fígado caracterizada por múltiplas formações císticas preenchidas por sangue. Apesar de ser incomum é um distúrbio com complicações graves, visto que é assintomática. A peliose está associada não só ao uso prolongado de EAA, mas também de contraceptivos orais, tamoxifeno e ao alcoolismo crónico. Foram discutidos dois mecanismos para o aparecimento da peliose: um congénito e um infeccioso. A hipótese do mecanismo congénito diz que a hiperplasia dos hepatócitos pode ser parcialmente responsável pela obstrução mecânica das veias hepáticas e pela formação de nódulos e tumores. Já a hipótese infecciosa explica que, uma malformação adquirida do sistema sinusoidal, pode ser desencadeada por condições locais de pressão intravascular alteradas, substâncias tóxicas ou proliferação ativa de células endoteliais. Por sua vez, esta última pode ser desencadeada por fatores envolvidos na angiogénese e a *Bartonella* é única entre as bactérias na indução de tais fatores (26–30).

Os atletas que tomam EAA durante um longo período de tempo devem ser considerados um grupo de risco para o desenvolvimento de tumores hepáticos, particularmente o adenoma hepatocelular (AH). O AH é um tumor hepático benigno relativamente raro e fortemente associado à toma de contraceptivos orais. Num estudo em ratos, examinaram-se os efeitos hepáticos aquando a administração de altas doses de estanozolol. Verificou-se que houve uma diminuição dos níveis dos citocromos P450 e B5, indicando uma menor capacidade na metabolização de xenobióticos. Os fígados dos animais exibiram ainda lesões inflamatórias e degenerativas, indicando um aumento de risco de desenvolvimento de tumores (26,31).

Apesar da colestase ser característica e responsável por mortes ocorridas em idosos e doentes debilitados, há evidência de que os EAA contribuem para várias mortes. A colestase corresponde a uma interrupção ou diminuição do fluxo biliar, provocando icterícia através da acumulação de bilirrubina no sangue. A acumulação de bile leva a uma rutura dos microfilamentos dos hepatócitos, provocando a incapacidade das células para transportar a bile, transformando-se um ciclo vicioso (32).

A inflamação é uma característica inseparável da lesão hepática aguda e crónica. Com grande número de macrófagos, células dendríticas, e células *natural killer*, o fígado é

nada mais, nada menos que um “órgão imunológico”. Este é um órgão essencial, envolvido ativamente em inúmeras atividades metabólicas e, como consequência, é exposto a altos níveis de oxidantes endógenos e exógenos, metabolitos de vias bioquímicas. A função hepática é uma das produções intracelulares mais ativas.

O EAA apresenta um efeito duplo e dependente da dose nas células hepáticas, induzindo a produção de colagénio em baixas doses e a morte celular por apoptose em concentrações mais altas, de maneira dependente do stress oxidativo. De maneira independente do stress oxidativo, ativado por EAA, há um fator de transcrição que desempenha um papel crucial na resposta celular à transdução de sinal do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (um dos responsáveis pela inflamação, proliferação e morte celular programada), desempenhando também um papel protetor e promovendo a apoptose celular (26).

d) Sistema Cardiovascular

Os EAA têm um efeito protetor no sistema cardiovascular num intervalo de doses fisiológicas, no entanto, as doses acima disso são tóxicas aumentando o risco cardiovascular. O mecanismo da toxicidade neste sistema ainda não é completamente compreendido, sendo que, estudos demonstram dois mecanismos principais. O primeiro diz que a regulação genética importante para a ligação de EAA ao recetor androgénico (RA) é alterada sendo que leva a uma mudança conformacional desses recetores. Os dímeros de RA são então transportados para o núcleo, do citoplasma, onde se ligam aos elementos reativos androgénicos do ADN, regulando assim a transcrição dos genes em cooperação com co-reguladores, resultando assim em efeitos tóxicos. O outro mecanismo diz que os dímeros de RA se ligam a proteínas citoplasmáticas através de uma variedade de vias que induzem diretamente toxicidade. O grau de toxicidade varia em relação a vários fatores: dose, ciclo de uso e diferenças inter e intra-individuais. As doenças cardiovasculares são consideradas uma das maiores ameaças à vida humana, sendo um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Estas incluem a doença arterial coronária (DAC), hipertensão, arritmia, cardiomiopatia e tromboembolismo pulmonar, entre outras. A patogenicidade varia conforme o tipo de doença mas, no caso do abuso de EAA, as diferenças advém do individuo, apresentando diversos sinais e sintomas (33).

Na calcificação vascular, os EAA aumentam o grau de calcificação por ligação aos RA, induzindo diretamente dano celular o que resulta em perda de elasticidade do tecido e hiperplasia fibrótica. A hiperplasia é um aumento de um órgão ou de um tecido devido a

um aumento do número de células que os constituem. Esta resulta geralmente de uma estimulação normal (34,35).

A aterosclerose é uma doença caracterizada pela presença de lesões com aspeto de placas (ateromas) resultando no estreitamento das artérias. Existe um distúrbio do metabolismo lipídico que causa o aparecimento de ateromas sendo que, há uma diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e um aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Para além deste distúrbio nos níveis de LDL e HDL, foi provado que os EAA também são responsáveis pelo aumento de níveis de homocisteína. A homocisteína, um aminoácido, é um produto intermediário da biossíntese normal dos aminoácidos metionina e cisteína. Este forma-se através da desmetilação da metionina na dieta, a partir de proteínas animais. Os níveis aumentados de homocisteína levam à proliferação de células musculares vasculares lisas, disfunção endotelial, dano oxidativo, aumento da síntese de colagénio e deterioração da elasticidade das artérias. A disfunção na concentração de homocisteína provoca aterosclerose, levando a uma menor expressão de RA e, conseqüentemente, um maior número de EAA na circulação podendo provocar espasmos nas artérias coronárias. Os espasmos juntamente com a aterosclerose aumentam, significativamente, o risco de vir a sofrer um enfarte do miocárdio. Todo este mecanismo está representado na Figura 1.8 (36–38).

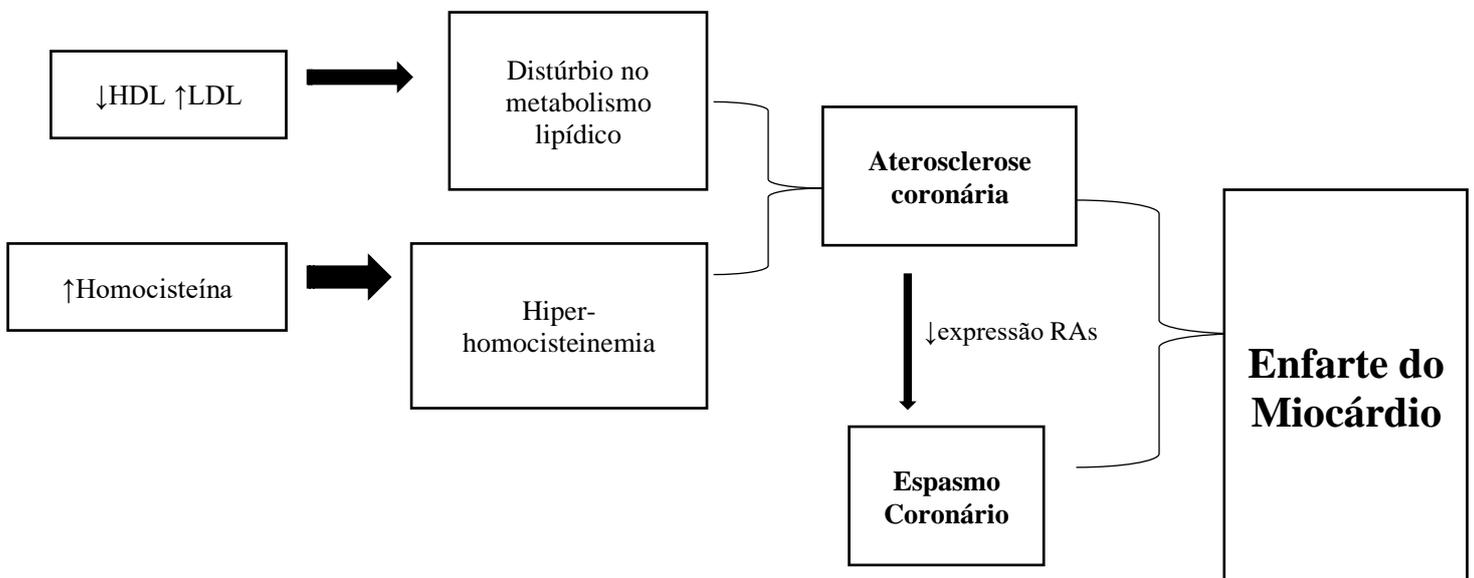


Figura 1.8- Esquema representativo das alterações que levam ao enfarte do miocárdio

Os EAA apresentam a capacidade de afetar diretamente o sistema de coagulação, levando a um maior risco de embolias, nomeadamente a nível tromboembólico e pulmonar (Figura 1.9). Os esteroides têm a capacidade de melhorar a síntese e agregação de plaquetas e de promover a síntese de trombina e tromboxano A2 (TXA2) que inibe a produção de prostaciclina, um inibidor da agregação plaquetária. A testosterona é ainda o esteroide responsável pela regulação da densidade do recetor TP α e β nas plaquetas e células vasculares, afetando a função de coagulação (36,39–46).

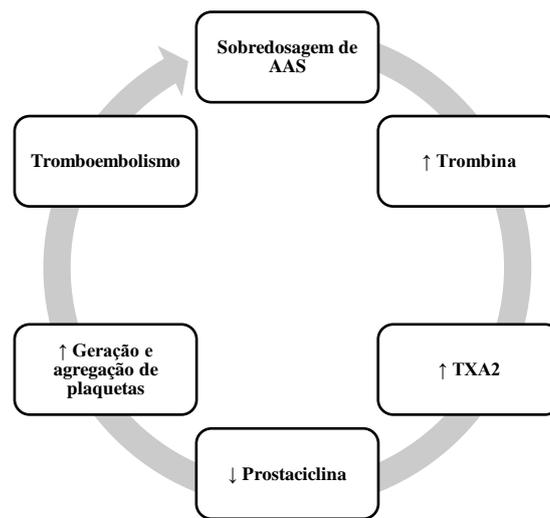


Figura 1.9 -Esquema representativo de como os esteroides androgénicos anabolizantes afetam o sistema de coagulação

Quanto à hipertensão, a associação entre os EAA e a pressão arterial (PA) ainda não é clara. O aumento da PA pode persistir por longos períodos e alguns estudos demonstram que houve uma elevação persistente por 5 a 12 meses após a cessação. Numa hipertensão reversível há retenção de água e sódio no rim, provocada pelo consumo de EAA, que resulta num aumento do volume de sangue, podendo isto justificar a elevada PA. Já na hipertensão irreversível, a aterosclerose induzida por EAA será a principal causa do aumento da PA (36,47–52).

Uma dose fisiológica de EAA liga-se diretamente aos RA nas artérias e promove a libertação de óxido nítrico para inibir a tensão do músculo liso, ativando os canais iónicos, como o canal de cálcio. No entanto, doses superiores causam espasmo coronário. A vasoconstrição súbita causa descolamento de placas ateroscleróticas resultando na necrose miocárdica isquémica. O miocárdio também pode sofrer apoptose de maneira

dependente da dose de EAA. Estes promovem o influxo do íon cálcio e a sua mobilização, aumentando a permeabilidade mitocondrial resultando na libertação de fatores de apoptose, como a caspase-3 (Figura 1.10). As caspases são uma família de enzimas protéases, que desempenham papéis fundamentais na morte celular programada, sendo a caspase-3 uma das principais na degradação proteolítica durante a apoptose (53–61).

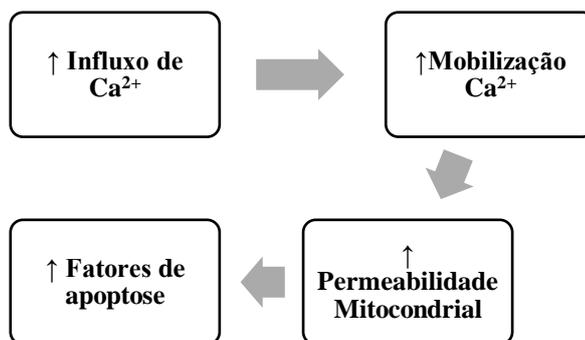


Figura 1.10- Esquema representativo das alterações que levam à apoptose

A hipertrofia cardíaca patológica do uso recorrente de EAA distingue-se da hipertrofia fisiológica, onde a primeira causa redução da complacência ventricular e degradação de inotrópicos cardíacos. Verificou-se que a atividade de 5a-redutase, aromatase e RA foram significativamente mais elevados em corações hipertróficos e, conseqüentemente, os EAA estimulam a síntese proteica, um processo vital do crescimento cardíaco nas células do miocárdio. Adicionalmente, os EAA aumentam a síntese de colagénio e de fibroblastos do miocárdio. Muitos dos indivíduos que sofrem desta patologia são atletas que usam EAA há muito tempo, nomeadamente *bodybuilders*, onde o efeito acumulativo dos EAA leva a hipertrofia e, conseqüentemente, causam a disfunção e a insuficiência cardíaca (43,62–66).

Nos eventos adversos do sistema cardiovascular, falamos ainda da arritmia onde os EAA podem induzir uma atividade elétrica anormal do coração. Isto é demonstrado nos electrocardiogramas onde, geralmente, é observado um atraso na onda QRS, fibrilação ventricular (FV), batimento ectópico supraventricular e ventricular. Para além disso, sabe-se que a nandrolona, combinada com exercício físico, aumentava substancialmente a incidência de FV. A longo prazo, os EAA induzem distúrbios anatómicos cardíacos por afetarem uma série de neurotransmissores, como os dopaminérgicos (36,67–69).

Num somatório que resume a letalidade dos EAA, estes podem inibir rapidamente a recaptação de catecolaminas e, conseqüentemente, aumentar a sua concentração nos recetores. A combinação de EAA e exercício físico vai estimular de tal maneira o sistema nervoso simpático, que induz uma desordem funcional nos terminais do axónio simpático, responsáveis pela condução de impulsos. Esta desordem aumenta a suscetibilidade de FV, resultando numa súbita paragem cardíaca (42,70–75).

2. Hormonas Peptídicas, Fatores de Crescimento, Substâncias Relacionadas e Miméticos

Este grupo de substâncias proibidas é um dos maiores na Lista de Substâncias Proibidas (2019). Dele fazem parte: a Eritropoietina (EPO) e Agentes que Afetam a Eritropoiese, Hormonas Peptídicas e os seus Fatores de Libertação e os Fatores de Crescimento e Moduladores de Fatores de Crescimento (Figura 1.11) (3).

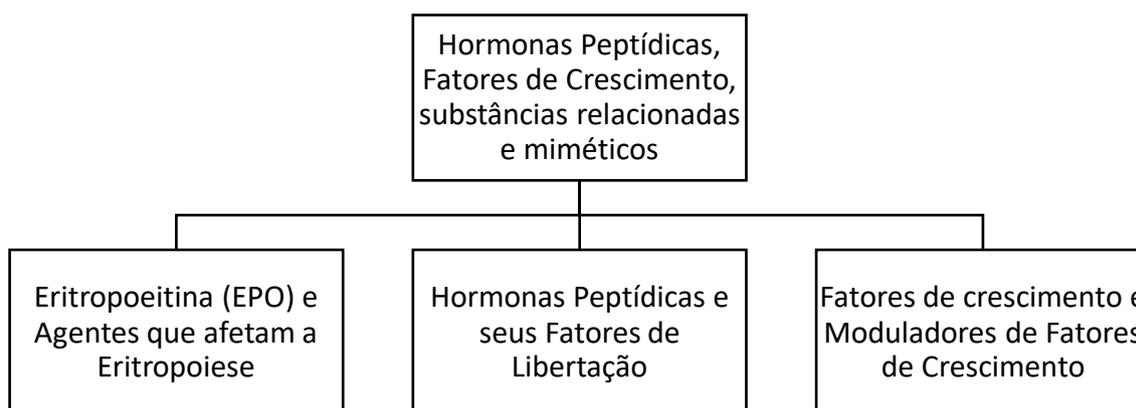


Figura 1.11- Esquema representativo do grupo "Hormonas peptídicas, fatores de crescimento, substâncias relacionadas e miméticos"

2.1. Eritropoietina (EPO) e Agentes que Afetam a Eritropoiese

A EPO é uma glicoproteína hormonal composta por 165 ou 166 aminoácidos que contêm três cadeias laterais de oligossacáridos ligadas a N e uma ligada a O. O seu peso molecular varia entre 3 a 4 kDa e a N-glicosilação é um passo importante, porque regula a afinidade ao recetor, a *clearance* e tempo de meia-vida. Os fibroblastos peritubulares no córtex renal são o principal local de síntese. Apesar disto, também é possível encontrar mRNA de EPO no fígado, no baço, na medula óssea, no pulmão e no cérebro onde pode ser produzida em pequenas quantidades. No feto, o principal local de síntese é o rim (76,77).

A síntese de glóbulos vermelhos (GV) que distribui oxigênio no nosso corpo é regulada pela hormona EPO, um fator essencial para a viabilidade e proliferação de progenitores eritropoéticos na medula óssea. Esta mantém a concentração de hemoglobina no sangue constante, em situações normais e em situações anormais é a principal responsável pela anemia. Os GV circulam no sangue durante 100 a 120 dias e depois são fagocitados pelos macrófagos na medula óssea, no baço e no fígado. Num humano saudável, a medula óssea é responsável por produzir cerca de 2,5 milhões de reticulócitos a cada segundo. Normalmente, baixas concentrações de EPO são encontradas em doenças autoimunes e infecciosas (76).

a) Mecanismo Geral de Ação

A produção de EPO é estimulada por hipoxia e controlada ao nível da transcrição. Assim que a EPO se liga ao recetor EPO (R-EPO), induz a estimulação da tirosina quinase, cuja ativação conduz à fosforilação de várias proteínas, incluindo a R-EPO. Desta forma, várias vias intracelulares são ativadas. A síntese de EPO depende então, da taxa de transcrição do gene e é controlada por fatores de transcrição induzíveis por hipoxia (HIFs), sendo o mais importante o fator induzível por hipoxia 1 (HIF-1). O promotor EPO (5') é suprimido pelo fator de crescimento GATA-2 (guanina-adenina-timina-adenina 2) e pelo fator nuclear κ B (NF- κ B) em condições de normoxia, sendo que sob hipoxia, os fatores de crescimento GATA-2 decrescem. Por outro lado, o enhancer da EPO (3') é ativado pelo HIF (Figura 1.12) (76,78–80).

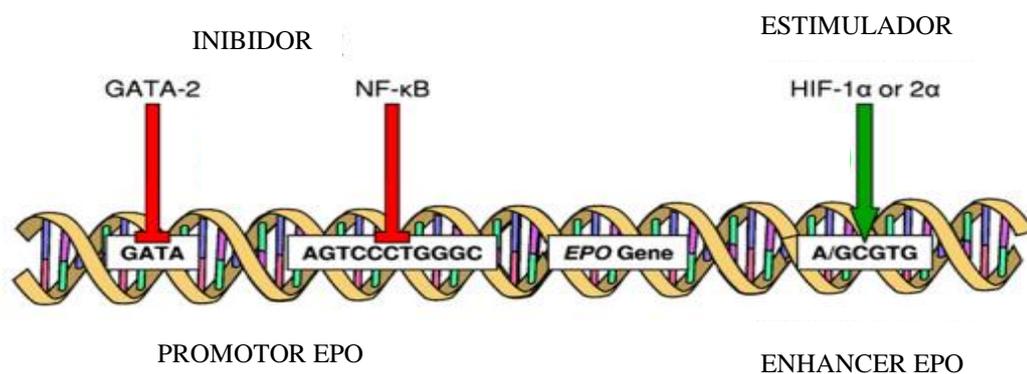


Figura 1.12- Esquema representativo da supressão e indução do promotor e enhancer eritropoietina (MacDougall IC. *New anemia therapies: Translating novel strategies from bench to bedside. Am J Kidney Dis* [Internet].

2012;59(3):444–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j>

Em condições normais de oxigênio, as três subunidades α do HIF são rapidamente degradadas por proteossomas. Quando o oxigênio no organismo diminui, os HIFs são ativados induzindo a expressão de vários genes sendo um deles o gene de transcrição EPO (presente no cromossoma 7). Nesta situação, a atividade dependente de oxigênio de fatores induzíveis por hipoxia hidroxilados deixa de funcionar, o que estabiliza a subunidade HIF- α e ativa a dimerização de HIF- β e a transcrição de EPO (Figura 1.13). Nas subunidades de resposta HIF, o maior ativador é da EPO é HIF-2 que é composto por HIF-1 β e HIF-2 α (40,78).

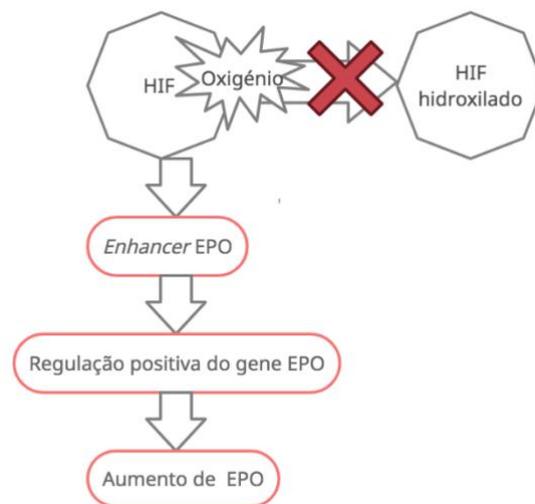


Figura 1.13- Esquema representativo do aumento de eritropoietina em condições de hipoxia

b) Substâncias Proibidas

Na Lista de Substâncias Proibidas (2019), na Eritropoietina (EPO) e Agentes que Afetam a Eritropoiese estão incluídas as substâncias presentes na Tabela 1.2 (3).

Tabela 1.2- Eritropoietina (EPO) e Agentes que afetam a Eritropoiese

Eritropoietina (EPO) e Agentes que afetam a Eritropoiese
Agonistas dos recetores de eritropoietina
Agentes ativadores do fator indutível de hipoxia
Inibidores GATA
Inibidores do fator de crescimento transformador- β (TGF β)
Recetores inatos de reparação

Em 1985 foi pela primeira vez isolado e clonado o gene humano EPO, o qual permitiu a produção da Eritropoietina Recombinante Humana (rHuEPO) de primeira geração, através da transferência de linhagens celulares de mamíferos, como por exemplo, de ovário de hamster chinês e das suas células de renais. A partir daqui, houve a produção das denominadas epoetinas (cópias da EPO humana de origem sintética) que são seguidas de uma letra grega, dependendo da composição e natureza do padrão de glicosilação (81,82).

A epoetina α foi a primeira rHuEPO a tornar-se comercialmente acessível e aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da anemia em indivíduos com doença crónica do rim. Mais tarde, foi autorizada no tratamento da anemia associada à quimioterapia em doentes oncológicos, no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (VIH) em associação com antivirais e para a preparação da doação de sangue antes da cirurgia. O tratamento diminui o risco das transfusões de sangue recorrentes e de uma sobredosagem de ferro, melhorando a qualidade de vida. A meia-vida sérica da epoetina α é de aproximadamente 8 e 24 horas quando administrada por via intravenosa e subcutânea, respetivamente. A sua biodisponibilidade é baixa sendo necessário até três injeções por semana, causando alguns efeitos adversos (p.ex. a hipertrofia dos tecidos no local da administração). Como *doping*, o tempo de semivida pequeno é uma grande vantagem, uma vez que diminui a janela de tempo para a deteção, sendo o efeito sustentado (77,83).

Em 1990, a epoetina β começou a ser acessível e, apesar de ambas serem produzidas a partir da mesma linhagem celular, a sua atividade biológica é diferente da α , com a desvantagem de não melhorar as características clínicas, como o tempo de meia-vida. Particularmente em 2004, quando as patentes para as duas epoetinas presentes no mercado expiraram, várias empresas começaram a produzir cópias de rHuEPO com diferentes modificações presentes na proteína pós-tradução (p.ex. epoetina Δ e a epoetina Ω). Apesar disto, nenhuma destas versões conseguiu melhorar a atividade biológica e o tempo de meia-vida da rHuEPO (84,85).

Para tentar superar as limitações farmacológicas e reduzir a frequência de administrações problemáticas, a indústria farmacêutica instigou investigadores científicos a desenvolver uma rHuEPO modificada com maior meia-vida e por isso, melhor perfil de segurança pela diminuição do número de administrações. Este objetivo foi alcançado, criando a

rHuEPO de segunda geração aquando da disponibilização da nova proteína estimuladora da eritropoiese (NEP ou darbepoetina α). Cinco aminoácidos no esqueleto proteico da EPO foram mutados, permitindo adicionar mais duas cadeias de hidratos de carbono ligadas a N, com resíduos terminais de ácidos siálicos. Estas mudanças aumentaram a massa molecular e diminuíram a afinidade ao recetor, aumentando a sua meia-vida e potência. Devido a este aumento no tempo de meia-vida, os intervalos de administração aumentaram para uma dose semanal ou até mensal. No caso de *doping*, a janela de tempo para a deteção aumenta, tornando-se menos desejado que a rHuEPO da primeira geração. Com o aparecimento da darbepoetina α ocorreu a primeira colaboração entre a indústria farmacêutica e os laboratórios antidoping (86,87).

A rHuEPO foi lançada no mercado em 2007. O medicamento consiste em epoetina β ligada ao polietilenoglicol (PEG). Isto vai resultar numa proteína com um tamanho aproximado de 60 kDa, levando a uma menor afinidade pelo recetor, o que dificulta a filtração glomerular e aumentando a meia-vida sérica (70-122h). Consequentemente, a administração deverá ocorrer uma vez por mês ou ainda, menos frequentemente. Por causa disto, este fármaco detém uma grande janela de tempo para a deteção e é a menos utilizada como *doping* (Figura 1.14). Antes da sua comercialização, o fabricante desenvolveu um teste ELISA específico para este fármaco fornecendo-o à AMA (88-90).

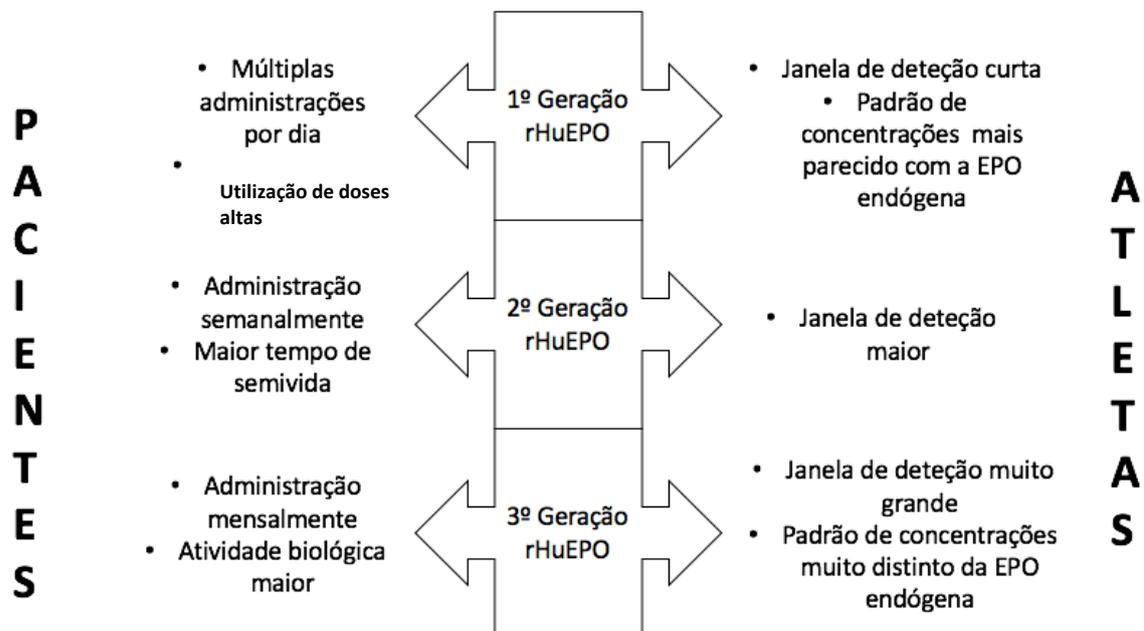


Figura 1.14- Esquema representativo das vantagens e desvantagens das eritropoietina recombinante humana em pacientes e atletas

Outra estratégia para estimular a eritropoiese é o uso de peptídeos biologicamente miméticos da EPO. A peginesatida (nome comercial: Hematide[®], Affymax[®]/Takeda[®]) é um exemplo, aprovado pela FDA em 2012 para o tratamento da anemia associada à doença renal crónica. A molécula não possui homologia na sequência com a EPO e, portanto, é improvável que induza uma resposta imune cruzada contra a EPO, seja ela endógena ou recombinante. Embora a estrutura do fármaco seja diferente da EPO, este pode estimular a dimerização do seu recetor e ativar as vias de sinalização intracelular semelhantes para induzir a eritropoiese (91–94).

Um estudo sobre a segurança e farmacodinâmica da peginesatida relatou uma meia-vida prolongada e uma depuração retardada. O mesmo estudo demonstrou que a administração desta molécula estava associada a um aumento da hemoglobina (Hb) por mais de um mês, em indivíduos saudáveis. A administração mensal do medicamento foi capaz de manter os níveis de Hb em indivíduos anémicos com doença renal crónica, estando ou não em hemodiálise. No entanto, o Affymax[®] e o Takeda[®] foram retirados voluntariamente do mercado, um ano após a sua comercialização, devido a efeitos adversos graves que implicavam risco de vida. Antes de o fármaco ser aprovado, a peginesatida tinha sido incluída na Lista de Substâncias Proibidas da AMA, logo em 2009. Embora já retirado do mercado, é sugerido que tem sido utilizado clandestinamente como *doping* (93,95,96).

Como já referido, os HIFs são fatores de transcrição que coordenam a resposta fisiológica à hipoxia resultando num aumento da produção de EPO no fígado e nos rins, numa maior captação e utilização de ferro e em alterações no ambiente da medula óssea que facilitam a maturação e proliferação de reticulócitos. Os níveis de HIF são regulados pelo estado de hidroxilação da subunidade HIF- α sob o controlo de HIF-PH. A atividade catalítica destas poli-hidroxilases depende da presença de 2-oxoglutarato e oxigénio, entre outros (97,98).

Para bloquear a atividade dos fatores induzíveis por hipoxia hidroxilados e estabilizar a subunidade HIF- α , foram desenvolvidos concorrentes químicos de 2-oxoglutarato. Estes compostos são definidos como estabilizadores HIF e imitam a expressão de EPO endógena (83,99).

Uma das características única destes fármacos é que eles são administrados por via oral e em concentrações fisiológicas, quando comparados com as terapias padrão já mencionadas. Portanto, são compostos de grande interesse para indústrias farmacêuticas

e para fins de dopagem. Aquando dos ensaios clínicos, para demonstrar não só a efetividade mas também a segurança, estes já estavam disponíveis nos mercados paralelos, e por isso, foram logo incluídos na Lista de Substâncias Proibidas pela AMA (83,100).

Atualmente, vários estabilizadores HIF estão a ser desenvolvidos por empresas farmacêuticas com o objetivo da administração oral, no tratamento de anemias associadas à doença renal crónica. A primeira molécula promissora foi a FG-2216 que acabou por ser retirada após um caso fatal de hepatite. A roxadustat (FG-4592) já foi aprovada em países como a China, mas muito antes disso, encontrava-se já a ser comercializada ilegalmente, representando uma ameaça em termos de *doping*. Em 2016, surgiu o primeiro caso relatado de *doping* com esta substância (83,101,102).

Além do oxigénio e do 2-oxoglutamato, o Fe (II) é um cofator essencial para a atividade dos fatores induzíveis por hipoxia hidroxilados. Este pode reduzir a disponibilidade de ferro por substituição competitiva, estabilizar os fatores de transcrição HIF e aumentar a expressão do gene EPO. Outro mecanismo de ação envolve a ligação direta do cobalto à HIF- α . No entanto, a exposição crónica leva a efeitos graves e o seu uso como agente mimético à hipoxia é limitado a aplicações experimentais (103,104).

O gás nobre xénon foi identificado como um ativador da via HIF e, por isso, um estimulador da produção de eritrócitos. Este exerce o seu efeito pela estimulação da tradução de HIF- α , em vez de impedir a sua degradação. Nos Jogos Olímpicos de 2014, houve alegações de que alguns atletas tinham inalado este gás, chamando a atenção do comité científico. Após isto, e apesar de não haver dados, este foi incluído na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (105).

Os agentes estimulantes de eritropoiese (AEEs) atuais não são eficazes em todo o tipo de anemias, como a talassemia, e têm limitações, o que leva à ocorrência de efeitos indesejáveis. Nesse sentido, membros da família do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), como ativinas, fatores de diferenciação de crescimento (GDFs) ou proteínas morfogénicas ósseas (BMPs), encontram-se entre os moduladores com potencial na eritropoiese adulta, nomeadamente através da via de sinalização SMAD (106).

Estes membros da família TFG- β são proteínas que regulam várias respostas celulares incluindo a proliferação, a diferenciação e a apoptose. A ativina A está envolvida na diferenciação de progenitores hematopoiéticos e pode ser um fator que compromete toda a eritropoiese. A atividade biológica da ativina A e de BMP é antagonizada pela ligação à folistatina. Foi demonstrado que o gene relacionado à folistatina atua como uma proteína de ligação à ativina A e ao BMP2. No sistema hematopoiético, observa-se que este gene e a ativina A são expressos nas mesmas células e a sua expressão é regulada pelo TFG- β (106).

Um exemplo destas moléculas é o sotatercept, que se trata de uma proteína formada por dímeros que consiste no domínio extracelular do recetor ativina humana IIA (AtRIIA) ligado a porção Fc do anticorpo de imunoglobulina G1 humana (IgG1). Este interfere nas cascatas de sinalização a jusante, nomeadamente na via SMAD, sequestrando a ativina (107).

c) **Eventos Adversos**

A publicidade que muitas vezes passa acerca destes fármacos não é de todo positiva, sendo esquecido que em primeiro lugar, os AEEs foram criados para melhorar a vida de quem sofre de uma síndrome específica, tratar a anemia em doentes renais crónicos ou ultrapassar a quimioterapia.

Como já esclarecido, em condições normais, os níveis de hemoglobina são regulados endogenamente pelo nível de oxigénio do sangue, através do sistema HIF. A administração de AEEs provoca um choque no sistema HIF e aumenta não só o número de eritrócitos, como também a sua capacidade de transporte de oxigénio. Conforme previsto, este acontecimento aumenta a viscosidade do sangue (há mais elementos a circular) e a probabilidade e risco de eventos tromboembólicos. Quando se fala de *doping* recorrendo a estes agentes, muitas vezes há uma supervisão médica e esquemas terapêuticos que pressupõem doses micro, em atletas profissionais. No entanto, em atletas amadores, a informação e o conhecimento do fármaco não existe e, por isso, o risco associado a uma sobredosagem é maior, aumentando também a possível ocorrência de tromboembolismos (108,109).

O uso prolongado de AEEs pode resultar em vários efeitos colaterais, como a aplasia de eritrócitos e a insuficiência cardíaca. Reconhecida pela primeira vez em 2002, a aplasia

de eritrócitos provocada por AEEs, representa a maioria dos casos reportados devidos à utilização de epoetina. A aplasia de eritrócitos é um distúrbio hematológico raro, caracterizado por anemia progressiva grave normocítica e normocrômica, por uma reticulocitopenia e uma quase completa ausência de células precursoras eritroides na medula óssea. A contagem de reticulócitos é muito baixa e os níveis de hemoglobina descem a uma taxa de aproximadamente 1 g/l por dia, correspondendo à vida útil dos eritrócitos. Isto promove uma rápida dependência dos indivíduos, nomeadamente no que se refere à realização recorrente de transfusões de sangue. A característica mais comum deste distúrbio é a ausência de eritroblastos na medula óssea. Para além disto, com a ausência de atividade eritropoética da medula, a ferritina sérica aumenta para níveis muito altos, assim como a saturação da transferrina. Os elevados níveis destas moléculas tornam-se assim, característicos da aplasia (110).

O ferro é essencial para o normal funcionamento de variadas funções celulares, como por exemplo, o metabolismo energético, a sinalização celular, a expressão genética, a regulação do crescimento e a diferenciação celular. Em indivíduos com deficiência de ferro, a epoetina pode elevar a contagem de trombócitos e aumentar o risco de problemas cardiovasculares, incluindo paragem cardíaca, convulsões, arritmia, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, trombose vascular, enfarte do miocárdio e edema (77,108,111).

Para além disso, a EPO está envolvida na angiogénese, um mecanismo responsável pelo crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes, e a falta de EPO pode levar a neocitólise, isto é, hemólise de eritrócitos jovens devido ao hematócrito elevado (112).

Finalmente a EPO endógena é esgotada com a administração de rHuEPO, através de um mecanismo de feedback negativo e essa inibição pode ser irreversível após tratamento de longo prazo (108).

Outra grande preocupação é a disponibilidade de substâncias não aprovadas no mercado paralelo, para as quais, os estudos clínicos não estão ainda terminados. O uso desses fármacos em indivíduos saudáveis pode demonstrar efeitos indesejáveis desconhecidos e de elevado risco para a vida do consumidor (77).

Os estabilizadores HIF podem possuir potencial carcinogénico, uma vez que estes fatores ativam centenas de genes que codificam proteínas envolvidas na carcinogénese e na neovascularização, ou seja, na formação de novos vasos onde se verificou isquemia. O sotatercept não tem o mecanismo de ação completamente esclarecido e é provável que haja efeitos adversos desconhecidos provocados por este (113).

Por último, mas não menos importante, as fontes das substâncias utilizadas não são as mais aceitáveis. As epoetinas produzidas a partir de fontes não controladas carecem de controlo de qualidade e podem conter impurezas como endotoxinas bacterianas. Em alguns destes compostos foram encontradas proteínas agregadas, o que pode desencadear o início da aplasia eritrocitária pura induzida pelo anticorpo anti-EPO (108,113).

2.2. Hormonas Peptídicas e seus Fatores de Libertação

Uma das hormonas peptídicas mais conhecidas utilizadas no mundo do desporto é a hormona do crescimento (GH), mesmo a nível pediátrico. Até 24% dos membros de ginásios relatam utilizar recorrentemente da forma recombinante de GH. Esta hormona também conhecida como somatotropina é uma proteína constituída por 191 aminoácidos que desempenha um papel fundamental na fisiologia humana. Assume um papel fundamental no crescimento de órgãos e ossos, na manutenção da homeostasia do cálcio, na lipólise e na regulação da massa muscular magra (73,114,115).

Enquanto que a GH exógena é eficaz no tratamento de doentes com défice endógeno, os seus efeitos em músculos e outros sistemas do corpo, tornaram-na uma substância usada em *doping*. Perante isto, em 1989 o Comité Olímpico Internacional (COI) proibiu o seu uso. Um dos obstáculos à deteção e condenação de atletas que usam esta molécula é a baixa concentração excretada na urina, tornando os testes pouco confiáveis. Apesar de tudo isto, a GH e os seus fatores de libertação estão incluídos na Lista de Substâncias Proibidas da AMA. Algumas das preocupações em relação ao abuso desta substância são a sua segurança, a associação a outros fármacos que melhorem a performance desportiva e a preservação do *fair play* e da competição (3,116).

Outra hormona utilizada, sobretudo no sexo masculino para o aumento da performance desportiva, é a hormona gonatotrofina coriónica humana (GC). Esta é uma glicoproteína com um peso molecular de aproximadamente 36,0 kDa, composta por 237 aminoácidos e que compreende duas subunidades ligadas de forma não covalente. É produzida pela

placenta em mulheres grávidas e em baixas quantidades em mulheres não grávidas e homens. A subunidade α é homóloga das subunidades α da LH, da FSH e da hormona estimuladora da tiroide (TSH). GC é um análogo placentário da LH e interage com os seus recetores. A subunidade β é única para a GC e é específica para o recetor (117,118).

Como a GC tem um efeito semelhante, mas significativamente aprimorado, em comparação com a LH, é usado para controlar a ovulação em humanos e outros mamíferos e para tratar a infertilidade em ambos os sexos, pode ainda servir como um marcador do desenvolvimento de tumores produtores de hormonas. A subunidade β desta proteína é sintetizada em células neoplásicas gonadais e em tumores não gonócitos nos últimos estádios do cancro. Devido à produção precoce de trofoblastos em grandes quantidades, a GC é um marcador hormonal de anomalias cromossómicas fetais (119).

Em homens, o uso justificado de GC é o tratamento de distúrbios hipogonadais causados pela pouca quantidade excretada pelo eixo hipotálamo-hipófise, como a infertilidade. O uso em contexto desportivo está relacionado com efeitos anabólicos, nomeadamente com a estimulação da produção endógena de testosterona ou com a sua normalização, por exemplo equilibrar o eixo hipotálamo-hipófise-testicular que poderá ter consequências do abuso de EAA. De acordo com estudos recentes, foi demonstrado que a testosterona afeta o tamanho e desempenho dos músculos, aumentando proporcionalmente com a dose. Contrariamente a isto, os efeitos da GC foram relatados como insignificantes em mulheres e como consequência, a GC pertence à categoria S2 (hormonas peptídicas, fatores de crescimento e substâncias relacionadas) na Lista de Substâncias e Métodos Proibidos (2019) da AMA, em atletas do sexo masculino onde os seus efeitos já são significantes (3,120–122).

A classe de hormonas peptídicas denominadas corticotrofinas, por exemplo a adrenocorticotrofina humana (ACTH), pertence também à Lista de Substâncias e Métodos Proibidos (2019) estabelecida pela AMA. A ACTH desempenha um papel fisiológico importante no córtex supra-renal, uma vez que se liga com alta afinidade a recetores localizados na superfície de células corticais suprarrenais e regula exclusivamente a biossíntese dos principais corticoides endógenos (3,123).

a) Mecanismo Geral de Ação

A GH é produzida pela hipófise anterior ou adeno-hipófise. A sua função primária é aumentar a altura através da proliferação de condrócitos, que se formam a partir de condroblastos. As funções secundárias incluem a regulação da lipólise, melhorar a disponibilidade de glicose, manter a homeostasia do cálcio e a saúde óssea, aumentar a massa corporal magra e ajudar a regular o sistema imunitário (124).

A GH exerce as suas funções estimulando a produção hepática do fator de crescimento insulina-like (IGF-1), que por sua vez irá promover o crescimento de ossos e órgãos no corpo. Na infância, a produção total diária de GH é maior e na adolescência vai diminuindo. A regulação da excreção de GH ocorre através de um mecanismo de *feedback* negativo, através de hormonas estimuladoras e inibidoras. Entre os estimulantes externos para a secreção de GH incluem-se o stress, o sono, o exercício físico, a ingestão de proteínas e a hipoglicemia; enquanto os inibidores são a IGF-1, a hiperglicemia, os ácidos gordos livres e glucocorticoides (Figura 1.15). A libertação de maior concentração de GH ocorre logo após o início do sono e durante o dia ocorrem pequenas libertações (124,125).

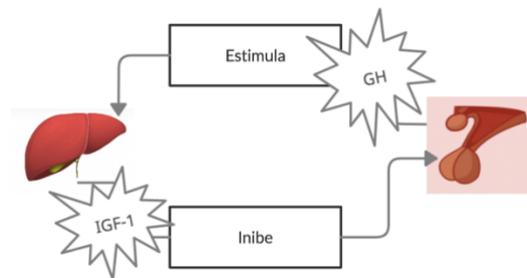


Figura 1.15- Esquema representativo do feedback negativo da hormona do crescimento

Durante muito tempo, acreditava-se que a principal função da hormona GC era a manutenção do corpo lúteo durante a gravidez e a estimulação da síntese de progesterona. Hoje em dia, sabe-se que esta hormona tem outras funções importantes, que advêm principalmente da existência de vários análogos estruturais, os quais interagem a nível celular, de forma diferente da LH, excedendo também a concentração desta durante a gravidez. Em particular, a GC estimula o desenvolvimento da placenta, estimulando a angiogénese e o crescimento e invasão de trofoblastos. Para além disso, está envolvida na preparação do endométrio para implantação (119).

A GC placentária é sintetizada por trofoblastos, células com vilosidades coriônicas. A subunidade α é codificada por um único gene no cromossoma 6 e é comum também para a LH, a FSH e a TSH. A subunidade β é codificada por seis genes presentes no cromossoma 19. A expressão destes genes é regulada por fatores de transcrição AP2, SP1 e outros. A quantidade de GC produzida pelos trofoblastos depende das concentrações de progesterona, 17- β -estradiol, corticosteroides, fatores de crescimento, citocinas (p.ex. TNF- α), oxigénio e a GnRH, bem como ligandos do recetor nuclear PPAR- γ e RXR- α (126–128).

A ACTH e os seus peptídeos relacionados são derivados de uma proteína comum chamada pró-opiomelanocortina (POMC) que sofre clivagem proteolítica seletiva. Segundo o mecanismo de regulação, na hipófise a POMC é clivada pela enzima pro-hormona convertase 1 (PC1), juntando o péptido, a ACTH e um fragmento C-terminal. A síntese de ACTH é feita pelas células corticotróficas da adeno-hipófise e é regulada principalmente pelo fator de libertação corticotrófico (CRH) e pela arginina vasopressina, embora muitos outros fatores possam influenciar a produção de ACTH. Este peptídeo estimula a produção de esteroides pela glândula supra-renal, a secreção de cortisol e a síntese de novas proteínas adrenais (Figura 1.16). A ACTH tem um mecanismo de *feedback* negativo: se os níveis de cortisol aumentam, há inibição da secreção de ACTH, e vice-versa (123).

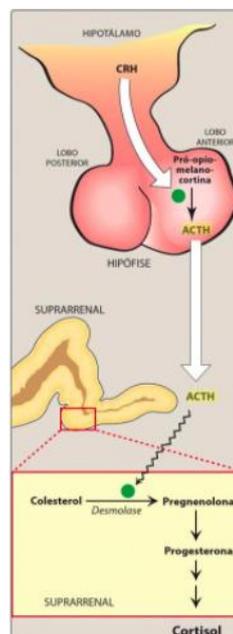


Figura 1.16- Esquema representativo do mecanismo de ação da ACTH. (Whalen K, Finkel R, Panavelil T. Farmacologia Ilustrada. 6.a ed. Artmed Editora; 2016)

b) Substâncias Proibidas

As hormonas peptídicas e fatores de libertação presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) são a GC, a LH e os seus fatores de libertação no organismo humano (Tabela 1.3) (3).

Tabela 1.3- Hormonas Peptídicas e Fatores de Libertação

Hormonas Peptídicas e Fatores de Libertação
Hormona gonatrofina coriónica (GC) e Hormona Luteinizante (LH), e os seus fatores de libertação nos praticantes desportivos no sexo masculino
Corticotrofinas e os seus fatores de libertação
Hormona do crescimento (GH) e os seus fatores de libertação: Fragmentos da hormona de crescimento Hormona de libertação da hormona de crescimento (GHRH) e seus análogos Secreções da hormona de crescimento (GHS)

c) Eventos Adversos

Existem vários eventos adversos que podem ocorrer pelo excesso de GH, dos quais é exemplo a acromegalia, uma síndrome caracterizada pelo crescimento ósseo exagerado. Na grande maioria dos casos, a acromegalia resulta de um adenoma na hipófise anterior. Os sinais iniciais desta síndrome são alterações na visão e dores de cabeça, crescimento ósseo anormal na face e apneia do sono, provocada pela hipertrofia dos tecidos moles das vias aéreas. Poderá ainda haver retenção de água e edema, provocando outras síndromes como a síndrome do canal cárpico. Além disto, diabetes e outros distúrbios lipídicos poderão desenvolver-se. Também é comum o aparecimento de hipertensão arterial, cardiomiopatias, distúrbios valvares e arritmias. Embora haja controvérsia, acredita-se que uma das consequências da acromegalia será o aumento do risco de cancro colorretal e da tiroide (129–131).

2.3. Fatores de Crescimento e Moduladores de Fatores de Crescimento

A vida multicelular depende da habilidade de cada célula para identificar e responder ao seu meio envolvente, para coordenar as suas ações e para responder às necessidades do tecido, órgão ou organismo em que está contida. Para alcançar estes objetivos, uma grande quantidade de informação tem necessariamente que passar pela membrana celular,

através de citocinas e recetores de fatores de crescimento, que abrangem a membrana plasmática e desencadeiam sinais intracelulares em resposta à estimulação por citocinas solúveis e proteínas dos fatores de crescimento no meio extracelular (132).

a) Mecanismo Geral de Ação

Os fatores de crescimento são proteínas morfogénicas importantes, que comandam o comportamento da célula e guiam a reparação e renovação tecidual. Estas proteínas são naturalmente secretadas pelas células e interagem diretamente ou são sequestradas pela matriz extracelular para serem apresentadas aos recetores. Os fatores de crescimento são essenciais no processo regenerativo. Ligações específicas aos recetores dos fatores de crescimento estimulam as vias de transdução de sinal celular, as quais acionam eventos de migração celular, sobrevivência, adesão, proliferação, crescimento e diferenciação. Numa escala maior, respostas celulares estimuladas por fatores de crescimento estão envolvidas no desenvolvimento do organismo, na angiogénese e no processo regenerativo. Apesar de terem grande potencial terapêutico, existem algumas interações, incluindo baixa estabilidade proteica (133).

Os fatores de crescimento fibroblásticos (FGFs) são proteínas sinalizadoras com uma grande variedade de funções na proliferação celular, no desenvolvimento e na cicatrização de feridas. Quando se ligam aos seus recetores funcionam como hormonas autócrinas, parácrinas e/ou endócrinas, e a dimerização do recetor induz a ativação de cascatas de sinalização. Nos últimos anos, vários FGFs foram ligados à função metabólica por se saber que são regulados por membros da superfamília dos recetores nucleares (134).

Existem dezoito tipos de FGFs que afetam uma variedade de processos através da indução da sinalização intracelular, por meio dos seus recetores. Existem quatro recetores com um domínio tirosina-quinase intracelular e um sem esse domínio. Dependendo do tecido, a junção alternativa desses genes dá origem a sete isoformas diferentes. A ligação de um FGF aos seus recetores e cofatores induz a dimerização e subsequente fosforilação dos domínios tirosina-quinase intracelular do recetor, tornando-se locais para o acoplamento de outras proteínas de sinalização (134).

Os fatores de crescimento hepatocitários (HGFs) também conhecidos como fatores de dispersão (“*scatter factors*” - SF) são fatores de crescimento angiogénicos com funções

múltiplas, que incluem a promoção da angiogénese, a regulação da inflamação, a inibição da fibrose e a ativação da regeneração tecidual. Estes fatores incluem não só a angiogénese, mas também a mitogénese, a morfogénese e a regeneração de órgãos, além de tecidos. As suas funções biológicas são mediadas através do seu recetor tirosina-quinase conhecido como c-Met. A ativação do c-Met por autofosforilação recruta moléculas adaptadoras e ativa várias vias sinalizadores intracelulares (135).

Os fatores de crescimentos semelhantes à insulina são uma família de péptidos relacionados com a insulina, sendo que o IGF-1 é um péptido pequeno constituído por 70 aminoácidos. De igual forma à insulina, o IGF-1 tem duas cadeias conectadas por pontes bissulfito sendo que esta semelhança estrutural explica a sua capacidade de ligação a recetores de insulina, embora com baixa afinidade. O IGF-1 é secretado por vários tecidos, sendo que a maioria é libertado pelo fígado e transportado para outros locais, agindo como uma hormona endócrina. Para além disso, também pode ser secretado por células cartilaginosas e agir localmente como uma hormona parácrina. Este fator representa um importante regulador em numerosos processos a nível celular e tecidual, incluindo a indução da remodelação óssea (136,137).

No plasma, 99% dos IGFs estão complexados com uma família de proteínas de ligação que modulam a disponibilidade de IGF-1 livre para os tecidos. Existem seis proteínas de ligação e nos seres humanos, quase 80% do IGF-1 circulante é transportado pelo IGFBP-3 regulado principalmente pela GH, mas também em algum grau pelo próprio (137).

O *splicing* alternativo no domínio E do gene IGF-1 produz três isoformas distintas: IGF-1Ea, IGF-1Eb (no rato) e IGF-1Ec (em humanos). O IGF-1 e as suas isoformas têm uma estrutura globular codificada semelhante, sendo que se ligam ao mesmo recetor. O IGF-1Ea é a isoforma principal, produzida pelo fígado e sob o controlo da GH, que normalmente contem o domínio que se liga ao recetor IGF-1. As outras duas isoformas são também conhecidas como fatores de crescimento mecânicos (MGFs), porque foram descobertos no músculo esquelético e em osteoblastos sujeitos a uma lesão. Estudos já demonstraram que os MGFs estão envolvidos na mediação da estimulação mecânica ou da proliferação e da diferenciação de células satélite induzidas por lesão tecidual. A caracterização estrutural de MGFs descobriu uma terminação C no domínio E, com funções que distinguem a IGF-1 e a IGF-1Ea. Devido a estas diferenças estruturais, os

MGFs induzem a proliferação de mioblastos e têm um efeito neuro protetor em casos de isquemia cerebral (136).

Os fatores de crescimento plaquetários (PDGF) são importantes na mitogênese, tanto para os fibroblastos, como para as células do músculo liso, entre outras. Inicialmente, os PDGF foram identificados como constituintes do soro do sangue total, ausentes no soro derivado do plasma sem células, tendo sido subsequentemente purificados a partir de plaquetas humanas. Estes fatores fazem parte de uma família de homo- e heterodímeros de cadeias polipeptídicas ligadas por pontes bissulfito. Ambas as cadeias são sintetizadas como precursoras de moléculas que passam por um processo proteolítico aleatório (138).

Os PDGF são sintetizados por vários tipos de células, sendo normalmente aumentados em resposta a estímulos externos, como a exposição a baixa concentração de oxigênio, de trombina ou estimulação com vários fatores de crescimento e citocinas. A expressão de uma das suas cadeias, a A, também aumenta nas células de músculo liso uterino humano durante a gravidez. A maioria dos tipos de células que expressam PDGF formam ambas as cadeias, embora a sua expressão seja regulada independentemente dos níveis durante e pós-transcrição (138).

No caso da timosina- β 4, verifica-se um polipéptido constituído por 43 aminoácidos que foi primeiramente descrito como um fator de maturação tímico. Hoje sabe-se que este fator está envolvido na angiogénese e na cicatrização de feridas. A timosina- β 4 tem três regiões responsáveis pela suas funções: a terminação N, o domínio central de ligação à actina e a terminação C (139,140).

b) Substâncias Proibidas

Dentro desta categoria, na Lista de Substâncias Proibidas (2019) estão presentes os fatores de crescimento fibroblásticos, os fatores de crescimento hepatocitários, insulina-*like* e seus análogos, os fatores de crescimento mecânicos, os fatores de crescimento plaquetários, a timosina- β 4 e seus derivados (Tabela 1.4) (3).

Tabela 1.4- Fatores de Crescimento e Moduladores de Fatores de Crescimento

Fatores de Crescimento e Moduladores de Fatores de Crescimento
Fatores de crescimento fibroblásticos (FGFs)
Fatores de crescimento hepatocitários (HGFs)
Insulina-like (IGF-1) e seus análogos
Fatores de crescimento mecânicos (MGFs)
Fatores de crescimento plaquetários (PDGF)
Timosina- β 4 e seus derivados

c) **Eventos Adversos**

Sendo que todos os fatores de crescimento descritos têm algum tipo de atividade angiogénica, sabe-se à partida que haverá crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes. Embora exista alguma discordância entre estudos publicados, em torno dos processos de adaptação nos músculos dos indivíduos, poderá haver um aumento da densidade capilar a nível muscular nessa circunstância. Por outro lado, constatou-se que o exercício leva a um incremento da densidade capilar e na sua capacidade de difusão a nível muscular (133,138).

3. Agonistas β -Adrenérgicos

Dada a prevalência de doenças respiratórias como, por exemplo, a asma, os agonistas β -2 são das substâncias mais usadas no meio competitivo do desporto. Todas estas substâncias, seletivas e não seletivas, incluindo todos os isómeros óticos são proibidas, constituindo exceções o formoterol (por via inalatória, máximo 54 microgramas em 24 horas), o salbutamol (por via inalatória, máximo 1600 microgramas em 24 horas não podendo exceder 800 microgramas a cada 12 horas) e o salmeterol (por via inalatória, máximo de 200 microgramas em 24 horas) (3).

A presença de salbutamol na urina numa concentração superior a 1000 ng/ml ou do formoterol numa concentração superior a 40 ng/ml não é consistente com o uso terapêutico da substância e será considerada como um AAA, a não ser que o atleta prove,

através de um estudo farmacocinético controlado, que o resultado anormal foi consequência de uma utilização terapêutica administrada por via inalatória dentro dos limites indicados (3).

Estas restrições acontecem, porque o seu uso supraterapêutico é potencialmente anabólico e aumenta a performance, para além dos efeitos adversos. No entanto, as ações anabólicas e lipolíticas não estão completamente esclarecidas. Dada a alta biodisponibilidade sistémica por via inalatória, é provável que a inalação em altas doses exerça estas ações (141–143).

Uma ideia comum, embora incorreta é a de que a inalação destas substâncias não exerce o mesmo efeito que a administração por via oral. No entanto, ao contrário da dose tomada, a via de administração não é determinante, visto que por via inalatória existe uma biodisponibilidade maior, por evitar o metabolismo de primeira passagem. Por exemplo, a biodisponibilidade da terbutalina é de cerca de 5:1 para inalação *versus* oral (141–143).

Não obstante, os regulamentos em relação a estas substâncias apresentam alguns desafios e dada a sua capacidade de aumento da performance, importa continuar a desenvolver métodos de deteção eficazes para diminuir o seu uso indevido e permitir o tratamento de indivíduos asmáticos sem causar eventos adversos ou ações ergogénicas (144–146).

Embora as ações hipertróficas dos agonistas β -2 tenham sido amplamente estudadas em animais, o mesmo não se verificou em humanos com hipertrofia muscular. A conceção comum parece ser que o clenbuterol e a ractopamina são os únicos agonistas β -2 que exercem funções anabólicas e lipolíticas, enquanto o formoterol, o salbutamol e a terbutalina, normalmente prescritos para doenças respiratórias, não induzem crescimento muscular ou reduzem a massa gorda. Parte disto, deve-se ao facto de o clenbuterol ser muito mais usado em fisioculturistas do que, por exemplo, o salbutamol (22,147).

O salbutamol (também conhecido como albuterol nos Estados Unidos da América (EUA)), é um agonista β -2 de ação curta, com uma estrutura molecular semelhante à adrenalina, mas com semivida de eliminação mais longa (2-8 horas) e representa o fármaco da sua classe mais usado por atletas. O tratamento com salbutamol em doses orais durante várias semanas, aumenta ou atenua efetivamente o declínio da massa muscular em várias condições atroficas musculares, como a distrofia muscular de Duchene, a lesão medular e a doença de Parkinson (148–152).

Além disso, em atletas do sexo masculino saudáveis, o salbutamol aumenta as taxas de rotatividade de proteínas musculares e estimula a síntese de proteínas na recuperação do exercício físico. Para as suas aparentes ações anabólicas, o salbutamol demonstrou aumentar a taxa metabólica de repouso, a oxidação da gordura e lipólise em vários estudos humanos (153–156).

A terbutalina é outro agonista β -2 de curta duração de ação, com estrutura molecular e propriedades farmacológicas semelhantes às do salbutamol. Esta demonstrou ser anabólica e lipolítica em animais e humanos. Sabe-se que também aumenta a taxa metabólica e a lipólise (157,158).

Já o formoterol, um agonista β -2 de longa duração de ação, é altamente anabólico em roedores em doses micromolares, mas apesar da sua eficácia ter sido demonstrada, há poucos estudos que investigam a sua ação anabólica em humanos (159,160).

Apesar disto, é de denotar que existem estudos que não observaram nenhuma indicação de ação metabólica após o tratamento crónico com agonistas β -2. Os resultados inconsistentes em relação à hipertrofia muscular podem dever-se a outros fatores, como, por exemplo, métodos insuficientes para avaliar a hipertrofia. Para além disso, a adesão à terapêutica, na maioria deles, não foi completamente controlada (161,162).

No caso de outros agonistas β -2, os dados sobre as potenciais propriedades anabólicas e lipolíticas são escassos, mas prováveis em humanos, dado que exercem as suas ações pelos mesmos mecanismos. Portanto, pode esperar-se que qualquer agonista β com afinidade para os recetores β -2-adrenérgicos tenham essa capacidade, pelo que, a sua eficácia não estará relacionada com as propriedades farmacológicas, com a sua lipofilia com o tempo de semivida de cada um (157,163,164).

3.1. Mecanismo Geral de Ação

Os agonistas β -2 desencadeiam as suas ações anabólicas através da interação com os recetores β -2-adrenérgicos, localizados no músculo esquelético, aumentando a síntese proteica e diminuindo a proteólise. Após a ligação, várias vias de sinalização intracelulares são ativadas, nomeadamente, a via independente de cAMP/proteína quinase A (PKA). Esta via possui vários *targets* que regulam mecanismos e propriedades genéticas nas fibras do músculo esquelético. A adenilciclase medeia a hidrólise de ATP em cAMP, que por sua vez ativa a proteína quinase dependente de cAMP (também

conhecida como PKA) (Figura 1.17). A PKA é o primeiro efetor cAMP e foi demonstrado que fosforila numerosos substratos intracelulares, com funções diversificadas, dependentes do tipo de célula. Por exemplo, esta pode levar à transcrição de proteínas envolvidas na proliferação, na diferenciação, na adaptação e na sobrevivência celular. Além disto, a ativação da PKA diminui a atividade proteolítica por regulação da degradação de proteínas dependentes de Ca^{2+} e de atp-ubiquitina (160,165–170).

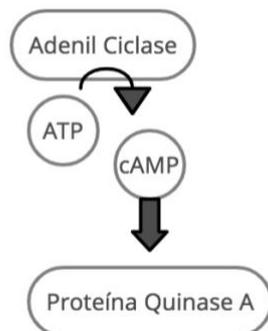


Figura 1.17- Esquema representativo da hidrólise de ATP

Demonstrou-se ainda que os agonistas β -2 ativam a via PI3K-Akt-mTORC1, levando à síntese de proteínas e à inibição de fatores de transcrição, resultando numa atividade proteolítica mais baixa (163,171).

Por último, estas substâncias podem suprimir a proteína inibidora do crescimento da miostatina e regular positivamente a folistatina, impedindo o efeito inibidor da miostatina. Por exemplo, a hipertrofia muscular induzida pelo tratamento com terbutalina mostrou-se associada a um aumento de 37% no conteúdo de folistatina no músculo esquelético humano (166,170,172).

Em relação às suas ações metabólicas e lipolíticas, a administração de agonistas β -2 pode estar associada a vários efeitos metabólicos e hormonais que regulam o gasto de energia e oxidação do substrato. Devido à sua capacidade de aumentar a taxa metabólica, estas substâncias são consideradas substâncias termogénicas. Além de induzir a lipólise no tecido adiposo e na produção e libertação de insulina, os agonistas β -2, exercem outros efeitos sistémicos, como por exemplo a libertação de adrenalina. Assim, os mecanismos subjacentes às mudanças no metabolismo são complexos e envolvem vários órgãos e tecidos (153–155,158,173,174).

No tecido adiposo, a lipólise é iniciada após a estimulação β -2-adrenérgica. Isto envolve a ativação da hormona sensível à lipase (HSL) e da perilipina A, fazendo com que a HSL se desloque do citosol para as gotículas lipídicas, onde catalisa a lipólise de triglicéridos e diglicéridos. A perilipina A vai cobrir estas gotículas lipídicas e servir como uma camada protetora. Quando esta proteína é fosforilada, as suas propriedades protetoras são atenuadas, facilitando as deslocações da HSL para as gotículas lipídicas. Embora haja poucos estudos sobre este processo em humanos, os que estão disponíveis demonstraram que a lipólise mediada por estimulação β -2-adrenérgica no tecido adiposo contribui para o aumento do gasto energético na administração de agonistas β -2 nos humanos (153–155,174–176).

Uma parte predominante das características termogénicas é atribuída à estimulação de processos que consomem energia no músculo esquelético. Um desses processos são os efeitos β -2-adrenérgicos no recetor de rianodina, que conduzem a uma libertação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, o qual é consumido pela SERCA-ATPase dependente de energia. Além disto, os agonistas β -2 estimulam a Na^+/K^+ -ATPase dependente de energia, causando a entrada intracelular de K^+ . Estes processos podem ser responsáveis pelos tremores musculares, comumente associados à administração destas substâncias, particularmente em doses altas (177).

Os β -2-agonistas também estimulam a captação muscular de glicose e aumentam as taxas glicolíticas. Isto causa uma “competição” entre a glicose e os ácidos gordos, aumentando com a formação e acumulação de lactato, explicando o porquê destes níveis aumentarem aquando da sua administração. Por fim, como os agonistas β -2 podem também aumentar a frequência cardíaca e a ventilação, os trabalhos musculares cardíaco e respiratório contribuem para o aumento da taxa metabólica (158).

3.2. Eventos Adversos

Da extensa utilização dos agonistas β -2, resulta também o conhecimento de inúmeros efeitos adversos e mais especificamente, os que dependem, na maioria das vezes, da dose utilizada (178).

A ação agonista dos recetores β -1-adrenérgicos promove vários efeitos indesejáveis de relevância terapêutica. Os efeitos colaterais como a taquicardia, a arritmia, o tremor e a dor de cabeça ocorrem sobretudo com o uso terapêutico precoce de agonistas β não

seletivos como, por exemplo, a adrenalina e a isoprenalina. Por seu lado, os de agonistas β -2 são mais seletivos, embora o grau de seletividade varie entre eles. Na realidade, os eventos adversos no sistema cardiovascular resultarão muitas vezes da presença concomitante de problemas crónicos a este nível (178).

Os eventos adversos mais comuns são as tonturas, a dor de cabeça, a hipocaliemia, as náuseas, a taquicardia e os outros efeitos a nível do SNC, como por exemplo a ansiedade e a insónia. Em doses extremamente altas pode haver paragem cardíaca e rabiólise. Existem vários relatos de casos de fisiculturistas com sintomas que variam de vómitos a isquémias cardíacas. Outro aspeto importante é o desenvolvimento de uma tolerância, sobretudo quando estas substâncias são usadas de modo crónico, o que significa que num doente asmático o efeito broncodilatador diminui gradualmente. Por esse motivo, as diretrizes para a asma (GINA) recomendam uma terapêutica controlada como tratamento de primeiro linha, um agonista β -2 de longa duração de ação, em associação com um glucocorticoide inalado (148,179–182).

Os atletas de resistência que usam agonistas β -2 também devem estar conscientes de que o seu uso frequente e prolongado pode afetar negativamente os efeitos dos treinos físicos. Por exemplo, demonstrou-se que a inalação diária de terbutalina em 4 mg reduz o efeito benéfico de 4 semanas de treino em ciclismo de resistência, na captação máxima de oxigénio e na capacidade de exercício em atletas do sexo masculino jovens. Quando estes treinos de resistência foram realizados, os agonistas β -2 diminuíram a regulação positiva nas proteínas mitocondriais do músculo esquelético (183).

4. Hormonas e Moduladores Metabólicos

As hormonas e moduladores metabólicos dividem-se em quatro grandes grupos: inibidores de aromatase, moduladores seletivos dos recetores de estrogénio, agentes que impedem a ativação do recetor ativina IIB e moduladores metabólicos (Figura 1.18).

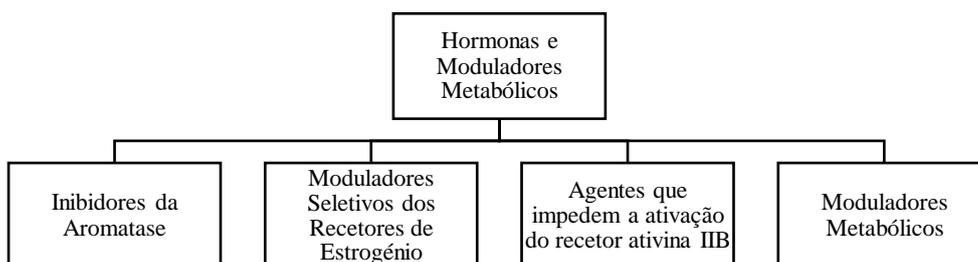


Figura 1.18- Esquema representativo do grupo "Hormonas e Moduladores Metabólicos"

4.1. Inibidores da Aromatase

Existem três gerações de inibidores da aromatase: da primeira é exemplo a aminoglutotimida; da segunda o fadrozol e o formestano; e da terceira o anastrozol e o letrozol (não esteroides) e o exemestano (esteroide). A aminoglutotimida é administrada por injeção intramuscular para induzir a adrenalectomia médica. No entanto, os inibidores da aromatase mais potentes, seletivos e reversíveis são os de terceira geração, geralmente administrados por via oral. Estes diminuem o 17β -estradiol sérico em cerca de 98%, logo após as 24 horas de administração e, aumentando também os níveis de FSH em mulheres em pré-menopausa (184).

Atualmente, os inibidores da aromatase constituem os medicamentos de primeira linha para o cancro da mama com presença de recetor de estrogénio, em mulheres pós-menopáusicas. Os fármacos de terceira geração foram aprovados pela FDA, provando serem superiores ao tamoxifeno, um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERMs) (185).

Apesar da sua utilização não estar indicada em pessoas do sexo masculino, o uso destas substâncias permite tratar os eventos adversos provocados pelo uso prolongado de EAA (p.ex. a ginecomastia) e também melhorar a performance desportiva. De facto, ao diminuir os níveis de estrogénio, aumentam a concentração de testosterona no sangue, em 50% dos homens. Por esta razão foram incluídas na Lista de Substâncias Proibidas (2019), em primeiro lugar para atletas do sexo masculino e depois para atletas do sexo feminino (3,186).

a) Mecanismo Geral de Ação

A aromatase é uma enzima que pertence à família do citocromo P450 (CYP450), sintetizada a partir do gene pertencente ao CYP19A1. Esta enzima é expressa em células do ovário, da placenta, do tecido adiposo, do cérebro e da pele. As principais fontes são as células da granulosa ovariana em mulheres na pré-menopausa e células adiposas em mulheres na pós-menopausa. Os inibidores da aromatase suprimem a síntese de estrogénio nos ovários e nos tecidos periféricos, 24 horas após a administração. Estas substâncias, como o seu nome indica, inibem a ação da aromatase, a qual tem a função de converter androgénios em estrogénios (testosterona em estradiol e androstenediona em estrona) (Figura 1.19) (187).

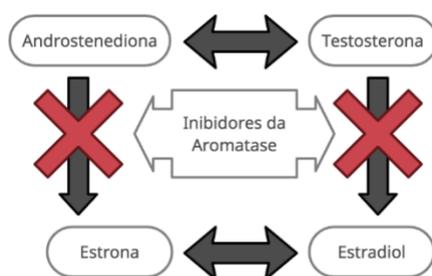


Figura 1.19- Esquema representativo da ação dos inibidores da aromatase

Nos inibidores da aromatase de terceira geração, os inibidores esteroides como o exemestano é derivado do substrato androstenediona, que interage com a aromatase através de ações químicas, resultando em um processo de ligação irreversível, enquanto que os não esteroides como o anastrozol e o letrozol se ligam à enzima através de interações não covalentes, resultando numa ligação reversível (185).

Em doentes na pré-menopausa, os inibidores da aromatase não são suficientes para baixar os níveis de estrogénios, pelo que são combinados com GnRH. Em relação aos inibidores da aromatase de terceira geração, o letrozol é mais eficaz do que o anastrozol e leva a uma inibição mais completa da aromatase na totalidade do organismo (188).

b) Substâncias Proibidas

Os inibidores da aromatase presentes na Lista de Substâncias Proibidas encontram-se na Tabela 1.5. Entre eles estão o anastrozol, o exemestano e o letrozol, usados na terapêutica contra o cancro (3).

Tabela 1.5- Inibidores da Aromatase

Inibidores da Aromatase
2- Androstenol (5 α -androst-2-en-17-diol)
2-Androstenona (5 α -androst-2-en-17-ona)
3-Androstenol (5 α -androst-1-en-17-ol)
3-Androstenona (5 α -androst-1-en-17-ona)
4- Androstene-3, 6,17 triona (6-oxo)
Aminoglutetimida
Anastrozol
Androstatrienediona (androsta-1,4,6-triene-3,17-diona)
Arismistano (androsta-3-5 dieno- 7,17-diona)
Exemestano
Formestano
Letrozol
Testolactona

c) **Eventos Adversos**

Os eventos adversos comuns do tratamento com aminoglutetimida incluem sonolência, erupção cutânea e náuseas. Já o tratamento com inibidores da aromatase de segunda geração está associado a efeitos colaterais menos graves, apesar de também serem administrados por via intramuscular. No caso dos inibidores da aromatase de terceira geração, a secura vaginal, afrontamentos, dor de cabeça, dor nas costas, dormência nas extremidades inferiores e artralgias são os principais eventos adversos associados a baixas concentrações de estrogénio (184).

O uso prolongado de inibidores da aromatase encontra-se ainda associado ao aumento do risco de osteoporose e fraturas ósseas (189,190).

4.2. Moduladores Seletivos dos Recetores dos Estrogénios (SERMs)

Tal como os inibidores da aromatase, estas substâncias são usadas ilegalmente por atletas para minimizar os impactos físicos resultantes dos efeitos secundários dos EAA. O uso de compostos anti-estrogénicos pode compensar um abuso extensivo de EAA por atletas, o que conduz a ginecomastia, entre outros efeitos secundários (186).

Os SERMs atualmente disponíveis para uso clínico incluem o clomifeno, o tamoxifeno e o toremifeno (trifeniletílenos) e o raloxifeno (benzotiofenos). O tamoxifeno produz efeitos agonistas e antagonistas do estrogénio. Pelos seus efeitos antagonistas é indicado no tratamento do cancro da mama e na sua prevenção em mulheres de alto risco. No útero, o tamoxifeno tem efeitos agonistas e está associado a um aumento no risco de cancro endometrial. Já o raloxifeno é o único SERM aprovado para o tratamento e prevenção da osteoporose nos EUA, Europa, Austrália e muitos outros países. O raloxifeno tem efeitos agonistas do estrogénio no osso, nos lípidos séricos e na vasculatura arterial. Ao contrário do tamoxifeno, o raloxifeno tem efeitos antagonistas ao estrogénio na mama e no útero (191).

a) Mecanismo Geral de Ação

Os SERMs são um grupo diversificado de compostos não esteroides desenvolvidos para a terapia de mulheres na pós-menopausa, minimizando os efeitos indesejados. Através de uma ligação específica de alta afinidade ao recetor de estrogénio, os SERMs provocam efeitos agonistas do estrogénio em alguns tecidos e efeitos antagonistas do estrogénio em outros. Avanços nos recetores de estrogénio (RE) revelaram que estes efeitos não são mediados por uma ligação simples ao recetor, mas por interações complexas. Sendo assim, sabe-se que a resposta difere dos vários tecidos-alvo, dependendo do tecido e meio celular, e pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o subtipo de RE (191).

A descrição e caracterização de dois REs distintos, RE α e RE β , modificou a visão clássica de ação do estrogénio. Embora quase todos os tecidos tenham ambos os dois tipos de recetores, há distribuição diferencial dentro de um determinado tecido. Por exemplo, o RE α é encontrado principalmente na mama, no fígado, no útero, no ovário e no SNC. O RE β possui uma homologia substancial da sequência do ER α , mas possui um padrão diferente de distribuição dos tecidos. Este é maioritariamente encontrado na célula endotelial, no osso, nos pulmões, no trato urogenital, no ovário, no SNC e na próstata (Figura 1.20). Este subtipo pode influenciar a capacidade de um ligando para estimular a transcrição em diferentes sequências alvo de estrogénio (191).

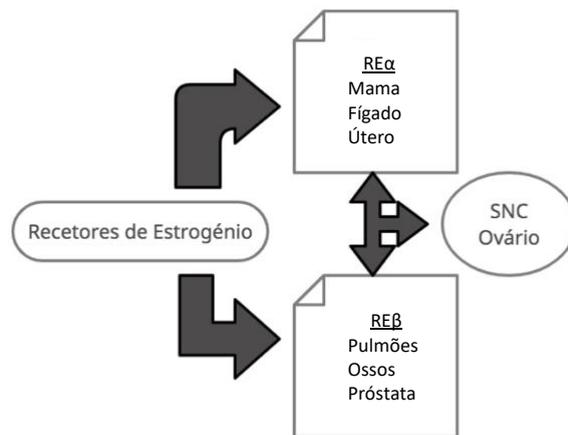


Figura 1.20- Subtipos de recetores de estrogênio

b) Substâncias Proibidas

Os SERMs presentes na Lista de Substâncias Proibidas são o raloxifeno, o tamoxifeno e o toremifeno (Figura 1.21) (3).

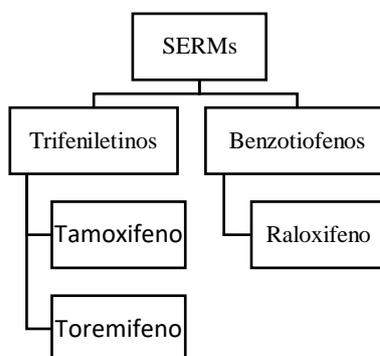


Figura 1.21- Moduladores seletivos dos recetores de estrogênio (SERMs)

4.3. Agentes que Impedem a Ativação do Recetor Ativina IIB

As ativinas são membros da superfamília TGF- β , sendo proteínas que contêm cisteína homo ou heterodiméricas compostas por subunidades relacionadas. Existem quatro genes da subunidade (β A, β B, β C e β E) descritos em humanos, mas apenas os dímeros da ativina-A (β A- β A), da ativina-B (β B- β B) e da ativina-AB (β A- β B) foram extensivamente caracterizados (192).

Estas ativinas foram primeiramente reconhecidas pela estimulação da síntese e secreção de FSH, no entanto, agora é reconhecida a sua atuação como hormonas/fatores de crescimento na eritropoiese, de proliferação de células do fígado, da função imune, da formação do osso, da angiogénese, da homeostasia hormonal e da reparação de feridas cutâneas (193,194).

a) Mecanismo Geral de Ação

Estas proteínas exercem os seus efeitos interagindo com dois tipos de recetores transmembranares (tipo I e II). Os recetores de ativina II (ActRII) são subfamílias de recetores que interagem com vários ligantes, incluindo a ativina-A e ativina-B. Os ActRII ou ActRIIB são seguidos por recrutamento, fosforilação e ativação do recetor tipo I, quinase-4 tipo ativina, de forma a iniciar a sinalização de proteínas intracelulares através da via SMAD (Figura 1.22) (195,196).

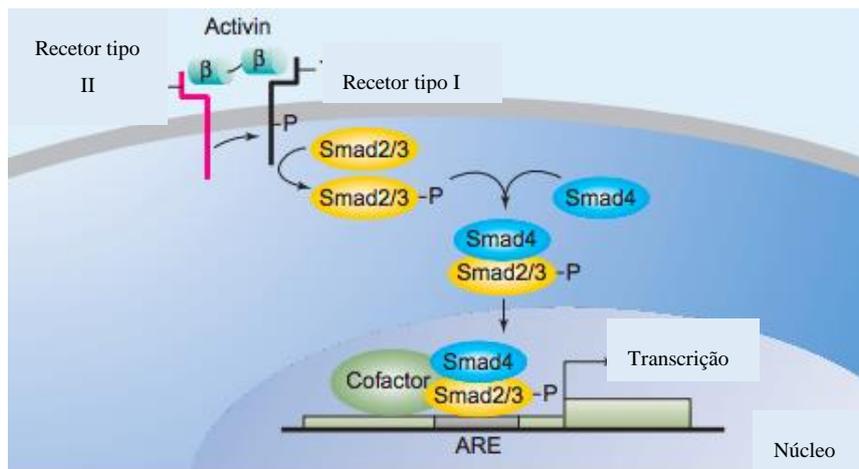


Figura 1.22- Figura representativa do mecanismo geral de ação das ativinas II (Ethier JF, Findlay JK. Roles of activin and its signal transduction mechanisms in reproductive tissues. *Reproduction*. 2001;121(5):667-75.)

A miostatina pertence à grande família de citocinas sinalizadoras TGF- β . OS membros desta família têm um papel fundamental na homeostasia tecidual ao regularem o crescimento celular, podendo ser inibidores da proliferação celular, da modulação de respostas imunitárias ou promoção da eritropoiese. Por esta razão, a miostatina pode ser vista como um regulador de crescimento nas primeiras fases de desenvolvimento, estando altamente expresso nas fases fetais. Esta é secretada pelas células musculares e age sobre elas para inibir o crescimento. Devido a isto, inibidores, agentes que reduzem ou eliminam a sua expressão, proteínas de ligação (diminuindo a sua concentração plasmática) e anticorpos neutralizantes são utilizados no *doping*, promovendo o crescimento celular (197).

b) Substâncias Proibidas

Na Tabela 1.6 estão representados os agentes que impedem a ativação do recetor ativina IIB, presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3).

Tabela 1.6- Agentes que impedem a ativação do recetor ativina IIB

Agentes que impedem a ativação do recetor ativina IIB
Anticorpos neutralizantes da ativina-A
Competidores do recetor de ativina IIB
Inibidores da miostatina Agentes que reduzem ou eliminam a expressão da miostatina Proteínas de ligação à miostatina (folistatina, propeptido de miostatina) Anticorpos neutralizantes da miostatina (domagrozumab, landogrozumab, stamulumab)

c) Eventos Adversos

A realidade é que qualquer tipo de intervenção extracelular que modifique os níveis de miostatina durante um longo período de tempo irá provocar atrofia dos músculos. Uma das doenças associadas é a distrofia muscular oculofaríngea (OPMD), sendo caracterizada por um enfraquecimento progressivo dos músculos extraoculares e faríngeos, manifestando-se como disfagia e em estados posteriores à doença, como enfraquecimento da musculatura próxima do membro (198).

4.4. Modeladores Metabólicos

O eixo da proteína quinase dependente do AMP (AMPK) é um dos regulares centrais no metabolismo celular e no organismo nos eucariotas. Um dos requisitos fundamentais para as células é o balanço entre o consumo e a síntese de ATP. Os modeladores metabólicos permitem que haja um equilíbrio no metabolismo humano (199).

a) Mecanismo Geral de Ação

Quando mesmo uma ligeira alteração é reconhecida na síntese de ATP, a AMPK promove vias catabólicas para gerar mais ATP e inibe vias anabólicas. Este eixo tem um papel geral na coordenação do crescimento e metabolismo, bem como em papéis mais específicos em tecidos como o fígado e o músculo. Sob níveis reduzidos de ATP intracelular, o AMP ou o ADP podem ligar-se diretamente a subunidades de AMPK, levando a uma mudança conformacional que promove a sua fosforilação e protege da desfosforilação para garantir que permanece ativada. Agonistas deste eixo vão permitir a um aumento na produção de ATP (199).

Uma vez secretada pelas células pancreáticas, a insulina circula no sangue com uma meia-vida de aproximadamente 12 minutos. A partir daí, vários tecidos e órgãos expressam o seu recetor da insulina e variadas ações têm início, algumas das quais com particular interesse nos desportos de elite. A principal ação da insulina passa pelo controlo dos valores da glucose, ocorrendo a secreção desta em função destes valores. Além disto, a insulina é responsável pela deslocação de GLUT-4 (o transportador de glucose que se encontra predominantemente no músculo esquelético e no tecido adiposo) de vesículas intracelulares para a membrana celular, aumentando a velocidade da entrada de glucose para uma determinada concentração num tecido alvo (Figura 1.23). Como consequência, há um aumento da formação de glicogénio o que é bom em desportos de resistência, visto que o armazenamento de glicogénio em células musculares pode influenciar a performance atlética. Devido ao efeito não catabólico da insulina, a degradação das proteínas é significativamente reduzida, permitindo a preservação dos elementos musculares contráteis (200).

O objetivo no desenho do meldonium foi o interferir com o metabolismo da L-carnitina, sendo esta uma molécula solúvel que é especialmente importante no metabolismo de mamíferos para a oxidação mitocondrial de ácidos gordos. A L-carnitina age como uma transportadora de ácidos gordos de cadeia longa do citosol para a mitocôndria, onde ocorre a oxidação e a síntese de ATP (Figura 1.23). Na via biossintética da carnitina estão envolvidos quatro processos enzimáticos, sendo que a formação de γ -butirotbetaína (GBB) é essencial visto que mais tarde esta é hidroxilada formando a L-carnitina. A L-carnitina vai também estar envolvida no processo da formação de acetilcoenzima A, necessária no ciclo que produzirá ATP. O meldonium tem assim, como objetivo, a inibição de GBB

hidroxilase. Sabendo isto, este fármaco irá provocar uma mudança no metabolismo celular da oxidação dos ácidos gordos altamente consumidores de oxigénio, aumentando o consumo de glicose, bem como a eficácia e geração de ATP. Ocorrerá ainda uma proteção das mitocôndrias contra a sobrecarga de ácidos gordos livres (201).

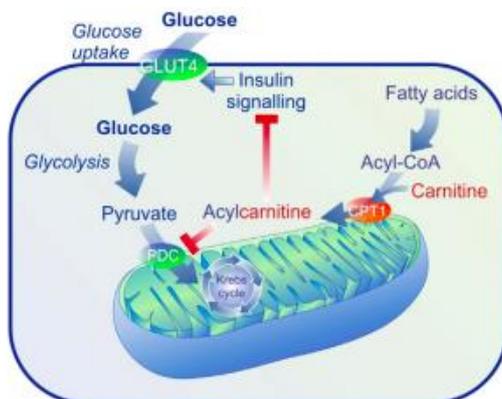


Figura 1.23- Figura representativa da regulação de glicose (Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Res [Internet]

A trimetazidina foi o primeiro inibidor 3-KAT (3-cetoacil-CoA tiolase) a reduzir a oxidação de ácidos gordos e a estimular a oxidação da glicose, pelo que induz a síntese de ATP. Isto acontece através de uma inibição seletiva de uma enzima da β -oxidação, a cadeia longa 3-KAT. Ao reduzir as necessidades de oxigénio da mitocôndria, vinculando a oxidação da glicose com a glicólise e prevenindo a diminuição dos níveis de ATP, a trimetazidina limita as consequências da acidose intracelular (excesso de H^+) e anomalias eletrolíticas (sobrecarga de Ca^{2+}), atenuando as mudanças no sódio intracelular e no pH durante a isquémia. Em suma, a trimetazidina reduz a β -oxidação através da inibição de 3-KAT, o que leva a um aumento da oxidação da glicose. Para além disso, ácidos gordos livres são usados para aumentar os fosfolípidos, limitando a acidose intracelular e a sobrecarga de cálcio. A trimetazidina está indicada para angina de peito e como terapêutica adjuvante em segunda linha (202,203).

b) Substâncias Proibidas

Na Tabela 1.7 estão representados os modeladores metabólicos presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3).

Tabela 1.7- Modeladores Metabólicos

Modeladores Metabólicos
Agonistas do eixo da proteína quinase dependente do AMP
Insulinas e miméticos da insulina
Meldonium
Trimetazidina

c) Eventos Adversos

A ativação ou o uso de agonistas em AMPK pode ocasionalmente resultar em pré-excitação ventricular e cardiomiopatia hipertrófica em doentes com mutações na subunidade γ de AMPK. No sistema nervoso, a ativação de AMPK já foi associada à doença de Alzheimer e à esclerose lateral amiotrófica. Para além disso, esta ativação no hipotálamo pode levar ao aumento do consumo de alimentos e assim, exacerbar diabetes tipo 2 e obesidade (204).

A hipoglicemia é o evento adverso mais comum no uso da insulina, sendo comum em atletas que usem esta substância (ou os seus miméticos) como *doping*, visto que são indivíduos que não têm diabetes nem qualquer resistência à insulina, para além de que não medem a glucose no sangue regularmente, não havendo por isso controlo. Esta complicação também é mais comum com o uso de insulinas de curta duração de ação e análogos de insulina. As concentrações de glicemia baixas podem levar a perdas de consciência, coma, convulsões e potencialmente a morte. Como outras substâncias que são administradas por via injetável, as técnicas incorretas e não asséticas, e o uso de agulhas por pessoas sem formação, pode levar a infeções dermatológicas, abscessos e transmissão de doenças infecciosas. A insulina pode ainda causar hipocaliemia, levando a uma maior quantidade de potássio no músculo, o que pode resultar em câibras, paralisia respiratória, arritmia ventricular e morte. Além disto, aumentando a lipogénese poderá levar a uma aumento de células adiposas e do peso corporal em geral (205).

Apesar do meldonium já ter sido criado nos anos 70, poucos foram os ensaios clínicos criados que demonstraram os eventos adversos deste fármaco. No entanto, esta substância interfere com a geração de ATP e por isso pressupõe-se que o seu abuso leve a eventos adversos muito graves (201).

A trimetazidina tem como eventos mais frequentes as tonturas e cefaleias, a dor abdominal, a diarreia, a dispepsia, as náuseas e vômitos, a erupção cutânea, o prurido e a urticária. As mais raras incluem palpitações, extrassístoles, taquicardia, hipotensão arterial, hipotensão ortostática que pode ser associada a mal-estar geral, tonturas ou queda, em particular em doentes medicados com anti-hipertensores e rubor (4).

5. Diuréticos e Agentes Mascarantes

Os diuréticos são agentes terapêuticos usados para aumentar a excreção de urina e com a excreção de sódio ajustam o volume e composição de fluídos corporais. Em termos clínicos são usados para o tratamento de variadas doenças e síndromes, incluindo a hipertensão, a cirrose hepática e a falência renal, mas também de forma geral para reduzir os efeitos adversos da retenção de sais e/ou água. Estes estão presentes na Lista de Substâncias Proibidas por duas razões: i) ao provocarem um aumento da excreção de água poderão levar a uma diminuição de peso, conduzindo rapidamente levando a que atletas possam participar em diferentes categorias de peso do seu desporto; ii) funcionam como agentes mascarantes, conseguindo encobrir a presença de outros agentes dopantes na urina, sobretudo por aumentarem o seu volume. Além disto, alguns diuréticos têm ainda a capacidade de alterar o pH da urina e inibir a excreção passiva de substâncias ácidas ou básicas (206–208).

Apesar de a principal ação dos diuréticos ser na excreção renal de água, sódio e cloro, estes podem ainda influenciar a absorção, e excreção renal de outros catiões como K^+ , H^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} , aniões como Cl^- , HCO_3^- e $H_2PO_4^-$ e ácido úrico. Esta classe de substâncias tem compostos com vastas propriedades farmacológicas e, por isso, a sua classificação pode ter diferentes critérios (209).

5.1. Mecanismo Geral de Ação

Os inibidores da anidrase carbónica são substâncias que por definição são inibidores da anidrase carbónica (AC) nas células do túbulo proximal do nefrónio (Figura 1.23). A AC é uma enzima de zinco expressa em humanos como uma família de pelo menos 15

isoenzimas, sendo que quatro delas (AC II, AC IV, AC XII e AC XIV) estão presentes no rim. A AC II é a mais potente e representa 95% da AC total no rim, sendo encontrada como uma proteína solúvel no citoplasma. A AC IV é uma isoenzima ligada à membrana, encontrada na membrana luminal e basolateral. Esta enzima desempenha um papel fundamental na reabsorção de bicarbonato e na secreção ácida do nefrônio. Estes dois, AC II e AC IV são inibidos pelas sulfonamidas e as suas capacidades reduzidas de trocar Na^+ com H^+ determina-os como diuréticos fracos. Além disso, o bicarbonato reabsorvido é mantido no lúmen e provoca o aumento do pH urinário, levando a uma acidose metabólica. A excreção do fosfato também é aumentada e a excreção de Ca^{2+} e Mg^{2+} não é afetada. Todos os inibidores disponíveis mostram uma biodisponibilidade oral de 100% com semivida de 6 a 14h. A acetazolamida e a diclorfenamida são excretadas intactas pelos rins, já a metazolamida é extensamente metabolizada. A AC está presente em vários tecidos não renais, incluindo o olho, a mucosa gástrica, o pâncreas, o SNC e os eritrócitos. Devido a isto, este tipo de diuréticos é utilizado para fins não diuréticos como o glaucoma e a epilepsia (devido, em parte, à produção de acidose metabólica). A eficácia dos inibidores da AC como agentes únicos é baixa e a utilidade a longo prazo é frequentemente comprometida pelo desenvolvimento de processos compensatórios, como a acidose metabólica. Além disso, o uso contínuo pode resultar numa diminuição do efeito desejado (210,211).

Os diuréticos de ansa são diuréticos de curta duração de ação, que se ligam ao Cl^- localizado no domínio transmembranar do co-transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ que se encontra na ansa de *Henle* (Figura 1.24). Ao bloquear a ação deste co-transportador ocorre uma redução na capacidade do rim em armazenar urina, o que significa um maior aumento na excreção de Na^+ e Cl^- , além de um aumento também na excreção de Ca^{2+} , Mg^{2+} e K^+ . No caso do ácido úrico, a sua excreção aumenta, mas caso haja administração crónica há uma diminuição. O diurético de ansa mais conhecido é a furosemida. Cerca de 90% destes diuréticos ligam-se a proteínas plasmáticas, sendo rápida e alargadamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, mas têm uma semivida curta. O metabolismo acontece parcialmente no fígado ou rim e as moléculas são excretadas quase intactas (212,213).

Estes diuréticos são normalmente utilizados na terapêutica do edema pulmonar agudo e também na insuficiência cardíaca congestiva crónica, onde leva a uma redução significativa na mortalidade e a uma diminuição no risco do agravamento da insuficiência,

aumentando a capacidade no exercício físico. Além disto, surgem ainda na terapêutica da hipertensão, cirrose hepática, edema do síndrome nefrótico e na hiponatremia com risco de vida (214).

Os diuréticos tiazídicos têm uma maior ação no túbulo contornado distal e menor no túbulo proximal (Figura 1.23). Além disso, algumas destas substâncias são inibidores fracos da AC. Estes diminuem a reabsorção de Na^+ através da inibição do co-transportador Na^+/Cl^- . No geral, todas as substâncias desta classe mostram uma boa biodisponibilidade por via oral e são parcialmente excretadas como intactas. Neste caso, tanto a ligação às proteínas plasmáticas como o tempo de semivida variam consoante o fármaco. Apesar de se esperar uma grande excreção de Na^+ e Cl^- , este efeito é moderado, sendo que estes sais são reabsorvidos outra vez antes de serem excretados. Como nos diuréticos da ansa a excreção de K^+ e de ácido úrico aumenta, a não ser que haja administração crónica. No entanto, estes diminuem a excreção de Ca^{2+} (215).

Esta classe de diuréticos é a mais utilizada, uma vez que constitui a primeira linha de tratamento na hipertensão, tanto isoladamente como em combinação com outros anti-hipertensores. Também são usados no edema associado a doenças cardíacas, hepáticas e renais (216).

Os diuréticos osmóticos fazem parte de uma classe de compostos não metabolizados e com baixo peso molecular. Existem quatro: glicerina, isossorbida, manitol e ureia. Estes compostos são farmacologicamente inertes, livremente filtráveis pelo glomérulo e por isso são administrados em largas doses, por via oral e por via intravenosa. A administração de altas doses provoca o aumento da osmolaridade do plasma e do fluído, o que por sua vez causa uma maior osmolaridade da urina, levando à redução da absorção de água. Os diuréticos osmóticos atuam tanto no túbulo proximal como na ansa de *Henle* (217).

Ao extrair a água de compartimentos intracelulares, os diuréticos osmóticos diminuem a viscosidade do sangue e inibem a libertação de renina. Isto resulta num aumento da excreção de todos os eletrólitos Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- e PO_4^{3-} . Por esta razão, o seu uso é limitado a situações clínicas específicas, como por exemplo o manitol que é usado para reduzir o edema cerebral antes e após cirurgia neurológica e em necrose aguda tubular, funcionando como um protetor renal. Sendo que também extraem água do olho,

também podem ser usados para controlar a pressão intraocular em cirurgias oftalmológicas (218).

Os inibidores dos canais de Na^+ renais atuam ao inibir a reabsorção de Na^+ e K^+ e a secreção de H^+ . O mecanismo molecular é o bloqueio dos canais de Na^+ na membrana luminal, através da competição com o Na^+ por áreas carregadas negativamente dentro dos poros dos canais de Na^+ (Figura 1.24). Dois fármacos desta classe utilizados clinicamente são o triamtereno e a amilorida. Ambos têm efeitos diuréticos ligeiros e aumentam um pouco a excreção de Na^+ e Cl^- . Tipicamente, estes são usados em combinação com outros diuréticos para preservar os níveis de K^+ em doentes com risco de hipocaliemia. No tratamento do edema ou hipertensão, a combinação destes inibidores com diuréticos tiazídicos ou diuréticos de ansa melhora os efeitos diuréticos e anti-hipertensores. Os inibidores dos canais de Na^+ apresentam baixa biodisponibilidade oral e uma grande variação no tempo de semivida. A via de eliminação é predominantemente renal no amilorida e o triamtereno é transformado num metabolito ativo excretado também na urina (219).

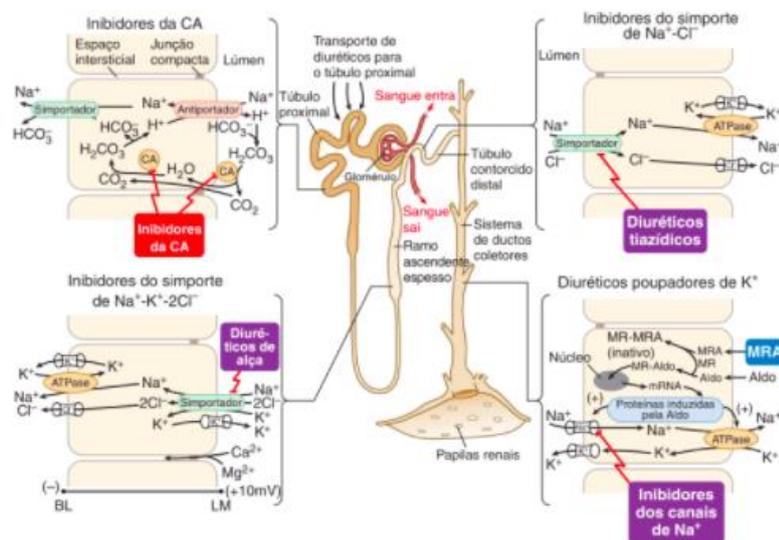


Figura 1.24- Mecanismos de ação dos inibidores da anidrase carbônica, diuréticos tiazídicos, diuréticos de ansa e inibidores dos canais de sódio (Brunton L, Hilal-Dadan R, Knollman B. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13.a ed. Artmed Editora; 2019)

Os antagonistas dos recetores mineralocorticoides são inibidores competitivos da aldosterona que se ligam e inibem recetores mineralocorticoides (RM) encontrados nas células epiteliais do túbulo distal e do ducto coletor do nefrónio. Os RM são membros da superfamília de recetores nucleares dos esteroides. Normalmente, a aldosterona entra nas

células epiteliais ligando-se aos RMs e formando um complexo que se desloca para o núcleo, onde se liga a sequências específicas de ADN e regula a expressão de múltiplos genes que irão produzir proteínas induzidas pela aldosterona. De maneira diferente, o complexo formado pelo RM e o antagonista não vai induzir a síntese deste tipo de proteínas (220).

Um composto que pertence a esta classe é espironolactona. A biodisponibilidade oral é de cerca de 65%, sendo extensivamente metabolizado através da recirculação entero-hepática. A ligação às proteínas plasmáticas é extensa apesar de ter uma semivida curta. Os antagonistas dos RM têm efeitos na excreção urinária semelhantes aos inibidores dos canais de Na⁺. O seu uso clínico depende dos níveis de aldosterona endógenos, uma vez que níveis muito altos podem ter consequências graves. Esta terapia é uma boa opção como alternativa à utilização de potássio. No tratamento do edema e hipertensão, podem ser administrados com diuréticos tiazídicos ou diuréticos de ansa. A espironolactona é útil no tratamento de hiperaldosteronismo primário e no edema associado ao hiperaldosteronismo secundário (221).

5.2. Substâncias Proibidas

Nesta classe de substâncias proibidas estão todos os diuréticos e agentes mascarantes, excluindo a drospirenona, utilizado para o uso oftalmológico dos inibidores da AC e a felipressina utilizada em anestesia dentária (administração oral). Sublinha-se ainda, o uso em competição e fora dela, conforme aplicável de uma das seguintes substâncias associada com um diurético ou outro agente mascarante, cujo limite de deteção seja considerado um AAA: formoterol, salbutamol, catina, efedrina, metilefedrina e pseudoefedrina. Constituem exceção, os casos em que o atleta possui uma AUT especificamente para essa substância, para além da obtida para o diurético ou outro agente mascarante (3).

5.3. Eventos Adversos

Nos inibidores da AC, a maioria dos eventos adversos e interações medicamentosas são uma consequência da alcalinização urinária ou da acidose metabólica. Estes são semelhantes aos das sulfonamidas e são pouco frequentes. Os eventos adversos provocados por este tipo de diuréticos são o desvio da amónia de origem renal para a circulação sistémica, a formação do cálculo e cólica renal provocando precipitação de

sais de fosfato de cálcio na urina, o agravamento da acidose metabólica e a redução da taxa de excreção urinária de bases orgânicas fracas (211).

Nos diuréticos de ansa, os eventos adversos estão todos relacionados com o desequilíbrio entre fluídos e eletrólitos. Incluem a hiponatremia (redução da concentração plasmática de sódio) e/ou depleção do volume extracelular de líquidos (associados à hipotensão, colapso circulatório e episódios tromboembólicos), a alcalose hipoclorêmica, a hipocaliemia (induz arritmias cardíacas), a hipomagnesemia, a hiperuricemia (que pode originar gota) e a hiperglicemia. Para além disto, estes aumentam os níveis de LDL e triglicéridos enquanto diminuem o HDL. Esta classe de diuréticos tem ainda muitas interações farmacológicas, como por exemplo com anticoagulantes, com o propranolol e com os aminoglicosídeos (222).

Tal como nos diuréticos de ansa, nos diuréticos tiazídicos os eventos adversos são relacionados com um desequilíbrio nos fluídos e eletrólitos. Estes são sobretudo a depleção extracelular de volume, a hipotensão, a hipocaliemia (que compromete o efeito hipotensor), a hiponatremia, a hipoclorémia, a alcalose metabólica, a hipomagnesemia, a hipercalcemia, a hiperuricemia e a hiperglicemia. No entanto, de maneira diferente dos diuréticos de ansa, diminuem os níveis plasmáticos de LDL e dos triglicéridos (223).

O uso de diuréticos osmóticos pode causar hiponatremia, a qual é responsável por dores de cabeça, náuseas e vômitos. A hiperglicemia pode ocorrer como resultado do metabolismo do glicerol (217).

Os eventos adversos mais comuns nos inibidores dos canais de Na^+ são náuseas, vômitos, diarreia, dores de cabeça, câibras e tonturas, sendo que o evento adverso mais perigoso é a hipercaliemia. O triamtereno pode também reduzir a tolerância à glucose e induzir fotossensibilidade (219).

Como nos inibidores dos canais de Na^+ , nos antagonistas dos recetores mineralocorticoides, o evento adverso mais comum é a hipercaliemia. Por causa da sua estrutura molecular, a espironolactona tem alguma afinidade para os recetores androgénicos, podendo por isso causar ginecomastia, disfunção sexual e irregularidades menstruais. A administração crónica de espironolactona pode induzir tumores malignos, particularmente cancro na mama (221).

6. Estimulantes

No contexto do desporto, a palavra estimulante refere-se a agentes que estimulam o SNC afetando o humor, o estado de alerta, a locomoção e o apetite, ou direcionando o sistema nervoso simpático, causando ações cardiovasculares.

6.1. Mecanismo Geral de Ação

Esta categoria tem substâncias que, apesar de terem possíveis efeitos ergogénicos, podem ser consideradas como medicinais e/ou recreativas. Os efeitos ergogénicos estão relacionados com o efeito dos estimulantes no sistema nervoso e têm a capacidade de reduzir a fadiga, dar energia, promover a confiança e em alguns casos estimular o esforço cardíaco e aumentar o fluxo de sangue nos músculos. Normalmente, estes compostos exercem a sua ação no aumento da libertação de neurotransmissores, bloqueando a sua recaptção e a ativação dos recetores. Alguns são agentes simpaticomiméticos que mimetizam a resposta de luta e fuga, particularmente substâncias que estimulam o recetor adrenérgico β_1 (224).

Em suma, os estimulantes são utilizados para aumentar o estado de alerta ou transmitir alguma vantagem psicológica motivacional. As ações periféricas podem aumentar o desempenho, pelo menos no início do exercício, aumentando o débito cardíaco, aumentando o fluxo sanguíneo para os músculos e mobilizando energia. Um aquecimento antes de exercícios extenuantes resulta em aumento do fluxo sanguíneo para o músculo em exercício e para o miocárdio, aquecimento do corpo pela transferência do calor dos músculos em exercício para a corrente sanguínea, que também ajudará na captação de oxigénio pelos tecidos e aumento da perspiração para a regulação da temperatura. Todos ou apenas alguns destes efeitos acontecem por agentes que estimulam o sistema cardiovascular, nomeadamente o coração (224).

6.2. Substâncias Proibidas

Na Tabela 1.8 encontram-se os estimulantes específicos e não específicos, presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3).

Tabela 1.8- Estimulantes específicos e não específicos

Estimulantes específicos	Estimulantes não específicos
3-Metilhexano-2-amina (1,2-dimetilpentilamina)	Adrafinil
4-Metilhexano-2-amina (metilhexanoamina)	Anfepromona
4-Metilpentano-2-amina (1,3-dimetilbutilamina)	Anfetamina
5-Metilhexano-2-amina (1,4-dimetilpentilamina)	Anfetaminil
Benzefetamina	Amifenazol
Catina	Benfluorex
Catinona e os seus análogos e.g. mefedrona, metedrona e α -pirrolidinovalerofenona	Benzilpiperazina
Dimetanfetamina (Dimetilanfetamina)	Bromantan
Efedrina	Clobenzorex
Epinefrina(adrenalina)	Cocaína
Etamivan	Cropropamida
Etilanfetamina	Crotetamida
Etilefrina	Fencamina
Estricnina	Fenetilina
Famprofazona	Fenproporex
Fembutrazato	Fenfluramina
Fencafamina	Fendimetrazina
Fenetilamina e os seus derivados	Fentermina
Fenprometamina	Fonturacentam [4-fenilpiracetam (carfedon)]

Estimulantes específicos	Estimulantes não específicos
Heptaminol	Furfenorex
Hidroxianfetamina (parahidroxianfetamina)	Lisdexamfetamina
Isometeptano	Mefenorex
Levometanfetamina	Mefentermina
Meclofenoxato	Mesocarbo
Metilendioximetanfetamina	Metanfetamina(d-)
Metilefedrina	p-Metilanfetamina
Metilfenidato	Modafinil
Niquetamida	Norfenfluramina
Norfefrina	Prenilamina
Octopamina	Prolintano
Oxilofrina (metilsinefrina)	
Pemolina	
Pentetrazol	
Pseudoefedrina	
Selegilina	
Sibutramina	
Tenanfetamina (metilendioxianfetamina)	
Tuaminoheptano	

6.3. Eventos Adversos

O uso de estimulantes pode afetar vários sistemas, nomeadamente o cardíaco e o respiratório. Os eventos mais graves são a hipertermia, o AVC e paragens cardiovascular e respiratória. A sua ação vasoconstritora pode alterar a termorregulação.

A cocaína, por exemplo, inclui o aumento do ritmo cardíaco e da pressão arterial, isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, arritmias e paragem cardíaca mesmo na ausência de aterosclerose. Podem ainda atuar nos sistemas gastrointestinais, muscular e geniturinários (224,225).

7. Narcóticos

Os narcóticos podem ser normalmente divididos em duas classes: opioides naturais ou semissintéticos, como a heroína; e opioides sintéticos, como o fentanilo. Estas substâncias são todas compostos que contêm grupos amina básicos, onde a maioria também tem anéis benzeno, estruturalmente parecidos. Por esta razão, estes compostos podem causar uma reação “cruzada”, ou seja, embora com afinidades baixas podem ligar-se aos recetores uns dos outros (226).

7.1. Mecanismo Geral de Ação

O principal objetivo dos narcóticos é diminuir e/ou eliminar a dor, havendo várias classes de recetores de opioides que estão envolvidos na modulação da dor, como o recetor β , κ e δ (226).

Por exemplo, a buprenorfina é um agonista do recetor μ e produz efeitos típicos de um opioide, ou seja, provoca euforia, analgesia, diminui a motilidade gastrointestinal, miose, depressão respiratória, entre outros. Este narcótico é um agonista parcial, isto é, não vai provocar o mesmo efeito que um agonista do recetor μ completo como o fentanilo. Quando administrada por vias que sofrem metabolismo de primeira passagem (sublingual e oral) é metabolizada em norbuprenorfina pelo CYP450 3A4/5. Embora a norbuprenorfina seja um potente agonista do recetor μ , as concentrações cerebrais desta substância são muito baixas, no entanto esta é encontrada em altas concentrações na urina, sendo utilizada em testes toxicológicas para confirmar ou não o uso de buprenorfina (227).

Muitas destas substâncias são convertidas em metabolitos, alguns dos quais são farmacologicamente ativos e outros inativos. Grande parte desta metabolização ocorre pelo CYP450 (226).

7.2. Substâncias Proibidas

Na Tabela 1.9 estão os narcóticos que estão presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3).

Tabela 1.9- Narcóticos

Narcóticos
Buprenorfina
Dextromoramida
Diamorfina (heroína)
Fentanilo e os seus derivados
Hidromorfona
Metadona
Nicomorfina
Oxicodona
Oximorfina
Pentazocina
Petidina

7.3. Eventos Adversos

Os recetores envolvidos na metabolização dos narcóticos, para além de estarem expressos em áreas que promovem a diminuição da dor, também estão expressos nas regiões do cérebro relacionados com a promoção de prazer, o que ajuda a explicar o porquê de causarem dependência. Para além disto, estes recetores ainda se encontram no centro respiratório do tronco cerebral (complexo pré Bootzinger), explicando a depressão da respiração em grandes doses resultando em morte induzida por overdose (228).

Uma característica importante destes fármacos é que os efeitos físicos diretos e perceptuais de uma administração inicial diminuem significativamente com administrações repetidas, resultando em tolerância, dependência física e hiperalgesia. A administração repetida é afetada pela potência, via de administração, latência de início e duração analgésica do narcótico específico (228).

8. Canabinóides

Esta classe de compostos está banida do mundo do esporte, devido às suas propriedades “relaxantes”, visto que podem prejudicar o desempenho. Estes compostos são tomados para promover o relaxamento e promoção do sono antes da competição. No entanto, devido aos seus efeitos no estado de alerta, concentração e tempo de reação podem ser administradas em grandes doses, colocando o perfil de segurança em risco (229).

8.1. Mecanismo Geral de Ação

O transporte celular e a degradação de canabinóides são processos fortemente regulados. A identificação dos recetores canabinóides apareceu para tentar compreender os efeitos psicoativos de Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). Percebeu-se que estas substâncias ativaram uma proteína G acoplada a um recetor, o que inibe a adenilciclase. Além disto, não se sabe muito mais acerca dos seus mecanismos de ação (230).

8.2. Substâncias Proibidas

Esta categoria de substâncias inclui os canabinóides naturais como, por exemplo, a canábida, o haxixe e a marijuana; e sintéticos, como o Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) e outros canabinomiméticos. Neste caso, excetua-se o canabidiol (3).

8.3. Eventos Adversos

Os efeitos dos canabinóides são variados e apresentam diversas repercussões físicas e psicológicas, influenciando o comportamento social do atleta. A toma, seja isolada ou frequente pode levar a intoxicações, efeitos sedativos, tempos de reação mais lentos, problemas de memória e tendência à sonolência (229).

Em termos fisiológicos, embora se possa esperar uma percepção sensorial intensificada, o THC provoca um relaxamento acentuado e fadiga excessiva de membros. À medida que a dose aumenta, poderão surgir alucinações, uma alteração à percepção da realidade e uma redução acentuada na concentração. Além disto, sendo estes compostos normalmente

inalados, poderão ainda surgir efeitos prejudiciais nos pulmões, cavidade oral e trato respiratório superior. Tal como o utilizador fica com um maior sentimento de felicidade e relaxamento, poderá também ficar stressado, deprimido ou paranoico. O consumo regular leva a uma dependência psicológica e a um efeito sedativo crónico (229).

9. Glucocorticoides

Os glucocorticoides são hormonas adrenais endógenas e o tratamento mais efetivo na inflamação de doenças alérgicas, sendo parte da primeira linha para a asma. O cortisol, por exemplo, é uma hormona esteroide secretada das glândulas adrenocorticais que aumenta em resposta ao stress. Adicionalmente, os glucocorticoides previnem uma reação exagerada pelo sistema imunitário se houver dano muscular induzido pelo exercício. O sistema imunológico é ativado numa resposta normal a estímulos exógenos, podendo ser suprimido por glucocorticoides (231).

9.1. Mecanismo Geral de Ação

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HPS) que controla a secreção de cortisol, representa uma resposta fisiológica às necessidades energéticas, metabólicas, vasculares, neurofisiológicas ou psicológicas do exercício. Os glucocorticoides, o produto final do eixo HPS, aumentam a disponibilidade de substratos metabólicos para a necessidade de energia dos músculos (aumentam a lipólise dos ácidos gordos livres e síntese de glicogénio), mantendo a integridade vascular normal e a capacidade de resposta durante o exercício (231,232).

Para além disso, o cortisol também prepara o organismo para a próxima ronda de exercício, visto que quando uma sessão de exercício agudo é interrompida, os níveis de cortisol voltam à normalidade apenas com um atraso. Estas substâncias no SNC tem capacidade de aumentar a libertação de dopamina (233,234).

Sendo assim, os efeitos neuro estimuladores podem atenuar as sensações de fadiga, enquanto os anti-inflamatórios e analgésicos podem inibir as sensações de dor muscular. A nível metabólico, conservam as reservas de glicogénio no músculo e aceleram os mecanismos de lipólise e glicólise induzidos pelas catecolaminas e pela hormona do crescimento, levando a um uso mais eficiente das fontes de energias pelos músculos ao longo do exercício. Tudo isto demonstra o porquê da sua grande utilização como *doping* (231).

9.2. Substâncias Proibidas

Na Tabela 1.10 estão representados os glucocorticoides presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3).

Tabela 1.10- Glucocorticoides

Glucocorticoides
Betametasona
Budesonida
Cortisona
Deflazacorte
Dexametasona
Fluticasona
Hidrocortisona
Metilprednisolona
Prednisolona
Prednisona
Triancinolona

9.3. Eventos Adversos

O facto dos glucocorticoides terem uma ação no SNC, nomeadamente no aumento da libertação de dopamina, explica o síndrome de abstinência que estes podem provocar no uso prolongado, podendo provocar ansiedade, euforia e depressão (235).

Para além disto, ao terem efeito em várias funções e organismos do corpo humano, causam também diversos efeitos adversos, principalmente se houver uso prolongado com dosagens altas. Estes podem provocar a osteoporose, resistência à insulina e efeitos cardiovasculares como a hipertensão e aterosclerose (236).

C. Métodos Proibidos

1. Manipulação do Sangue e de Componentes do Sangue

Este parâmetro compreende-se como a proibição de administração ou reintrodução de qualquer quantidade de sangue autólogo, homólogo ou heterólogo ou de produtos eritrocitários de qualquer origem no sistema circulatório; a proibição de incremento

artificial de captação, transporte ou libertação de oxigénio (excluindo administração de oxigénio por via inalatória); a proibição de qualquer forma de manipulação intravascular do sangue ou dos componentes do sangue por meios físico-químicos (3).

Os avanços na manipulação de ADN trouxeram benefícios para a terapia genética para várias doenças, incluindo a anemia. O tratamento desta síndrome com a rHuEPO é relativamente caro, e exige uma monitorização constante e administrações frequentes. Para além disto, esta administração leva a irregularidades na EPO sérica. Apesar de tudo isto, a terapia genética é uma opção atrativa visto que uma apenas uma administração do gene EPO conduz a um nível de EPO estável de longa duração (237).

Em conclusão, sabe-se que a terapia genética com EPO é uma forma eficaz de tratar doença renal crónica e alguns tipos de anemia, e por isso eficaz como *doping*. No entanto, a eficácia, a segurança e a imunogenicidade da transferência do gene EPO não foi explorada em detalhe e por isso torna-se menos frequente em atletas (237).

2. Manipulação Física e Química

Neste caso são proibidas a adulteração ou tentativa de adulteração, de forma a alterar as amostras recolhidas no controlo de dopagem e as infusões e/ou injeções de mais de 50 mL por um período de 6 horas, com exceção das realizadas numa admissão hospitalar, de uma intervenção cirúrgica ou de uma investigação clínica (3).

Este tópico refere-se à alteração de uma amostra, com a finalidade de alterar resultados positivos nos testes *antidoping*, alterando a sua integridade e validade. Também inclui a introdução de proteases ou outros químicos que alteram os parâmetros do perfil esteroide. Por exemplo, a adulteração de amostras de urina com vários produtos químicos oxidantes, como hipoclorito de sódio, podem levar a mudanças consideráveis nos parâmetros do perfil esteroide endógeno e assim, mascarar a anormalidade no esteroide (238).

3. Dopagem Genética

A definição geral para o “*doping* genético” é o uso não terapêutico de genes, elementos genéticos e/ou células que têm a capacidade de melhorar a performance desportiva. Existem autores que consideram que este método, como uma das maiores ameaças atuais no desporto. São proibidas as transferências de polímeros de ácidos nucleicos ou de análogos de ácidos nucleicos e o uso de células normais ou geneticamente modificadas (3).

Este método caracteriza-se pela inserção de genes artificiais em atletas, o que vai produzir um ARN, que conseqüentemente vai desenvolver uma proteína benéfica para o desportista. Em não atletas, os principais objetivos são matar ou enfraquecer células cancerígenas, permitir que o próprio corpo produza substâncias terapêuticas que são administradas e/ou substituir genes defeituosos por cópias saudáveis (239).

O gene artificial é introduzido por injeção direta de ADN no músculo, inserção de células geneticamente modificadas ou a através da utilização de um vírus (240).

O problema está em que muitos destes genes artificiais poderão ter um benefício grande para os resultados desportivos obtidos, no entanto, os seus riscos podem ser maiores, não havendo conhecimento de todos os mecanismos que este poderá alterar no organismo. A realidade é que o uso desta terapia em pessoas saudáveis pode acarretar muitos problemas à sua saúde. Por exemplo, aumentar artificialmente os níveis de EPO em pessoas saudáveis aumentará a quantidade de GV e conseqüentemente a viscosidade e o risco de ataque cardíaco. Ou, o uso de um gene para IGF-1 ou a remoção do gene para a miostatina, causa diferenciação nos músculos e estes tornam-se desproporcionalmente fortes, afetando os tendões e os ossos. Já a integração de vetores virais no genoma do hospedeiro acarreta o risco de mutagénese por inserção. A regulação anormal do crescimento celular, a toxicidade decorrente da superexcreção do fator de crescimento e citocinas são processos teoricamente possíveis e, por isso, os riscos graves são totalmente desconhecidos (241).

D. Aspetos Regulamentares

1. Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

Para que qualquer tipo de substância seja introduzida no mercado, para ser comercializada e por fim administrada com um fim clínico, a indústria/laboratório tem que passar por um processo de autorização conduzido pelas autoridades competentes. A entidade que pretende comercializar o medicamento pode escolher três vias: um processo de reconhecimento mútuo, um processo descentralizado ou um processo centralizado (4).

O procedimento de reconhecimento mútuo, como o nome indica, é baseado em decisões nacionais já existentes. Neste caso, o primeiro passo é a obtenção de uma AIM num Estado-Membro (EM) da União Europeia, em que este procede à primeira avaliação e

autorização do medicamento a nível nacional. Esta AIM torna-se a base do pedido a submeter nos outros EM. Apenas quando não existe uma AIM do fármaco em nenhum EM, é que se recorre ao procedimento descentralizado. O pedido é submetido em vários EM ao mesmo tempo, mas o de referência realiza um relatório de avaliação onde os outros envolvidos efetuarão comentários, sendo este documento, atualizado quando necessário. Por fim, no procedimento centralizado, a AIM é válida em todos os EM. Este tipo de procedimento é gerido pela Agência Europeia de Medicamentos (AEM), onde um comité de peritos nomeados por cada EM avalia o processo. Neste comité é selecionado um relator e um co-relator, os quais procedem a uma avaliação independente. A Comissão Europeia toma decisão de acordo com o relatório e a essa é publicada (4).

Após a adoção da decisão da Comissão Europeia, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) atribui número de registo ao medicamento aprovado, de acordo com o regulamento de atribuição de números de registo relativos às AIM (4).

2. Procedimentos para a Autorização de Utilização de Substâncias de Uso Proibido

O praticante tem o direito de utilizar substâncias e métodos proibidos, sempre que tal se justifique terapêuticamente. Como tal, a ADoP definiu uma série de regras relativas à solicitação de AUT de substâncias e/ou métodos proibidos, de acordo com a norma internacional da AMA.

De acordo com a Lista de Substâncias Proibidas, na asma e broncoconstrição induzida pelo exercício é proibido o uso de agonistas β_2 , sendo que a presença de salbutamol e formoterol na urina numa concentração superior vai ser considerado uma dosagem subterapêutica, a não ser que seja provado, através de um estudo farmacocinético controlado, demonstrando ser consequência de uma utilização terapêutica, administrado por via inalatória dentro dos limites máximos acima indicados. Para além disto, a utilização de agonistas β_2 que não o formoterol, o salbutamol e o salmeterol, requer uma AUT. No pedido deve constar um anexo AUT e um relatório médico completo. Caso haja aprovação, a AUT terá validade de quatro anos e caso haja alteração da terapêutica, a entidade reguladora deverá ter de imediato conhecimento. Se no tratamento da asma e da broncoconstrição induzida pelo exercício, o atleta tenha de utilizar uma associação de agonista β_2 que necessita de envio de AUT com um agonista β_2 que não necessita AUT

(p. ex. salbutamol), deve enviar uma AUT que inclua todos os fármacos administrados (2).

No caso da administração dos glucocorticoides, a administração que não seja por via sistémica (oral, retal ou por injeção intravenosa ou intramuscular) não necessita de pedido de AUT, caso seja, é necessário (2).

Se um atleta necessita de uma AUT, o médico deve enviar os documentos pelo menos trinta dias antes da data de utilização prevista. A ADoP tem uma comissão que avaliará o pedido do médico e poderá autorizar se os seguintes critérios estiverem presentes:

- “o(a) praticante desportivo(a) tenha uma diminuição significativa do seu estado de saúde se a substância e/ou método proibido tiverem que ser suspensos no decurso do tratamento de uma situação patológica aguda ou crónica;
- a utilização terapêutica da substância e/ou método proibido não produza um aumento adicional do rendimento desportivo para além do que é previsto pelo retorno a um normal estado de saúde após o tratamento de uma situação patológica. A utilização de qualquer substância e/ou método proibido para aumentar os níveis endógenos no limite inferior da normalidade de hormonas não é considerada como sendo uma intervenção terapêutica aceitável;
- a inexistência de uma alternativa terapêutica à utilização da substância e/ou do método proibido;
- a necessidade da utilização da substância e/ou método proibido não pode ser a consequência, na totalidade ou em parte, de uma utilização não terapêutica prévia de uma substância ou métodos proibidos no momento da sua utilização, não coberta por uma autorização de utilização terapêutica.” (2)

Para além disto, a comissão tem o direito de solicitar informação clínica suplementar ou a realização de exames complementares de forma a confirmar a necessidade de utilização terapêutica. A ADoP informará por escrito o profissional de saúde ou o atleta acerca da sua decisão, não podendo o tratamento ser iniciado antes desta (2).

Caso haja uma emergência clínica e uma substância proibida tenha sido administrada nessa eventualidade, o médico deverá comunicar esse facto, o mais rapidamente possível à ADoP.

3. Controlo de Substâncias de Uso Proibido

Os controlos de dopagem referem-se à recolha de amostras de urina ou sangue de praticantes desportivos, amostras essas que são submetidas a análises por laboratórios certificados para o efeito pela AMA. A deteção do álcool, substância proibida em competição para algumas modalidades, é realizada através do método de análise expiratória. Estes controlos podem acontecer dentro e fora da competição (242).

Em competição, os critérios de seleção dos atletas a submeter a controlo de dopagem variam de federação para federação, mas podem ser por sorteio, classificação na competição ou através de um sistema misto. Em Portugal, a ADoP tem autoridade para selecionar quaisquer indivíduos que durante a competição evidenciem sinais que indiquem práticas de dopagem. No entanto, atletas com recordes nacionais, só os podem perder, se as análises forem realizadas no dia da competição ou nas 24 horas subsequentes (242).

Fora da competição é importante o controlo porque, por exemplo, substâncias como hormonas peptídicas ou fatores de crescimento, correspondem a casos em que as janelas de deteção para essas substâncias se encerram muitas vezes antes do período de competição. Atualmente, os atletas podem ser sujeitos a controlo em qualquer momento ou lugar (p.ex. locais de treino, residências ou período de férias), sendo ainda assim, sempre respeitados os princípios da privacidade (242).

O controlo segue os seguintes passos:

- Seleção dos praticantes desportivos;
- Notificação;
- Apresentação na estação de controlo de dopagem;
- Seleção do frasco de colheita (atleta tem a possibilidade de verificar se o equipamento está intacto e se não foi adulterado);
- Fornecimento da amostra;
- Volume da urina (no mínimo tem de disponibilizar 90 mL);
- Seleção de kit de colheita de amostras;
- Divisão de amostra;
- Encerramento da amostra;
- Medição da densidade específica;

- Preenchimento do formulário de controlo de dopagem;
- Envio das amostras para procedimento laboratorial.

Estes passos devem ser rigorosos para que não haja erros, nem dúvidas em relação aos resultados (242).

Capítulo II

Revisão Sistemática de Literatura

1. Revisão Sistemática da Literatura

A revisão sistemática da literatura (RSL) é um método sistemático, explícito e reprodutível. Esta sistematiza estudos relevantes de forma a identificar e avaliar a informação disponível para a comprovação de evidência clínica, ou a falta dela, numa questão de investigação específica. Este método é complicado e depende amplamente dos estudos disponíveis, da sua qualidade e dos seus resultados (243).

Existe um processo estabelecido e recomendado para minimizar o viés, o qual compreende etapas fundamentais como a definição da questão de investigação, a identificação de estudos relevantes, a verificação da qualidade desses estudos e por fim, a interpretação dos resultados (244).

Uma RSL bem conseguida fornecerá uma síntese de vários estudos que são facilmente acessíveis a clínicos, profissionais de saúde, investigadores e até mesmo, a doentes. Muitas vezes, por comprovarem ou não a evidência clínica, estas revisões vão ser preponderantes na tomada de decisões clínicas e até mesmo políticas, que através da combinação de estudos, fornecem uma estimativa do efeito mais precisa e confiável (243,245).

Para que essa estimativa seja possível, este método deve incluir, quando possível, uma técnica estatística conhecida como meta-análise ou meta-regressão. Ambas têm caráter quantitativo, sendo muitas vezes usada para, por exemplo, analisar a efetividade de um tratamento (245).

Usualmente, as RSL são desenvolvidas através de normas pré-estabelecidas e validadas para este método. Neste estudo, a *guideline* utilizada é o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), constituída por uma *checklist* de 27 itens (2009). Esta lista permitirá garantir a melhor qualidade metodológica, bem como a uniformidade do método e dos resultados alcançados (246).

2. Objetivo

Efetuar uma RSL de forma a identificar e caracterizar a utilização ilícita de fármacos para aumento da performance desportiva, de acordo com a literatura internacional. Tendo em conta este objetivo geral, definiram-se objetivos específicos:

- a) Identificar os fármacos utilizados ilicitamente para aumento da performance desportiva;
- b) Caracterizar os fármacos utilizados ilicitamente para aumento da performance desportiva, identificados anteriormente;
- c) Descrever e analisar os resultados da utilização ilícita de fármacos para aumento da performance desportiva em termos de: desempenho, classificação obtida, efetividade e segurança.

2.1. Questão de Investigação

Formularam-se as questões de investigação, geral e estruturada, de modo a sistematizar os resultados obtidos nos estudos que identificavam e caracterizavam a utilização ilícita de fármacos para o aumento da performance desportiva. De acordo com isto, a questão de investigação geral é:

- i. **Geral** – Quais os fármacos utilizados de forma ilícita para aumentar a performance desportiva?

No caso da questão de investigação estruturada, esta seguiu o método PICO que representa um acrónimo flexível. Este método facilita a elaboração da questão, a orientação do estudo e a construção da expressão da pesquisa a utilizar. O acrónimo original é constituído pela letra “P” que indica população ou participantes (*population ou participants*); pelo “I” que indica intervenção (*intervention*); pelo “C” que indica comparação (*comparison*); e pelo “O” que indica resultados (*outcomes*). Para a inclusão ou exclusão de outros elementos na questão de investigação, existem outras variações do acrónimo PICO, que podem ser utilizadas com a devida fundamentação (247,248).

Nesta questão em concreto, optou-se por utilizar o “P”, “I” e o “O” de acordo com o acrónimo original e adaptar o “C” para corresponder às necessidades. Sendo assim, a letra “P” indica população; o “I” indica intervenção ou exposição; o “C” indica contexto; e o “O” indica os resultados. Segundo o objetivo específico c), ainda se subdividem dentro da letra “O” do acrónimo, duas questões, descritas em “O₁” e “O₂”.

De acordo com o método descrito, obteve-se então a questão estruturada:

ii. Estruturada

- a) **P** (população) – Atletas;

- b) **I** (intervenção/exposição) – Utilização ilícita de fármacos para aumento da performance desportiva;
- c) **C** (contexto) – Alta competição: depende do mérito das classificações e resultados desportivos alcançados no plano internacional (249);
- d) **O** (resultados) – Identificação e caracterização de fármacos utilizados ilicitamente para o aumento da performance desportiva;
 - **O₁** - Aumento da performance desportiva (verificação da efetividade dos fármacos);
 - **O₂** – Perfil de segurança (efeitos indesejáveis, incapacidade e morte).

3. Método

A base fundamental deste método foi o acrónimo “PICO” que possibilitou a construção da questão de investigação estruturada. Posteriormente foram determinados os critérios de seleção, nomeadamente os critérios de inclusão e exclusão, efetuada a pesquisa bibliográfica, a seleção dos estudos de interesse, a recolha e apresentação dos dados e finalmente, a avaliação da metodologia dos estudos. Neste caso concreto, a RSL teve por base procedimentos que permitiram obter a resposta à questão formulada anteriormente.

3.1. Critérios de Inclusão

- a) **Fenómeno de interesse:** aumento da performance desportiva potenciada pela utilização ilícita de fármacos;
- b) **Tipo de estudo:** estudos primários (experimentais, observacionais e descritivos);
- c) **Tipo de participantes:** atletas (indivíduos que utilizaram ou ainda utilizam ilicitamente fármacos para *doping*);
- d) **Contexto:** Alta competição: depende do mérito das classificações e resultados desportivos alcançados no plano internacional (249);
- e) **Tipo de resultados:** identificação e caracterização de fármacos utilizados ilicitamente para o aumento da performance desportiva; avaliação do aumento da performance desportiva em termos de desempenho, classificação obtida, efetividade e segurança.

3.2. Critérios de Exclusão

- a) **(1) Fenómeno de interesse:** estudos cujo título não esteja relacionado com a utilização ilícita de fármacos para o aumento da performance desportiva;
- b) **(2) Tipo de publicação:** editoriais, comentários, cartas ao editor, *guidelines*, teses, livros e resumos de encontros científicos;
- c) **(3) Língua:** estudos publicados em línguas que não o português, inglês e espanhol;
- d) **(4) Tipo de participantes:** estudos que não contemplem atletas;
- e) **(5) Contexto:** estudos em que os indivíduos apesar de serem praticantes de desporto, não o façam em alta competição, ou seja, não obtenham resultados no plano internacional;
- f) **(6) Tipo de estudos:** estudos secundários (revisões de literatura) e estudos qualitativos;
- g) **(7) Tipo de resultados:** avaliação do aumento da performance desportiva por fármacos utilizados de forma não ilícita; utilização de fármacos para fins recreativos, para aumento da performance; avaliação do perfil de segurança de fármacos para fins recreativos; e a avaliação de outros parâmetros de fármacos não incluídos na “Lista de Substâncias Proibidas” (2019) (3).

4. Pesquisa

A estratégia de pesquisa foi baseada na questão de investigação estruturada, ou seja, na questão formulada pelo acrónimo “PICO” e nos critérios de inclusão que abrangem o fenómeno de interesse, o tipo de estudo, o tipo de participantes, o contexto e o tipo de resultados. De um modo geral, efetuou-se a pesquisa com base em três pontos essenciais, do mais geral ao mais específico:

- h) **Assunto geral:** aumento da performance desportiva;
- i) **Assunto específico:** utilização ilícita de fármacos para o aumento da performance desportiva;
- j) **Questão de investigação:** identificação e caracterização dos fármacos utilizados ilicitamente para o aumento da performance desportiva.

4.1. Palavras-Chave

Para alcançar uma expressão de pesquisa o mais completa e precisa possível, estabeleceu-se um mapa conceptual contendo as palavras-chave, termos correspondentes e termos MeSH (Figura 2.1), o qual permitiu que as expressões de pesquisa preliminares fossem testadas até obter a final. A construção deste mapa conceptual, teve também por base a questão estruturada mediante o acrónimo “PICO”. É necessário mencionar que na letra “C” de contexto se encontra o termo de “alta competição”, também descrito como “alto rendimento”. Segundo a lei, alta competição refere-se a atletas que obtêm classificações e resultados desportivos de alto mérito, medido de acordo com os parâmetros internacionais (249).

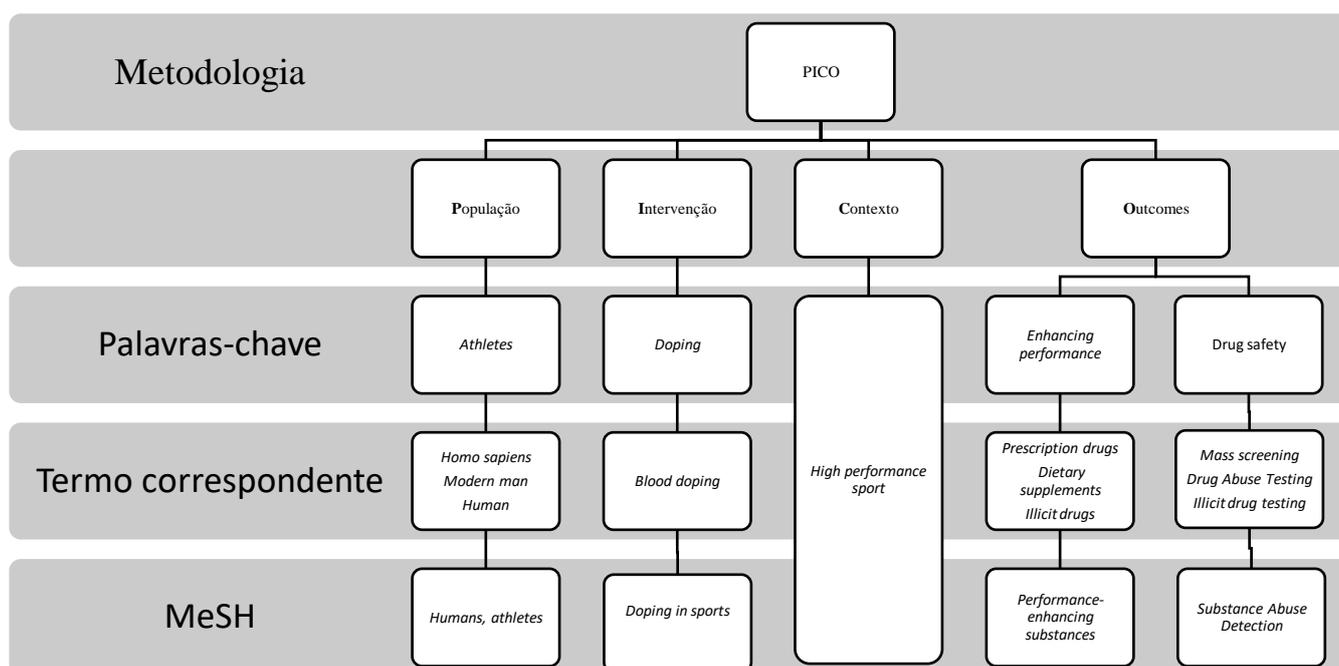


Figura 2.1- Mapa conceptual da revisão sistemática de literatura

Os termos MeSH presentes no mapa conceptual foram selecionados de acordo com os termos de entrada associados a cada palavra-chave, depois de uma pesquisa na base MeSH. No caso do contexto, letra “C”, não foram utilizados MeSH, visto que se trata de uma definição atribuída pela lei (249,250).

4.2. Fontes de Informação

A seleção de fontes de informação efetuou-se com base nos resultados obtidos aquando das pesquisas de teste. Aplicou-se a expressão final na base de dados bibliográfica PubMed /MEDLINE (251).

4.3. Expressão de Pesquisa

A expressão de pesquisa foi obtida da combinação das palavras-chave, termos correspondentes e MeSH. Esta expressão foi utilizada na base de dados bibliográfica, obedecendo aos respetivos requisitos operacionais, como símbolos de truncatura, operadores booleanos e abreviaturas de pesquisa em campos específicos. Na expressão final de pesquisa não foi contemplado o elemento referido ao contexto. A expressão de pesquisa final foi aplicada na PubMed/MEDLINE no dia 29 de maio de 2020. Na Tabela 2.1 encontra-se a expressão de pesquisa utilizada.

Tabela 2.1- Expressão de pesquisa aplicada no PubMed (MEDLINE)

Expressão de pesquisa
<p>((athletes) OR (human) OR (“humans, athletes”)) AND ((doping) OR (“blood doping”) OR (“doping in sports”)) AND (“enhancing performance”) OR (“prescription drugs”) OR (“dietary supplements”) OR (“illicit drugs”) OR (“performance-enhancing substances”)) AND (“drug safety”) OR (“mass screening”) OR (“drug abuse testing”) OR (“illicit drug testing”) OR (“substance abuse detection”))</p>
294 Resultados

4.4. Seleção de Estudos

Os registos obtidos na PubMed/MEDLINE foram extraídos com recurso ao software de gestão de referências bibliográficas Mendeley[®]. Depois, com recurso ao *Microsoft Office™ Excel*, construiu-se uma base de dados de modo a agilizar o processo de seleção dos estudos e a extração de dados.

Para extrair a informação adequada, em primeiro lugar eliminaram-se os registos duplicados, de forma a proceder à seleção propriamente dita, a qual foi dividida em quatro etapas sequenciais:

- i. Triagem dos registos por título e *abstract*, recorrendo a uma análise do *abstract* sempre que o título não fornecia a informação necessária;
- ii. Triagem dos registos por *abstract* e texto integral, analisando com mais pormenor o texto integral quando o *abstract* não permitia a tomada de decisão;
- iii. Triagem dos artigos selecionados na segunda etapa, procedendo à leitura do texto integral dos artigos selecionados na etapa anterior. Os artigos que forem selecionados nesta fase foram incluídos na RSL;
- iv. Revisão das listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados na terceira etapa, com o objetivo de identificar estudos que por algum motivo não foram abrangidos pela expressão de pesquisa inicial (*forward tracking references*).

Em qualquer uma das etapas, sempre que se verificou um critério de exclusão, houve rejeição do artigo/estudo em causa.

4.5. Processo de Recolha de Dados

Durante a recolha de dados foram considerados os seguintes parâmetros:

- a) Identificação (ID) do estudo: artigo (A) ou estudo (E), ambos seguidos de número sequencial de artigo;
- b) Origem da pesquisa: se foi obtido através da triagem ou da revisão de listas de referências bibliográficas;
- c) Referência bibliográfica completa;

- d) PMID (PubMed *identification*) ou DOI (*digital object identifier*) – número ou código de identificação do artigo;
- e) Língua de redação do artigo;
- f) País onde foi desenvolvido o estudo;
- g) Ano de realização do estudo;
- h) Objetivo do estudo;
- i) Contexto da realização estudo;
- j) Utilização ou não de um instrumento específico para avaliação do aumento da performance desportiva provocada pela utilização ilícita de fármacos;
- k) Critério de exclusão, quando aplicável e identificado.

5. Resultados

O fluxograma da Figura 2.2 demonstra o processo de seleção de acordo com o PRISMA, onde estão representadas as diferentes etapas de triagem e os resultados obtidos para cada uma delas.

A aplicação da expressão de pesquisa na base de dados PubMed resultou em 294 registos, dos quais três foram automaticamente eliminados por serem duplicados. Portanto, a seleção propriamente dita ocorreu a partir de 291 registos.

Aplicaram-se os critérios de seleção em cada uma das fases descritas no método, sendo que sempre que um critério de exclusão era identificado, automaticamente esse registo era excluído e identificado (estão descritos no fluxograma conforme a numeração árabe do ponto 3.2. Critérios de Exclusão).

- a) Triagem dos registos por título e *abstract* - 127 registos rejeitados;
- b) Triagem dos registos por *abstract* e texto integral - 133 registos rejeitados;
- c) Triagem dos artigos restantes na segunda etapa através da análise detalhada do texto integral - 15 registos rejeitados;
- d) Revisão das listas de referências bibliográficas – não foi identificado nenhum artigo/estudo de potencial interesse.

Por fim, o processo resultou num total de 16 artigos incluídos na RSL, todos correspondentes a 16 estudos.

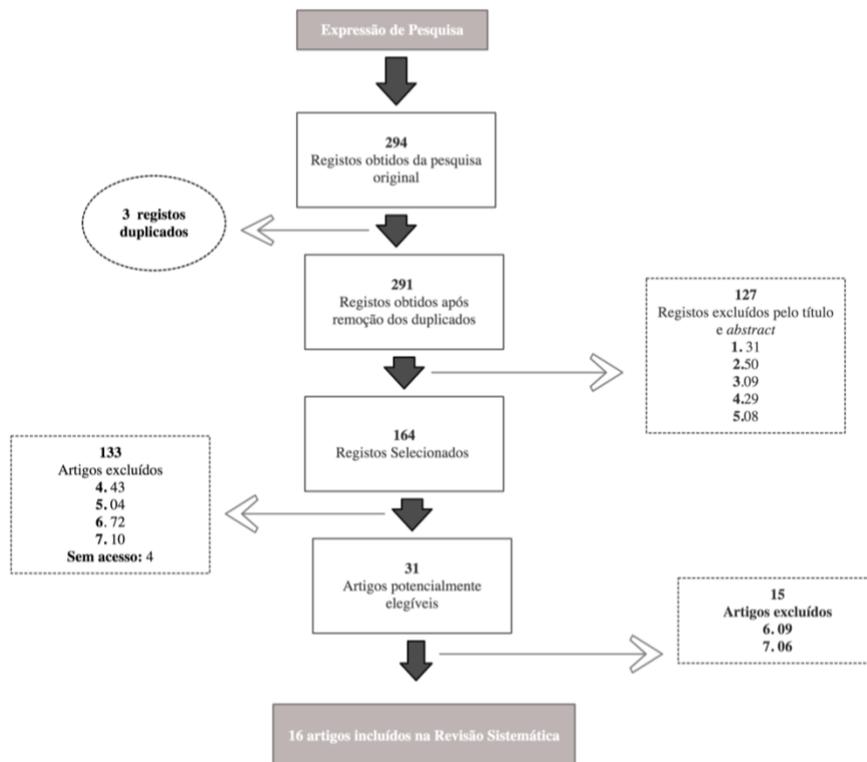


Figura 2.2- Fluxograma de seleção de artigos/estudos para a revisão sistemática de literatura

Os estudos incluídos nesta RSL foram analisados, de acordo com os seus objetivos e características (Tabelas 2.2 e 2.3).

Destes, a maioria foi publicada na Europa, sendo que as suas origens são em Inglaterra (n=11), na Holanda (n=2), na Escócia (n=1), na Alemanha (n=1) e nos EUA (n=1). Estes artigos foram publicados entre os anos de 2005 e 2018.

Tabela 2.2- Descrição e caracterização das publicações dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura

Autoria (Ano)	País	Título	Periódico	Objetivo
(1) Domínguez-Romero <i>et al</i> (2014)	Holanda	<i>Comparative evaluation of seven different sample treatment approaches for large-scale multiclass sport drug testing in urine by liquid chromatography-mass spectrometry.</i>	<i>Journal of Chromatography</i>	Avaliar a preparação das amostras para a realização de testes antidoping.
(2) Koller <i>et al</i> (2011)	Inglaterra	<i>Carbon isotope ratio determination and investigation of seized testosterone preparations.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Analisar amostras de testosterona do mercado negro para investigar em que medida continham agentes mascarantes.
(3) Keiler <i>et al</i> (2018)	Holanda	<i>Androgen- and estrogen-receptor mediated activities of 4-hydroxytestosterone, 4-hydroxyandrostenedione and their human metabolites in yeast based assays.</i>	<i>Toxicology Letters</i>	Avaliar os efeitos androgênicos do composto formestano e de seus análogos.
(4) Bender <i>et al</i> (2011)	Inglaterra	<i>Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Determinar as vias metabólicas de canabinóides sintéticos, nomeadamente JWH-018.
(5) Osborne <i>et al</i> (2013)	EUA	<i>Pseudoephedrine and preexercise feeding: influence on performance.</i>	<i>Official Journal of the American College of Sports Medicine</i>	Examinar a influência da ingestão de alimentos, antes do exercício de alta intensidade, nas concentrações plasmáticas de pseudoefedrina.
(6) ElSohy <i>et al</i> (2014)	Inglaterra	<i>LC-MS-MS analysis of dietary supplements for N-ethyl-α-ethylphenethylamine (ETH), N, N-diethylphenethylamine and phenethylamine.</i>	<i>Journal of Analytical Toxicology</i>	Desenvolver um método de cromatografia líquida para analisar a presença de N-Etil- α -etilfenetilamina em suplementos dietéticos.

Autoria (Ano)	País	Título	Periódico	Objetivo
(7) Brooker <i>et al</i> (2009)	Inglaterra	<i>Development of criteria for the detection of adrenosterone administration by gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry for doping control.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Investigar o metabolismo urinário da andrenosterona através da cromatografia por gás/ espectrometria de massa (GC/MS) e cromatografia de gás/ espectrometria de massa de isótopos (GC/IRMS).
(8) Baume <i>et al</i> (2015)	Inglaterra	<i>Evaluation of longitudinal steroid profiles from male football players in UEFA competitions between 2008 and 2013.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Avaliar a introdução do módulo esteroidal do Passaporte Biológico do Atleta através da análise de amostras de urina de atletas.
(9) Waddington <i>et al</i> (2005)	Inglaterra	<i>Drug use in English professional football.</i>	<i>British Journal of Sports Medicine</i>	Examinar várias questões relacionadas com o <i>doping</i> no futebol profissional inglês (p. ex. uso de suplementos permitidos e a experiência com testes antidoping).
(10) Munton <i>et al</i> (2012)	Inglaterra	<i>Certification of steroid carbon isotope ratios in a freeze-dried human urine reference material.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Desenvolver um método de avaliação de razões de isótopos de carbono em esteroides na urina humana.
(11) Angelis <i>et al</i> (2011)	Inglaterra	<i>Examination of the kinetic isotopic effect to the acetylation derivatization for the gas chromatographic-combustion-isotope ratio mass spectrometric doping control analysis of endogenous steroids.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Examinar o efeito isotópico cinético na análise antidoping de esteroides endógenos.
(12) Guddat <i>et al</i> (2015)	Inglaterra	<i>Mildronate (Meldonium) in professional sports - monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Monitorizar de testes antidoping de Meldonium.

Autoria (Ano)	País	Título	Periódico	Objetivo
(13) Brand <i>et al</i> (2014)	Alemanha	<i>Using response-time latencies to measure athletes' doping attitudes: the brief implicit attitude test identifies substance abuse in bodybuilders.</i>	<i>Substance abuse treatment, prevention and policy</i>	Medir as atitudes de atletas face ao <i>doping</i> através de testes reação-tempo.
(14) Díaz <i>et al</i> (2011)	Inglaterra	<i>Reticulocyte and haemoglobin profiles in elite triathletes over four consecutive seasons.</i>	<i>International Journal of Laboratory Hematology</i>	Investigar a estabilidade de reticulócitos e hemoglobina em atletas de elite.
(15) Lovell <i>et al</i> (2017)	Inglaterra	<i>Influence of combined iron supplementation and simulated hypoxia on the haematological module of the athlete biological passport.</i>	<i>Drug testing and analysis</i>	Investigar a influência de suplementação com ferro e simulação de hipoxia no passaporte biológico do atleta.
(16) Kohler <i>et al</i> (2010)	Escócia	<i>Detection of His-tagged Long-R³-IGF-I in a black market product.</i>	<i>Growth Hormone and IGF research</i>	Detetar IGF em substâncias do mercado negro.

Todos os estudos incluídos nesta RSL são transversais, com exceção do de Osborne et al (2013)(252) que se trata de um estudo experimental, o de Díaz et al (2011)(253) que é um estudo de coorte prospetiva e o de Baume et al (2015) (254) que é um estudo de uma coorte retrospectiva.

De acordo com os dados obtidos da análise dos artigos incluídos na RSL e face à variabilidade de substâncias identificadas, doravante utilizar-se-á, em plena consciência, o termo “substância(s)” em detrimento de fármacos, sendo este termo descrito como uma matéria com características físicas particulares, sendo substância orgânica ou química (255).

Tabela 2.3- Descrição e caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura

Estudo	Desenho do Estudo	Amostra		Instrumento de Avaliação	Principais Resultados	
		Dimensão total	Tipo			
(1)	Dominguez-Romero <i>et al.</i> (2014)	Transversal	n=189	Padrões analíticos de fármacos	Extração líquido-líquido com diferentes solventes Extração em fase sólida com diferentes solventes e métodos de diluição	-O uso de extração de fase sólida com cartuchos poliméricos são a melhor escolha para testes de rotina; -A extração líquido-líquido com cartuchos mistos são testes melhores para substâncias polares; -Extrações em fase sólida produzem baixo consumo de solvente, automação e têm melhor precisão.
(2)	Koller <i>et al.</i> (2011)	Transversal	n=30	Testosterona no mercado negro	Cromatografia gasosa/Espetrometria de massa	- 10 amostras tinham componentes diferentes dos declarados e 20 estavam de acordo; - 1 amostra não constituía uma testosterona.
(3)	Keiler <i>et al.</i> (2018)	Transversal	n=12	4-hidroxitestosterona, 4-hidroxiansterona e metabolitos	Cultura do: -Recetor genéticos androgénico e estrogénico da levedura Modelagem molecular	- 1 amostra tinha efeito anti-androgénico; - 2 amostras tinham efeito estrogénico em maior concentração.
(4)	Bender <i>et al.</i> (2011)	Transversal	n=1	JWH-018	Espetrometria de massa	- 2 mono-hidroxilações foram relatadas como metabolitos principais; - A existência ainda de metabolitos carboxilados, hidroxilados, alquilados.

Estudo		Desenho do Estudo	Amostra		Instrumento de Avaliação	Principais Resultados
			Dimensão total	Tipo		
(5)	Osborne <i>et al.</i> (2013)	Experimental	n=10	Pseudoefedrina (PSE)	<p>Análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Parâmetros bioquímicos -Plasmática -Urina -Estatística 	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de PSE, 20 minutos antes das provas de esforço não melhorou a performance comparado com o placebo; - PSE plasmático aumentou quer no individuo alimentado, quer não alimentado. No individuo não alimentado o aumento foi maior; - Todos os participantes tinham PSE urinário acima do limite atual da AMA; -A glucose pós-exercício foi significativamente reduzida com PSE em comparação com o placebo.
(6)	ElSohy <i>et al.</i> (2014)	Transversal	n=7	Fenitalamina, N, N-Dietilfenetilamina (NDP) e N-etil-a-etilfenetilamina (ETH)	Cromatografia gasosa/Espetrometria de massa	<ul style="list-style-type: none"> - Seis dos suplementos continham ETH e fenitalamina; - Nenhuma amostra continha NDP; - A presença de ETH, não identificados no rótulo do produto, pode explicar os testes positivos de atletas que não sabiam estar a consumir ETH.
(7)	Brooker <i>et al.</i> (2009)	Transversal	n=2	Adrenosterona	Cromatografia por gás/ espectrometria de massa (GC/MS) Cromatografia de gás/ espectrometria de massa de isótopos (GC/IRMS).	<ul style="list-style-type: none"> -Adrenosterona foi identificada em suplementos que não continham rótulos e nos suplementos estudados especificamente sem mais nenhuma anormalidade esteroideal; -As concentrações de adrenosterona atingiram o pico nas primeiras 6 horas após consumo mas voltou a níveis normais 24 horas depois.
(8)	Baume <i>et al.</i> (2015)	Coorte retrospectivo	n=879	Esteroides	Processamento de dados e estatística: Modelo Adaptativo do Passaporte Biológico do atleta e coeficiente de variação de sequência T/E.	<ul style="list-style-type: none"> -Modelo Adaptativo: 5% tinham um T/E abnormal e 7,7% tinham uma sequência abnormal (indicativo de testosterona ou esteroides familiares); -Coeficiente de variação: limite coorte de 46%.

Estudo		Desenho do Estudo	Amostra		Instrumento de Avaliação	Principais Resultados
			Dimensão total	Tipo		
(9)	Waddington <i>et al.</i> (2005)	Transversal	n=2863 Amostra analisada de 25% (706)	Fármacos para o aumento da performance desportiva	Questionários	<ul style="list-style-type: none"> - 58% toma vitaminas; 23% toma minerais; 24% toma pós proteicos e 37% utiliza creatinina; - 28% aconselhado por fisioterapeutas; 21% do treinador de fitness e 21% por outro profissional como nutricionista; - 18% admitiu tomar suplementos sem qualquer tipo de aconselhamento; - 23% dos questionados acha que 2% dos atletas usa fármacos de aumento de performance e 6% destes disse conhecer atletas que usavam fármacos ilícitos.
(10)	Munton <i>et al.</i> (2012)	Transversal	n=5	Esteroides	Cromatografia de gás/espectrometria de massa de isótopos (GC/IRMS).	<ul style="list-style-type: none"> - Foi desenvolvido uma nova proporção precisa de isótopos de combustão para a análise de C₁₃ em esteroides; - Os valores de referência têm uma incerteza entre 1,1 e 1,6 %.
(11)	Angelis <i>et al.</i> (2011)	Transversal	n=7	Esteroides endógenos	Acetilação de esteroides e análise estatística	<ul style="list-style-type: none"> - O comportamento cromatográfico de alguns esteroides não derivatizados foi problemático e a respetiva estimativa de fatores de correção pode ser tendenciosa; - Na reação de anidrido acético com enriquecimento de C₁₃ houve uma resposta linear com todos os esteroides testados.
(12)	Guddat <i>et al.</i> (2015)	Transversal	n=8320	Mildronate	Cromatografia Líquida/Espetroscopia de massa	<ul style="list-style-type: none"> - 182 positivos em que 85 eram de atletas femininas e 97 masculinos; - O uso de Mildronate não é específico a uma modalidade desportiva; - Ampla prevalência nos desportos competitivos e de doses alarmantes, com concentrações urinárias acima de 1 mg/mL.

Estudo		Desenho do Estudo	Amostra		Instrumento de Avaliação	Principais Resultados
			Dimensão total	Tipo		
(13)	Brand <i>et al.</i> (2014)	Transversal	n=61	Fármacos para o aumento da performance desportiva	Teste de atitude baseado no tempo de reação Testes bioquímicos	- 42,6% dos atletas utilizou pelo menos uma substância ilícita no tempo em que foram testados, sendo que apenas três destes não utilizarem agentes anabólicos; - Os atletas dopantes tiveram reações mais rápidas que os não dopantes.
(14)	Díaz <i>et al.</i> (2011)	Coorte Prospetiva	n=17 (10 masculino; 7 feminino)	Perfis de reticulócitos e hemoglobina	Análise sanguínea e estatística	-Em grupo as diferenças de hemoglobina não foram significativas nem de ano para ano ou de temporada para temporada, mas individualmente houve variação, demonstrada quando se analisa separadamente por sexo; -Houve variação de reticulócitos em toda a amostra de temporada para temporada e entre sexos houve diferenças interindividuais.
(15)	Lovell <i>et al.</i> (2014)	Transversal	n=34 (19 masculino; 15 feminino)	Suplementação com ferro	Suplementação de ferro, análise sanguínea e análise estatística	-Aumento de hemoglobina após 21 dias de exposição à altitude em placebo (6,4 g/L), oral (9,2 g/L) e via IV (7,6g/L); -O perfil de reticulócitos também diferenciou quando houve suplementação, em oral e por via IV diminuiu.
(16)	Kohler <i>et al.</i> (2010)	Transversal	Não existente	IGF-1 em produtos do mercado negro	Eletroforese em Gel, Cromatografia líquida/Espetrometria de massa	- A utilidade ou presença de uma parte C-terminal de uma proteína feita para estudos bioquímicos e não para ser usada em humanos não pode ser explicada levando a efeitos indesejáveis que não se podem prever.

6. Avaliação da Qualidade Metodológica

A validade de um estudo pode ter duas dimensões: na primeira é necessário considerar o risco de viés; na segunda, mesmo que não haja falhas aparentes, que levem à suspeita de viés, este pode ainda gerar resultados que não são válidos para a sua questão científica. O viés representa erros sistemáticos, desvios da verdade, nos resultados ou inferências. Estes podem variar em magnitude ou em direção e, essas diferenças, podem ajudar a explicar a variação nos resultados dos estudos incluídos numa RSL. Estudos mais rigorosos têm maior probabilidade de produzir resultados mais próximos da verdade. No entanto, um viés não deve ser confundido com imprecisão, visto que esta se refere a um erro aleatório e é refletida no intervalo de confiança. O processo para avaliar a validade dos estudos é então descrita nas RSL como “Avaliação da Qualidade Metodológica” (256).

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na RSL efetuou-se com o apoio do instrumento QUADAS (Whiting *et al* (2011) (257)), de onde derivaram os itens de avaliação dos estudos:

- Item 1: Espectro representativo – Houve uma amostra representativa para responder à questão científica?
- Item 2: Padrão de referência aceitável - Existe um padrão de referência aceitável para comparar os resultados obtidos?
- Item 3: Atraso aceitável entre os testes - Os dados foram recolhidos ao mesmo tempo?
- Item 4: Evitar a verificação parcial - A verificação usando o padrão de referência aconteceu na amostra inteira?
- Item 5: Evitar verificação diferencial - A amostra teve o mesmo padrão de referência independentemente do resultado?
- Item 6: Incorporação indevida - O padrão de referência é independente do teste? Ou seja, o padrão de referência não foi obtido através do teste?
- Item 7: Interpretação do padrão de referência – O padrão de referência foi interpretado sem o conhecimento dos resultados?

- Item 8: Interpretação de resultados – Os resultados foram interpretados sem o conhecimento do padrão de referência?
- Item 9: Informações clínicas relevantes – Os dados clínicos estavam disponíveis quando o teste foi usado na prática?
- Item 10: Resultados interpretáveis – Foram relatados resultados interpretáveis?
- Item 11: Desistências – As desistências do estudo foram relatadas/explicadas?

Segundo estes itens, formou-se um quadro que representava as respostas de cada estudo segundo cores. A resposta “sim” é representada pelo verde, a resposta “não” pelo vermelho e a resposta “pouco claro/não perceptível” pela cor amarela (Tabela 2.4).

Tabela 2.4- Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática de literatura

Item		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
(1)	Domínguez-Romero <i>et al</i> (2014) (258)	Verde	Verde	Amarelo	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Amarelo	Amarelo
(2)	Koller <i>et al</i> (2011) (259)	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde
(3)	Keiler <i>et al</i> (2018) (260)	Verde	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Verde	Vermelho	Amarelo
(4)	Bender <i>et al</i> (2011) (261)	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Amarelo
(5)	Osborne <i>et al</i> (2013) (252)	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho
(6)	ElSohy <i>et al</i> (2014) (262)	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
(7)	Brooker <i>et al</i> (2009) (263)	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Amarelo
(8)	Baume <i>et al</i> (2015) (254)	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde
(9)	Waddington <i>et al</i> (2005) (264)	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde
(10)	Munton <i>et al</i> (2012) (265)	Vermelho	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Vermelho	Amarelo	Amarelo	Verde	Amarelo	Amarelo
(11)	Angelis <i>et al</i> (2011) (266)	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde						
(12)	Guddat <i>et al</i> (2015) (267)	Vermelho	Verde	Amarelo	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	Amarelo	Vermelho

Item		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
(13)	Brand <i>et al</i> (2014) (268)	Red	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow
(14)	Díaz <i>et al</i> (2011) (253)	Green	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Red	Red
(15)	Lovell <i>et al</i> (2017) (269)	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Red
(16)	Kohler <i>et al</i> (2010) (270)	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow

De acordo com o instrumento utilizado, verifica-se que o estudo que apresentou maior qualidade metodológica foi Angelis *et al.* (2011) (266). Embora a interpretação possa deter alguma subjetividade, visto que depende da interpretação dos investigadores acerca dos itens e da informação de cada estudo, percebe-se, através da análise da mancha colorimétrica, que existiu um perfil de qualidade satisfatório nos estudos analisados. Verificou-se a maior percentagem de respostas negativas nos itens 8 e 10, correspondentes à interpretação dos resultados (“Os resultados foram interpretados sem o conhecimento do padrão de referência?”) e aos resultados interpretáveis (“Foram relatados resultados interpretáveis?”). A maior percentagem de respostas positivas verificou-se nos itens 2 e 9 que correspondem ao padrão de referência aceitável (“Existe um padrão de referência aceitável para comparar os resultados obtidos?”) e às informações clínicas relevantes (“Os dados clínicos estavam disponíveis quando o teste foi usado na prática?”). Em relação à resposta “pouco claro/não perceptível”, o item que apresentou maior percentagem foi o 11, correspondente às desistências (“As desistências do estudo foram relatadas/explicadas?”).

7. Discussão

A nível mundial, muitos têm sido os esforços para controlar o uso de substâncias ilícitas em desportos de elite. Testes antidoping têm sido otimizados e estudados para se obter um resultado mais justo e preciso, tentando ultrapassar as inovações utilizadas para o aumento da performance.

O principal objetivo desta RSL foi encontrar estudos/artigos que permitissem a identificação e caracterização de fármacos/substâncias utilizadas ilicitamente para o aumento da performance desportiva.

Entre os principais pontos de discussão, encontra-se o facto de a maioria dos estudos/artigos encontrados serem editoriais de revistas, resumos de livros, cartas editoriais e opiniões, facto que se atribui, sobretudo, a que quando ocorre uma utilização ilícita de substâncias, tal ser visto como algo escandaloso e criticado pela opinião pública. Nenhuma destas poderá oferecer uma visão científica precisa e correta de uma utilização substância/fármaco ilícito na competição desportiva.

Outro ponto fundamental é a pouca variedade de fármacos identificados nos artigos incluídos na RSL. A maioria dos estudos/artigos focam-se na análise de esteroides, mas como se sabe, hoje em dia, há novas substâncias e diferentes opções de dopagem. Isto pode significar um atraso no acompanhamento da evolução do *doping*. Apesar disto, a literatura encontrada é necessária para a regulamentação já existente e também para a nova, permitindo melhorar estudos e futuras pesquisas/intervenções.

Os estudos Munton *et al* (2012) (265), Angelis *et al* (2011) (266) e Guddat *et al* (2015) (267) utilizaram uma metodologia analítica não comum em estudos relacionados com este tema. Tendo isto em conta, os três fornecem informação essencial para o desenvolvimento e monitorização de testes antidoping, permitindo uma regulamentação justa.

Ainda o estudo Guddat *et al* (2015) (267) e Waddington *et al* (2005) (264) apresentam uma amostragem muito grande comparada com os outros. As amostras reduzidas e homogéneas dos outros estudos/artigos podem significar falta de representatividade, quer em tipos de atletas, quer em desportos praticados.

A maioria dos estudos recorreu à avaliação dos seus parâmetros através da cromatografia quer líquida, quer gasosa, e à espectroscopia de massa. Ambas as técnicas são as mais utilizadas pelas entidades reguladoras na testagem antidoping. No entanto em

Waddington *et al* (2005) (264) recorreu-se à aplicação de questionários. Este método não é muito viável pela simples razão de que quem utiliza substâncias ilicitamente para aumentar performance desportiva, também mente, podendo aqui existir um viés de deseabilidade social, de acordo com o qual os sujeitos respondem o “desejável”. Já em Brand *et al* (2014) há uma maior precisão, porque junto com a estatísticas, utilizaram-se testes bioquímicos, tornando a evidência científica mais fiável.

Em Domínguez-Romero *et al* (2014) (258) concluiu-se que o uso de extração em fase-sólida com cartuchos poliméricos é a melhor escolha em testes de rotina e que a extração líquido-líquido com cartuchos mistos é mais precisa em substâncias polares. Sendo estes métodos relativamente simples e rápidos de utilizar em laboratório, este estudo torna-se uma evidência científica consideravelmente fiável, que ajuda na testagem em massa nas grandes competições, como por exemplo, os Jogos Olímpicos.

Em Kohler *et al* (2010) (271) demonstrou-se o já esperado, embora dois terços da amostra tenham sido fiéis ao conteúdo declarado, um terço não era, sendo que uma delas não correspondia a testosterona, mas sim a uma substância desconhecida, que em última análise poderia provocar efeitos adversos imprevisíveis. O mesmo acontece em Keiler *et al* (2018) (260) em que as amostras tinham efeitos androgénicos diferentes umas das outras. Ainda com no estudo Kohler *et al* (2010) (271) verificou-se o elevado risco que representa a utilização de substâncias obtidas no mercado negro.

O facto de não se saber muito acerca do mecanismo geral de ação dos canabinóides, como descrito no capítulo I (ponto 8.1.), revela a importância do estudo de Bender *et al* (2011) (272), onde através da espectroscopia de massa são avaliadas as vias metabólicas de um canabinóide específico, o JWH-018.

O confundimento no controlo de *doping* pode acontecer pela utilização de medicamentos regulares usados nas constipações, que pela desinformação do atleta ou do médico prescriptor, podem ter consequências na performance desportiva. Em Osborne *et al* (2013) (252) é medida essa mesma influência, utilizando a pseudoefedrina, um descongestionante nasal muito conhecido. Este confundimento também pode resultar no consumo de suplementos dietéticos. Muitos deles contêm substâncias ilícitas presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3) não conhecidas do atleta que as consome. Como tal, o estudo de ElSohy *et al* (2014) (262) e de Brooker *et al* (2009) (273), avaliam a

presença de substâncias que não estavam declaradas em certos suplementos e que, por isso, eram consumidas por atletas inconscientemente.

Por último, em Díaz *et al* (2011) (274) e Lovell *et al* (2014) (269) sendo que há proibição de administração ou reintrodução de qualquer quantidade de sangue autólogo, homólogo ou heterólogo, como descrito acima no capítulo I (ponto C.1.), tornam-se estudos oportunos e que devem ser revistos e explorados para novas descobertas.

Esta RSL apresenta algumas limitações, nomeadamente relacionadas com a pesquisa. Embora se tenha utilizado apenas uma base de dados bibliográfica, nomeadamente pelo excesso de duplicados, resultantes da replicação da expressão de pesquisa em diferentes bases, que devolviam praticamente os mesmos resultados, considera-se importante sublinhar a possibilidade de que estudos potencialmente relevantes não tenham sido incluídos. Os termos MeSH, sinónimos e palavras-chave foram testadas em pesquisas preliminares, de forma a otimizar uma estratégia específica e precisa para a pesquisa final. Não obstante, é necessário associar possíveis limitações na seleção de termos e por consequência, também, a perda de possíveis estudos/artigos. Poderá ainda existir viés de publicação, sobretudo relacionado com a língua de reação dos artigos, visto que estudos/artigos que não se encontravam escritos em português, inglês ou espanhol foram excluídos. Por fim, o facto de apenas terem sido considerados atletas de alta competição, com resultados no plano internacional, poderá ter excluído informação importante acerca do perfil de segurança de fármacos que já tenham sido utilizados ilicitamente nesse plano, mas não tenham sido estudados, o que pode significar a presença de viés de seleção e informação.

8. Considerações Finais

A testagem *antidoping*, dentro e fora da competição é essencial. Esta permite a obrigação da honestidade e dos valores presentes no mundo desportivo. A ausência de amostras genéricas em termos de atletas e desportos dificultaram a análise dos resultados obtidos. Diferentes substâncias são utilizadas por diferentes atletas em diferentes desportos. Isto, por si só, já dificulta a análise, dando-lhe uma complexidade para a qual também contribuem fatores como os vieses acima identificados, nomeadamente o de desejabilidade social.

O número de substâncias presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3) é muito grande e dificilmente existe um estudo/artigo para cada uma e para cada método dentro dos critérios de inclusão desta RSL, pelo que a subdivisão futura, quer em substâncias, quer em atividades desportivas, poderá ser um dos caminhos a seguir, o que contribuiria para tornar a pesquisa ainda mais sensível e precisa.

Capítulo III

Conclusões e Perspetivas Futuras

1. Conclusões

Esta monografia dividiu-se em duas partes fundamentais, distintas, mas interligadas. Na primeira desenvolveram-se as definições, conceitos, substâncias e métodos proibidos necessários para compreender o *doping* e na segunda, uma RSL, onde ambas tiveram um papel fundamental para atingir o objetivo de identificar, caracterizar e analisar a utilização ilícita de substâncias com efeitos farmacológicos para aumentar a performance desportiva.

A AMA foi fundada com o objetivo de trazer consistência às políticas e regulamentações nas organizações desportivas e governos a nível internacional. Isso aconteceu de diversas formas, sobretudo com a criação da Lista de Substâncias Proibidas, do CMA e do PMA. A ADoP como exemplo disso, segue as recomendações da AMA. No entanto, os últimos dados estatísticos da ADoP identificam um aumento nas violações analíticas encontradas, indicando que talvez exista algo mais a fazer para evitar que se utilizem substâncias ou métodos ilícitos para aumentar a performance desportiva, abrangendo também a administração de fármacos.

Para que se perceba o que é o *doping* é preciso ter uma noção clara do que é o desempenho e a capacidade. O atleta de alta competição, para a obtenção de resultados com valor desportivo, tem sempre que revelar uma capacidade e desempenho altos e, para atingir estes dois qualificadores na sua plenitude, atletas recorrem ao *doping*. Os processos psicológicos que ocorrem até que se tome essa decisão são complexos, sendo que vão da escolha até ao ajuste de metas, onde os atletas passam de uma fase para a seguinte de acordo com fatores determinantes como, por exemplo, a sua personalidade. Conclui-se que o *doping* é um comportamento intencional, autorregulado e direcionado a um objetivo.

O número de substâncias que melhoram a performance desportiva presentes na Lista de Substâncias Proibidas (2019) (3) constitui uma pequena fração do que é usado, do que existe e porventura virá a existir com a evolução da ciência e das técnicas. Todas as já existentes/conhecidas - incluindo as substâncias não aprovadas oficialmente e todas aquelas que mascaram o uso de alguma substância ou método de aumento do rendimento desportivo – estão incluídas nesta lista.

Na literatura científica o maior ênfase é colocado na deteção, sendo que os efeitos prejudiciais das substâncias são pouco discutidos, facto que deve merecer atenção futura. Os EAA são conhecidos pelos seus efeitos positivos na massa e força muscular, tal como a GH. A administração de eritropoietina aumenta a capacidade de transporte de oxigénio, aumentando a resistência, enquanto a administração de agonistas β adrenérgicos ajudam na rapidez de resposta. Estas substâncias melhoram aspetos seletivos do desempenho físico, mas não isentas de riscos. Com este trabalho pretende-se abrir uma janela de reflexão e pesquisa, relativamente à utilização destes e outros fármacos, isolados ou em combinação, em altas doses e por longos períodos de tempo, com o objetivo final de aumentar o desempenho desportivo, sem que em algum momento se pondere, não só a legalidade da ação, mas também os efeitos adversos em diferentes graus de gravidade, que podem em últimas instâncias conduzir a incapacidade instalada e até mesmo à morte.

2. Perspetivas Futuras

A necessidade de prevenir e não apenas detetar o *doping* deverá ser o caminho a seguir pelas organizações de antidopagem e pelos cientistas, sendo um guia para o estudo desta temática. Quer sejamos atletas, cientistas ou apenas fãs desportivos, devemos entrar na discussão que se gera, mais ou menos mediaticamente acerca do *doping*, informados com base na evidência científica, acima de tudo.

A ADoP tem sido fundamental na prevenção e divulgação de informação para que haja uma sensibilização dos diversos intervenientes, desde pais a treinadores, acerca dos riscos associados às práticas de dopagem. Com este objetivo, foram lançadas várias campanhas como o “Desporto Limpo” (242).

Para além da manipulação do sangue e dos componentes do sangue, já conhecida há uns anos a esta parte, o *doping* genético começou a ser mais conhecido e disseminado, mas também mais difícil de detetar por testes rápidos, os que habitualmente são realizados em contexto de alta competição. O próximo grande avanço da ciência no mundo desportivo será, portanto, a criação de testes rápidos e precisos, que permitam não só a deteção de substâncias ilícitas, mas também de métodos/técnicas de manipulação potenciadoras da performance desportiva.

O *doping* é, sem dúvida, um problema de saúde pública. De acordo com um questionário aplicado a desportistas, cujos resultados se conheceram em 2012, mais de 50% dos atletas

tomava pelo menos uma substância que lhe garantisse vitórias ilimitadas e indetetáveis durante 5 anos, mesmo que após isso sofresse morte instantânea. Em suma, isto demonstra o poder do *doping* e os extremos que as pessoas atingem para obter o sucesso, explicando a dificuldade das autoridades para erradicar o problema (275).

Referências Bibliográficas

1. doping | Definição ou significado de doping no Dicionário Infopédia da Língua Portuguesa [Internet]. [citado 1 de Dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/doping>
2. Manual De Procedimentos Substâncias E Métodos Proibidos Guia Informativo Para Médicos. 2019; Disponível em: http://www.adop.pt/media/17639/MP_1_2019.pdf
3. Antidopagem M. Lista de Substâncias e Métodos Proibidos. 2018;1–13.
4. (No Title) [Internet]. [citado 13 de Agosto de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml;jsessionid=r6gKmPgtNF53sCmjyJWEO5BPkRvsEysmU99pzUIQ.srveap701prod>
5. WADA. 2018 Anti-Doping Testing. 2018;6:2–6. Disponível em: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2018_testing_figures_report.pdf
6. Negro M, Marzullo N, Caso F, Calanni L, D'Antona G. Opinion paper: scientific, philosophical and legal consideration of doping in sports. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2018;118(4):729–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-018-3821-3>
7. UNESCO. Portal da UNESCO [Internet]. Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e a Cultura. 2017 [citado 25 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/anti-doping/youth-space/what-is-doping/>
8. ADoP. Portal da Autoridade Antidopagem de Portugal [Internet]. Autoridade Antidopagem de Portugal. 2019 [citado 6 de Março de 2020]. Disponível em: <http://www.adop.pt/adop/instituicao.aspx>
9. World Anti-Doping Agency. Código Mundial Antidopagem. 2015;106.
10. World Health Organization. Lisboa 2004. Classificação Int funcionalidade, incapacidade e saúde. 2004;238.
11. Kayser B, Mauron A, Miah A. Current anti-doping policy: a critical appraisal. *BMC Med Ethics* [Internet]. 29 de Março de 2007;8:2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394662>
12. Barkoukis V, Lazuras L, Tsorbatzoudis H, Rodafinos A. Motivational and social cognitive predictors of doping intentions in elite sports: an integrated approach. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. Outubro de 2013;23(5):e330-40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574429>
13. Donovan RJ, Egger G, Kapernick V, Mendoza J. A conceptual framework for achieving performance enhancing drug compliance in sport. *Sports Med* [Internet]. 2002;32(4):269–84. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929355>
14. Petróczi A, Aidman E. Psychological drivers in doping: the life-cycle model of performance enhancement. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 10 de Março

- de 2008;3:7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331645>
15. Allen J, Taylor J, Dimeo P, Dixon S, Robinson L. Predicting elite Scottish athletes' attitudes towards doping: examining the contribution of achievement goals and motivational climate. *J Sports Sci* [Internet]. 2015;33(9):899–906. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537139>
 16. Boardley ID, Grix J, Dewar AJ. Moral disengagement and associated processes in performance-enhancing drug use: a national qualitative investigation. *J Sports Sci* [Internet]. 2014;32(9):836–44. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405120>
 17. Madigan DJ, Stoeber J, Passfield L. Perfectionism and attitudes towards doping in junior athletes. *J Sports Sci* [Internet]. 2016;34(8):700–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177255>
 18. Gil F, de Andrade AG, Castaldelli-Maia JM. Discussing prevalence, impacts, and treatment of substance use disorders in athletes. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 18 de Novembro de 2016;28(6):572–8. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540261.2016.1212821>
 19. Christou MA, Christou PA, Markozannes G, Tsatsoulis A, Mastorakos G, Tigas S. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med*. 2017;47(9):1869–83.
 20. Huang G, Basaria S. Do anabolic-androgenic steroids have performance-enhancing effects in female athletes? *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018;464:56–64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.07.010>
 21. Mędraś M, Brona A, Józków P. The Central Effects of Androgenic-Anabolic Steroid Use. *J Addict Med*. 2018;12(3):184–92.
 22. Mottram DR. *Drugs in sports*. TAYLOR & F.
 23. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):502–21.
 24. Mania e hipomania bipolar: o que são, sintomas e tratamento - Tua Saúde [Internet]. [citado 17 de Abril de 2020]. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/mania-bipolar/>
 25. Bermon S. Androgens and athletic performance of elite female athletes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(3):246–51.
 26. Neri M, Bello S, Bonsignore A, Cantatore S, Riezzo I, Turillazzi E, et al. Anabolic Androgenic Steroids Abuse and Liver Toxicity. 2011;430–7.
 27. Peliose hepática - Distúrbios hepáticos e biliares - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [citado 29 de Abril de 2020]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-hepáticos-e-biliares/distúrbios-vasculares-do-fígado/peliose-hepática>
 28. Tsigotou P, Sella T, Shapira MY, Bitan M, Bloom A, Kiselgoff D, et al. Peliosis Hepatis following treatment with androgen-steroids in patients with bone marrow failure syndromes. *Haematologica* [Internet]. 1 de Novembro de 2007;92(11):e106–10. Disponível em:

- <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11343>
29. Wong AK, Alfert M, Castrillon DH, Shen Q, Holash J, Yancopoulos GD, et al. Excessive tumor-elaborated VEGF and its neutralization define a lethal paraneoplastic syndrome. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 19 de Junho de 2001;98(13):7481–6. Disponível em: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.121192298>
 30. Edwards R, Colombo T, Greaves P. “Have You Seen This?” Peliosis Hepatis. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2 de Junho de 2002;30(4):521–3. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/01926230290105686>
 31. Adenoma hepatocelular - Doenças hepáticas e da vesícula biliar - Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [citado 29 de Abril de 2020]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/doencas-hepaticas-e-da-vesicula-biliar/tumores-do-figado/adenoma-hepatocelular>
 32. Colestase - Doenças hepáticas e da vesícula biliar - Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [citado 29 de Abril de 2020]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/doencas-hepaticas-e-da-vesicula-biliar/manifestacoes-da-doenca-hepatica/colestase>
 33. Liu J Di, Wu YQ, Cui Y. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(18):2229–36.
 34. Zhu D, Hadoke PWF, Wu J, Vesey AT, Lerman DA, Dweck MR, et al. Ablation of the androgen receptor from vascular smooth muscle cells demonstrates a role for testosterone in vascular calcification. *Sci Rep* [Internet]. 20 de Julho de 2016;6(1):24807. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep24807>
 35. Riezzo I, De Carlo D, Neri M, Nieddu A, Turillazzi E, Fineschi V. Heart Disease Induced by AAS Abuse, Using Experimental Mice/Rats Models and the Role of Exercise-Induced Cardiotoxicity. *Mini-Reviews Med Chem* [Internet]. 1 de Maio de 2011;11(5):409–24. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-5575&volume=11&issue=5&spage=409>
 36. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm. *Am J Cardiol* [Internet]. Setembro de 2010;106(6):893–901. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914910010520>
 37. Mogharnasi M, Cheragh-Birjandi K, Cheragh-Birjandi S, TaheriChadorneshin H. The effects of resistance and endurance training on risk factors of vascular inflammation and atherogenesis in non-athlete men. *Interv Med Appl Sci* [Internet]. Dezembro de 2017;9(4):185–90. Disponível em: <https://akjournals.com/doi/10.1556/1646.9.2017.36>
 38. Carson P, Hong CJ, Otero-Vinas M, Arsenault EF, Falanga V. Liver Enzymes and Lipid Levels in Patients With Lipodermatosclerosis and Venous Ulcers Treated With a Prototypic Anabolic Steroid (Stanozolol). *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 3 de Março de 2015;14(1):11–8. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734614562276>

39. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev* [Internet]. 2020;(xxxx):100694. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X20300448>
40. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14(1):1–10.
41. Lippi G, Banfi G. Doping and Thrombosis in Sports. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 23 de Novembro de 2011;37(08):918–28. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1297371>
42. Frati P, Busardo F, Cipolloni L, Dominicis E, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 13 de Abril de 2015;13(1):146–59. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-159X&volume=13&issue=1&spage=146>
43. Shamloul RM, Aborayah AF, Hashad A, Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischaemic stroke in a young male patient. *Case Reports* [Internet]. 26 de Fevereiro de 2014;2014(feb26 1):bcr2013203033–bcr2013203033. Disponível em: <http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2013-203033>
44. Chang S, Rasmussen J, Frandsen M, Schou M, Johansen M, Faber J, et al. Procoagulant State in Current and Former Anabolic Androgenic Steroid Abusers. *Thromb Haemost* [Internet]. 4 de Abril de 2018;47(04):647–53. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1636540>
45. Dhar R, Stout CW, Link MS, Homoud MK, Weinstock J, Estes NAM. Cardiovascular Toxicities of Performance-Enhancing Substances in Sports. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Outubro de 2005;80(10):1307–15. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611617588>
46. Masuda A, Mathur R, Halushka P V. Testosterone increases thromboxane A2 receptors in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* [Internet]. Setembro de 1991;69(3):638–43. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.69.3.638>
47. Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL, Selmer C, Johansen ML, Hovind P, et al. Increased blood pressure and aortic stiffness among abusers of anabolic androgenic steroids. *J Hypertens* [Internet]. Fevereiro de 2018;36(2):277–85. Disponível em: <http://journals.lww.com/00004872-201802000-00011>
48. Palatini P, Giada F, Garavelli G, Sinisi F, Mario L, Michieletto M, et al. Cardiovascular Effects of Anabolic Steroids in Weight-Trained Subjects. *J Clin Pharmacol* [Internet]. Dezembro de 1996;36(12):1132–40. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.1552-4604.1996.tb04167.x>
49. D’Andrea A, Caso P, Salerno G, Scarafile R, De Corato G, Mita C, et al. Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis * COMMENTARY. *Br J Sports Med* [Internet]. 1 de Março de 2007;41(3):149–55. Disponível em: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsm.2006.030171>

50. Lenders J, Demacker P, Vos J, Jansen P, Hoitsma A, van 't Laar A, et al. Deleterious Effects of Anabolic Steroids on Serum Lipoproteins, Blood Pressure, and Liver Function in Amateur Body Builders. *Int J Sports Med* [Internet]. 14 de Fevereiro de 1988;09(01):19–23. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1024972>
51. Urhausen A. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* [Internet]. 1 de Maio de 2004;90(5):496–501. Disponível em: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2003.015719>
52. Kuhn CM. Anabolic Steroids. *Recent Prog Horm Res* [Internet]. 1 de Janeiro de 2002;57(1):411–34. Disponível em: http://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/EP/RPHR/57/RPHR_vol_57_ch_19_anabolic_steroids.pdf
53. Abbaszadeh H, Valizadeh A, Mahdavinia M, Teimoori A, Pipelzadeh MH, Zeidooni L, et al. 3-Bromopyruvate Potentiates Trail-Induced Apoptosis in Human Colon Cancer Cells Through a Reactive Oxygen Species-and Caspase-Dependent Mitochondrial Pathway. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(12):1176–84.
54. Perusquía M, Stallone JN. Do androgens play a beneficial role in the regulation of vascular tone? Nongenomic vascular effects of testosterone metabolites. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. Maio de 2010;298(5):H1301–7. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00753.2009>
55. Sonmez E, Turkdogan KA, Yilmaz C, Kucukbuzcu S, Ozkan A, Sogutt O. Chronic anabolic androgenic steroid usage associated with acute coronary syndrome in bodybuilder. *Turkish J Emerg Med* [Internet]. Março de 2016;16(1):35–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452247316000108>
56. Ferrer M, Encabo A, Marín J, Balfagón G. Chronic treatment with the anabolic steroid, nandrolone, inhibits vasodilator responses in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Fevereiro de 1994;252(2):233–41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014299994906025>
57. Cecchi R, Muciaccia B, Ciallella C, Di Luca NM, Kimura A, Sestili C, et al. Ventricular androgenic-anabolic steroid-related remodeling: an immunohistochemical study. *Int J Legal Med* [Internet]. 21 de Novembro de 2017;131(6):1589–95. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00414-017-1589-3>
58. Fanton L, Belhani D, Vaillant F, Tabib A, Gomez L, Descotes J, et al. Heart lesions associated with anabolic steroid abuse: Comparison of post-mortem findings in athletes and norethandrolone-induced lesions in rabbits. *Exp Toxicol Pathol* [Internet]. Julho de 2009;61(4):317–23. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0940299308001413>
59. Hassan AF, Kamal MM. Effect of Exercise Training and Anabolic Androgenic Steroids on Hemodynamics , Glycogen Content , Angiogenesis and Apoptosis of Cardiac Muscle in Adult Male Rats. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. Janeiro de 2013;7(1):47–60. Disponível em: <http://platform.almanhal.com/CrossRef/Preview/?ID=2-52572>
60. Baumann S, Jabbour C, Huseynov A, Borggreffe M, Haghi D, Papavassiliu T. Myocardial Scar Detected by Cardiovascular Magnetic Resonance in a

- Competitive Bodybuilder With Longstanding Abuse of Anabolic Steroids. *Asian J Sports Med* [Internet]. 10 de Novembro de 2014;5(4). Disponível em: <https://sites.kowsarpub.com/asjasm/articles/21610.html>
61. Vicencio JM, Ibarra C, Estrada M, Chiong M, Soto D, Parra V, et al. Testosterone Induces an Intracellular Calcium Increase by a Nongenomic Mechanism in Cultured Rat Cardiac Myocytes. *Endocrinology* [Internet]. Março de 2006;147(3):1386–95. Disponível em: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2005-1139>
 62. Ferrera PC, Putnam DL, Verdile VP. Anabolic Steroid Use as the Possible Precipitant of Dilated Cardiomyopathy. *Cardiology* [Internet]. 1997;88(2):218–20. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/177333>
 63. Nieminen MS, Ramo MP, Viitasalo M, Heikkila P, Karjalainen J, Mantysaari M, et al. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J* [Internet]. 2 de Outubro de 1996;17(10):1576–83. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014724>
 64. Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med* [Internet]. 22 de Dezembro de 2017;9(1):20. Disponível em: <http://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-017-0410-8>
 65. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy. *Circ Res* [Internet]. 15 de Setembro de 2017;121(7):731–48. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396>
 66. Mestroni L, Brun F, Spezzacatene A, Sinagra G, Taylor MRG. Genetic causes of dilated cardiomyopathy. *Prog Pediatr Cardiol* [Internet]. Dezembro de 2014;37(1–2):13–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1058981314000162>
 67. Barbosa Neto O, da Mota GR, De Sordi CC, Resende EAMR, Resende LAPR, Vieira da Silva MA, et al. Long-term anabolic steroids in male bodybuilders induce cardiovascular structural and autonomic abnormalities. *Clin Auton Res* [Internet]. 10 de Abril de 2018;28(2):231–44. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10286-017-0470-2>
 68. Hildebrandt T, Heywood A, Wesley D, Schulz K. Defining the Construct of Synthetic Androgen Intoxication: An Application of General Brain Arousal. *Front Psychol* [Internet]. 29 de Março de 2018;9. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2018.00390/full>
 69. Medei E, Marocolo M, Rodrigues D de C, Arantes PC, Takiya CM, Silva J, et al. Chronic treatment with anabolic steroids induces ventricular repolarization disturbances: Cellular, ionic and molecular mechanism. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. Agosto de 2010;49(2):165–75. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282810001756>
 70. Lichtenfeld J, Deal BJ, Crawford S. Sudden cardiac arrest following ventricular fibrillation attributed to anabolic steroid use in an adolescent. *Cardiol Young* [Internet]. 16 de Junho de 2016;26(5):996–8. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S104795111600007X/type/jo>

71. Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death - a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* [Internet]. 28 de Julho de 1998;111(5):261–4. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s004140050165>
72. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, Silingardi E, Licata M, Beduschi G, et al. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med* [Internet]. 15 de Dezembro de 2006;121(1):48–53. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00414-005-0055-9>
73. Graham M. AAS, growth hormone, and insulin abuse: psychological and neuroendocrine effects. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. Junho de 2008;Volume 4:587–97. Disponível em: <https://www.dovepress.com/aas-growth-hormone-and-insulin-abuse-psychological-and-neuroendocrine-peer-reviewed-article-TCRM>
74. Li C, Adhikari BK, Gao L, Zhang S, Liu Q, Wang Y, et al. Performance-Enhancing Drugs Abuse Caused Cardiomyopathy and Acute Hepatic Injury in a Young Bodybuilder. *Am J Mens Health* [Internet]. 21 de Setembro de 2018;12(5):1700–4. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1557988318783504>
75. Sagoe D, McVeigh J, Bjørnebekk A, Essilfie M-S, Andreassen CS, Pallesen S. Polypharmacy among anabolic-androgenic steroid users: a descriptive metasynthesis. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 15 de Dezembro de 2015;10(1):12. Disponível em: <https://substanceabusepolicy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13011-015-0006-5>
76. Paul-Ehrlich-Institut - Homepage [Internet]. [citado 24 de Maio de 2020]. Disponível em: https://www.pei.de/EN/home/home-node.html;jsessionid=E970D133A01C159CDA07FAF0CE592CE1.1_cid344
77. Franz SE. Erythropoiesis-stimulating agents: Development, detection and dangers. *Drug Test Anal*. 2009;1(6):245–9.
78. La Ferla K, Reimann C, Jelkmann W, Hellwig-Bürgel T. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-kappaB. *FASEB J*. 2002;16(13):1811–3.
79. Trost N, Juvan P, Sersa G, Debeljak N. Contrasting effect of recombinant human erythropoietin on breast cancer cell response to cisplatin induced cytotoxicity. *Radiol Oncol*. 2012;46(3):213–25.
80. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011;589(6):1251–8.
81. Kawasaki N, Haishima Y, Ohta M, Itoh S, Hyuga M, Hyuga S, et al. Structural analysis of sulfated N-linked oligosaccharides in erythropoietin. *Glycobiology*. 2001;11(12):1043–9.
82. Skibeli V, Nissen-Lie G, Torjesen P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood*. 2001;98(13):3626–34.

83. Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2016;67(1):133–42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.030>
84. Smith WB, Dowell JA, Pratt RD. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of epoetin delta in two studies in healthy volunteers and two studies in patients with chronic kidney disease. *Clin Ther* [Internet]. Julho de 2007;29(7):1368–80. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291807002068>
85. Sikole A, Spasovski G, Zafirov D, Polenakovic M. Epoetin omega for treatment of anemia in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* [Internet]. Março de 2002;57(3):237–45. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11924756>
86. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2001;16 Suppl 3:3–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402085>
87. Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A, Lykos MA. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol* [Internet]. Abril de 2003;31(4):290–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691916>
88. Jelkmann W. Biosimilar recombinant human erythropoietins («epoetins») and future erythropoiesis-stimulating treatments. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. Maio de 2012;12(5):581–92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471247>
89. Macdougall IC. CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep* [Internet]. Novembro de 2005;4(6):436–40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16232379>
90. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. Novembro de 2006;1(6):1211–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699350>
91. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 24 de Janeiro de 2013;368(4):320–32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343062>
92. Fan Q, Leuther KK, Holmes CP, Fong K-L, Zhang J, Velkovska S, et al. Preclinical evaluation of Hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia. *Exp Hematol* [Internet]. Outubro de 2006;34(10):1303–11. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982323>
93. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege A-M, Froissart M, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* [Internet]. 5 de Novembro de 2009;361(19):1848–55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890127>
94. Green JM, Leu K, Worth A, Mortensen RB, Martinez DK, Schatz PJ, et al.

- Peginesatide and erythropoietin stimulate similar erythropoietin receptor-mediated signal transduction and gene induction events. *Exp Hematol* [Internet]. Julho de 2012;40(7):575–87. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406924>
95. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, Covic AC, Provenzano R, Wiecek A, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 24 de Janeiro de 2013;368(4):307–19. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343061>
 96. Stead RB, Lambert J, Wessels D, Iwashita JS, Leuther KK, Woodburn KW, et al. Evaluation of the safety and pharmacodynamics of Hematide, a novel erythropoietic agent, in a phase 1, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy volunteers. *Blood* [Internet]. 15 de Setembro de 2006;108(6):1830–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720830>
 97. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev* [Internet]. Janeiro de 2013;27(1):41–53. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291219>
 98. Bruegge K, Jelkmann W, Metzen E. Hydroxylation of hypoxia-inducible transcription factors and chemical compounds targeting the HIF-alpha hydroxylases. *Curr Med Chem* [Internet]. 2007;14(17):1853–62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627521>
 99. Mole DR, Schlemminger I, McNeill LA, Hewitson KS, Pugh CW, Ratcliffe PJ, et al. 2-oxoglutarate analogue inhibitors of HIF prolyl hydroxylase. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 18 de Agosto de 2003;13(16):2677–80. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873492>
 100. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents--time for a reevaluation. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de Janeiro de 2010;362(3):189–92. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054037>
 101. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. Outubro de 2015;30(10):1665–73. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238121>
 102. Buisson C, Marchand A, Bailloux I, Lahaussais A, Martin L, Molina A. Detection by LC-MS/MS of HIF stabilizer FG-4592 used as a new doping agent: Investigation on a positive case. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 20 de Março de 2016;121:181–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808067>
 103. Ebert B, Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug Test Anal* [Internet]. Março de 2014;6(3):185–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039233>
 104. Beuck S, Schänzer W, Thevis M. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis. *Drug Test Anal* [Internet]. Novembro de 2012;4(11):830–45. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22362605>

105. Jelkmann W. Xenon Misuse in Sports – Increase of Hypoxia-Inducible Factors and Erythropoietin, or Nothing but „Hot Air“? *Dtsch Z Sportmed* [Internet]. 1 de Outubro de 2014;2014(10):267–71. Disponível em: <http://www.zeitschrift-sportmedizin.de/artikel-online/archiv-2014/heft-10/xenon-misuse-in-sports-increase-of-hypoxia-inducible-factors-and-erythropoietin-or-nothing-but-hot-air/>
106. Maguer-Satta V, Bartholin L, Jeanpierre S, Ffrench M, Martel S, Magaud J-P, et al. Regulation of human erythropoiesis by activin A, BMP2, and BMP4, members of the TGFbeta family. *Exp Cell Res* [Internet]. 15 de Janeiro de 2003;282(2):110–20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531697>
107. Vallet S, Mukherjee S, Vaghela N, Hideshima T, Fulciniti M, Pozzi S, et al. Activin A promotes multiple myeloma-induced osteolysis and is a promising target for myeloma bone disease. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 16 de Março de 2010;107(11):5124–9. Disponível em: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0911929107>
108. Tsitsimpikou C, Kouretas D, Tsarouhas K, Fitch K, Spandidos DA, Tsatsakis A. Applications and biomonitoring issues of recombinant erythropoietins for doping control. *Ther Drug Monit* [Internet]. Fevereiro de 2011;33(1):3–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099742>
109. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrol* [Internet]. 16(4):461–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14696747>
110. Schellekens H, Jiskoot W. Eprex-associated pure red cell aplasia and leachates. *Nat Biotechnol* [Internet]. Junho de 2006;24(6):613–4. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nbt0606-613>
111. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Outubro de 2008;52(4):727–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760517>
112. Hardee ME, Cao Y, Fu P, Jiang X, Zhao Y, Rabbani ZN, et al. Erythropoietin Blockade Inhibits the Induction of Tumor Angiogenesis and Progression. Blagosklonny M, editor. *PLoS One* [Internet]. 20 de Junho de 2007;2(6):e549. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0000549>
113. Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de Abril de 2015;30(4):553–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfu089>
114. Buzzini SRR. Abuse of Growth Hormone Among Young Athletes. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. Agosto de 2007;54(4):823–43. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395507000995>
115. Olarescu NC, Gunawardane K, Hansen TK, Møller N, Jørgensen JOL. Normal Physiology of Growth Hormone in Adults [Internet]. *Endotext*. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905284>
116. Saugy M. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med* [Internet]. 1

- de Julho de 2006;40(Supplement 1):i35–9. Disponível em: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsm.2006.027573>
117. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2010;8(1):102. Disponível em: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-8-102>
 118. Stenman U-H, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1 de Dezembro de 2006;12(6):769–84. Disponível em: <http://academic.oup.com/humupd/article/12/6/769/624488/The-classification-functions-and-clinical-use-of>
 119. Borisova MA, Moiseenko DY, Smirnova O V. Human Chorionic Gonadotropin: Unknown about Known. *Fiziol Cheloveka* [Internet]. Janeiro de 2017;43(1):97–110. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509368>
 120. Kuuranne T, Ahola L, Pussinen C, Leinonen A. Analysis of human chorionic gonadotropin (hCG): Application of routine immunological methods for initial testing and confirmation analysis in doping control. *Drug Test Anal* [Internet]. Agosto de 2013;5(8):614–8. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1449>
 121. Grenby TH. Update on low-calorie sweeteners to benefit dental health. *Int Dent J* [Internet]. Agosto de 1991;41(4):217–24. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1917078>
 122. Handelsman DJ. Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Maio de 2006;91(5):1646–53. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478815>
 123. Talbot J, Kane J, White A. Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 1 de Setembro de 2003;40(5):453–71. Disponível em: <http://acb.sagepub.com/lookup/doi/10.1258/00045630322326371>
 124. Camacho-Hübner C. Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors in Childhood [Internet]. *Endotext*. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905387>
 125. Meazza C, Pagani S, Travaglini P, Bozzola M. Effect of growth hormone (GH) on the immune system. *Pediatr Endocrinol Rev* [Internet]. Agosto de 2004;1 Suppl 3:490–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444180>
 126. Fournier T, Guibourdenche J, Evain-Brion D. Review: hCGs: Different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta* [Internet]. Abril de 2015;36:S60–5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400415002696>
 127. Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 26 de Dezembro de 2009;7(1):8. Disponível em: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-7-8>
 128. Keay SD, Vatish M, Karteris E, Hillhouse EW, Randeve HS. REVIEW: The role of hCG in reproductive medicine. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 19

- de Outubro de 2004;111(11):1218–28. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2004.00412.x>
129. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* [Internet]. 3 de Fevereiro de 2017;20(1):22–32. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11102-016-0772-8>
 130. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008;14(22):3484. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i22/3484.htm>
 131. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly – Meta-Analysis and Systematic Review. Khamseh ME, editor. *PLoS One* [Internet]. 14 de Fevereiro de 2014;9(2):e88787. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0088787>
 132. Atanasova M, Whitty A. Understanding cytokine and growth factor receptor activation mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2012;47(6):502–30.
 133. Mitchell AC, Briquez PS, Hubbell JA, Cochran JR. Engineering growth factors for regenerative medicine applications. *Acta Biomater* [Internet]. 2016;30:1–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2015.11.007>
 134. Nies VJM, Sancar G, Liu W, Van Zutphen T, Struik D, Yu RT, et al. Fibroblast growth factor signaling in metabolic regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;6(JAN).
 135. Wang LS, Wang H, Zhang QL, Yang ZJ, Kong FX, Wu CT. Hepatocyte Growth Factor Gene Therapy for Ischemic Diseases. *Hum Gene Ther*. 2018;29(4):413–23.
 136. Xin J, Wang Y, Wang Z, Lin F. Functional and transcriptomic analysis of the regulation of osteoblasts by mechano-growth factor e peptide. *Biotechnol Appl Biochem*. 2014;61(2):193–201.
 137. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *J Clin Pathol - Mol Pathol*. 2001;54(5):311–6.
 138. Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1283–316.
 139. Cha HJ, Jeong MJ, Kleinman HK. Role of thymosin β 4 in tumor metastasis and angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(22):1674–80.
 140. Fink K, Kobak K, Kasztura M, Boratyński J, Goszczyński TM. Synthesis and Biological Activity of Thymosin β 4-Anionic Boron Cluster Conjugates. *Bioconjug Chem*. 2018;29(11):3509–15.
 141. Ward JK, Dow J, Dallow N, Eynott P, Milleri S, Ventresca G Pietro. Enantiomeric disposition of inhaled, intravenous and oral racemic-salbutamol in man - no evidence of enantioselective lung metabolism. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 24 de Dezembro de 2001;49(1):15–22. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.2000.00102.x>
 142. Elers J, Hostrup M, Pedersen L, Henninge J, Hemmersbach P, Dalhoff K, et al. Urine and Serum Concentrations of Inhaled and Oral Terbutaline. *Int J Sports Med*

- [Internet]. 10 de Julho de 2012;33(12):1026–33. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1311590>
143. Dyreborg A, Krogh N, Backer V, Rzeppa S, Hemmersbach P, Hostrup M. Pharmacokinetics of Oral and Inhaled Terbutaline after Exercise in Trained Men. *Front Pharmacol* [Internet]. 10 de Junho de 2016;7. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00150/abstract>
 144. Price OJ, Hull JH, Backer V, Hostrup M, Ansley L. The Impact of Exercise-Induced Bronchoconstriction on Athletic Performance: A Systematic Review. *Sport Med* [Internet]. 18 de Dezembro de 2014;44(12):1749–61. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-014-0238-y>
 145. Burns J, Mason C, Mueller N, Ohlander J, Zock J-P, Drobic F, et al. Asthma prevalence in Olympic summer athletes and the general population: An analysis of three European countries. *Respir Med* [Internet]. Julho de 2015;109(7):813–20. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0954611115001560>
 146. Selge C, Thomas S, Nowak D, Radon K, Wolfarth B. Asthma prevalence in German Olympic athletes: A comparison of winter and summer sport disciplines. *Respir Med* [Internet]. Setembro de 2016;118:15–21. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095461111630155X>
 147. Lynch GS, Ryall JG. Role of β -Adrenoceptor Signaling in Skeletal Muscle: Implications for Muscle Wasting and Disease. *Physiol Rev* [Internet]. Abril de 2008;88(2):729–67. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00028.2007>
 148. Jacobson GA, Yee KC, Wood-Baker R, Walters EH. SULT 1A3 single-nucleotide polymorphism and the single dose pharmacokinetics of inhaled salbutamol enantiomers: Are some athletes at risk of higher urine levels? *Drug Test Anal* [Internet]. Fevereiro de 2015;7(2):109–13. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1645>
 149. WADA [Internet]. [citado 8 de Julho de 2020]. Disponível em: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/executive_committee_meeting_minutes_20092018.pdf
 150. Skura CL, Fowler EG, Wetzel GT, Graves M, Spencer MJ. Albuterol increases lean body mass in ambulatory boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Neurology* [Internet]. 8 de Janeiro de 2008;70(2):137–43. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000287070.00149.a9>
 151. Kinali M, Mercuri E, Main M, De Biasia F, Karatza A, Higgins R, et al. Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* [Internet]. 27 de Agosto de 2002;59(4):609–10. Disponível em: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.59.4.609>
 152. Uc EY, Lambert CP, Harik SI, Rodnitzky RL, Evans WJ. Albuterol Improves Response to Levodopa and Increases Skeletal Muscle Mass in Patients With Fluctuating Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol* [Internet]. Julho de 2003;26(4):207–12. Disponível em: <http://journals.lww.com/00002826-200307000-00011>
 153. Hoeks J, van Baak MA, Hesselink MKC, Hul GB, Vidal H, Saris WHM, et al.

- Effect of β 1 - and β 2 -adrenergic stimulation on energy expenditure, substrate oxidation, and UCP3 expression in humans. *Am J Physiol Metab* [Internet]. Outubro de 2003;285(4):E775–82. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00175.2003>
154. Oomen JM, van Rossum CTM, Hoebee B, Saris WHM, van Baak MA. β 2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and Salbutamol-Stimulated Energy Expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de Abril de 2005;90(4):2301–7. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/90/4/2301/2836893>
 155. Blaak EE, Schiffelers SL, Saris WH, Mensink M, Kooi ME. Impaired β -adrenergically mediated lipolysis in skeletal muscle of obese subjects. *Diabetologia* [Internet]. 28 de Agosto de 2004;47(8). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-004-1471-y>
 156. Gaugg MT, Engler A, Nussbaumer-Ochsner Y, Bregy L, Stöberl AS, Gaisl T, et al. Metabolic effects of inhaled salbutamol determined by exhaled breath analysis. *J Breath Res* [Internet]. 13 de Setembro de 2017;11(4):046004. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7163/aa7caa>
 157. Baker JG. The selectivity of β -adrenoceptor agonists at human β 1-, β 2- and β 3-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* [Internet]. Julho de 2010;160(5):1048–61. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2010.00754.x>
 158. Onslev J, Jensen J, Bangsbo J, Wojtaszewski J, Hostrup M. β 2-Agonist Induces Net Leg Glucose Uptake and Free Fatty Acid Release at Rest but Not During Exercise in Young Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de Março de 2019;104(3):647–57. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/3/647/5114459>
 159. Ryall JG, Sillence MN, Lynch GS. Systemic administration of β 2-adrenoceptor agonists, formoterol and salmeterol, elicit skeletal muscle hypertrophy in rats at micromolar doses. *Br J Pharmacol* [Internet]. 30 de Janeiro de 2009;147(6):587–95. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706669>
 160. Koopman R, Gehrig SM, Léger B, Trieu J, Walrand S, Murphy KT, et al. Cellular mechanisms underlying temporal changes in skeletal muscle protein synthesis and breakdown during chronic β -adrenoceptor stimulation in mice. *J Physiol* [Internet]. 1 de Dezembro de 2010;588(23):4811–23. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2010.196725>
 161. Le Panse B. Short term salbutamol ingestion and supramaximal exercise in healthy women. *Br J Sports Med* [Internet]. 10 de Maio de 2006;40(7):627–31. Disponível em: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsem.2006.026237>
 162. Le Panse B, Collomp K, Portier H, Lecoq A-M, Jaffre C, Beaupied H, et al. Effects of Short-Term Salbutamol Ingestion During a Wingate Test. *Int J Sports Med* [Internet]. Setembro de 2005;26(7):518–23. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-821224>
 163. Hinkle RT, Hodge KMB, Cody DB, Sheldon RJ, Kobilka BK, Isfort RJ. Skeletal muscle hypertrophy and anti-atrophy effects of clenbuterol are mediated by the β 2-adrenergic receptor. *Muscle Nerve* [Internet]. Maio de 2002;25(5):729–34. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.10092>

164. Koziczak-Holbro M, Rigel DF, Dumotier B, Sykes DA, Tsao J, Nguyen N-H, et al. Pharmacological Characterization of a Novel 5-Hydroxybenzothiazolone-Derived β 2 -Adrenoceptor Agonist with Functional Selectivity for Anabolic Effects on Skeletal Muscle Resulting in a Wider Cardiovascular Safety Window in Preclinical Studies. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. Maio de 2019;369(2):188–99. Disponível em: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.118.255307>
165. Navegantes LCC, Resano NMZ, Migliorini RH, Kettelhut ÍC. Catecholamines inhibit Ca²⁺-dependent proteolysis in rat skeletal muscle through β 2 -adrenoceptors and cAMP. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1 de Setembro de 2001;281(3):E449–54. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2001.281.3.E449>
166. Pearen MA, Ryall JG, Lynch GS, Muscat GE. Expression profiling of skeletal muscle following acute and chronic β 2-adrenergic stimulation: implications for hypertrophy, metabolism and circadian rhythm. *BMC Genomics* [Internet]. 2009;10(1):448. Disponível em: <http://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-10-448>
167. Spurlock DM, McDaneld TG, McIntyre LM. Changes in skeletal muscle gene expression following clenbuterol administration. *BMC Genomics* [Internet]. 20 de Dezembro de 2006;7(1):320. Disponível em: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-7-320>
168. Chen AE, Ginty DD, Fan C-M. Protein kinase A signalling via CREB controls myogenesis induced by Wnt proteins. *Nature* [Internet]. 28 de Janeiro de 2005;433(7023):317–22. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nature03126>
169. Berdeaux R, Stewart R. cAMP signaling in skeletal muscle adaptation: hypertrophy, metabolism, and regeneration. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1 de Julho de 2012;303(1):E1–17. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00555.2011>
170. BUSQUETS S, TOLEDO M, MARMONTI E, ORPÍ M, CAPDEVILA E, BETANCOURT A, et al. Formoterol treatment downregulates the myostatin system in skeletal muscle of cachectic tumour-bearing rats. *Oncol Lett* [Internet]. Janeiro de 2012;3(1):185–9. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2011.442>
171. Gonçalves DA, Silveira WA, Manfredi LH, Graça FA, Armani A, Bertaggia E, et al. Insulin/IGF1 signalling mediates the effects of β 2 -adrenergic agonist on muscle proteostasis and growth. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. Abril de 2019;10(2):455–75. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcsm.12395>
172. Hostrup M, Kalsen A, Onslev J, Jessen S, Haase C, Habib S, et al. Mechanisms underlying enhancements in muscle force and power output during maximal cycle ergometer exercise induced by chronic β 2 -adrenergic stimulation in men. *J Appl Physiol* [Internet]. 1 de Setembro de 2015;119(5):475–86. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00319.2015>
173. Lee P, Day RO, Greenfield JR, Ho KKY. Formoterol, a highly β 2-selective

- agonist, increases energy expenditure and fat utilisation in men. *Int J Obes* [Internet]. 29 de Abril de 2013;37(4):593–7. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/ijo201290>
174. Jocken JWE, Goossens GH, van Hees AMJ, Frayn KN, van Baak M, Stegen J, et al. Effect of beta-adrenergic stimulation on whole-body and abdominal subcutaneous adipose tissue lipolysis in lean and obese men. *Diabetologia* [Internet]. 5 de Fevereiro de 2008;51(2):320–7. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-007-0866-y>
 175. Holm C. Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 1 de Dezembro de 2003;31(6):1120–4. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/31/6/1120/64479/Molecular-mechanisms-regulating-hormonesensitive>
 176. Watt MJ, Holmes AG, Pinnamaneni SK, Garnham AP, Steinberg GR, Kemp BE, et al. Regulation of HSL serine phosphorylation in skeletal muscle and adipose tissue. *Am J Physiol Metab* [Internet]. Março de 2006;290(3):E500–8. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00361.2005>
 177. Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, Umanskaya A, Shiomi T, Marks AR. Stress-induced increase in skeletal muscle force requires protein kinase A phosphorylation of the ryanodine receptor. *J Physiol* [Internet]. Dezembro de 2012;590(24):6381–7. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2012.237925>
 178. Elia I, Schmieler R, Christen S, Fendt S-M. Organ-Specific Cancer Metabolism and Its Potential for Therapy Ilaria: Adipokines and the Endocrine Role of Adipose Tissues. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;(January):251–63.
 179. Spiller HA, James KJ, Scholzen S, Borys DJ. A Descriptive Study of Adverse Events from Clenbuterol Misuse and Abuse for Weight Loss and Bodybuilding. *Subst Abus* [Internet]. Julho de 2013;34(3):306–12. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08897077.2013.772083>
 180. Grimmer NM, Gimbar RP, Bursua A, Patel M. Rhabdomyolysis Secondary to Clenbuterol Use and Exercise. *J Emerg Med* [Internet]. Fevereiro de 2016;50(2):e71–4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467915009361>
 181. Huckins DS, Lemons MF. Myocardial Ischemia Associated with Clenbuterol Abuse: Report of Two Cases. *J Emerg Med* [Internet]. Fevereiro de 2013;44(2):444–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736467912003514>
 182. Boulet L-P, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O’Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J* [Internet]. Agosto de 2019;54(2):1900598. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00598-2019>
 183. Hostrup M, Onslev J, Jacobson GA, Wilson R, Bangsbo J. Chronic β 2 -adrenoceptor agonist treatment alters muscle proteome and functional adaptations induced by high intensity training in young men. *J Physiol* [Internet]. 15 de Janeiro de 2018;596(2):231–52. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1113/JP274970>

184. Carvalho L, Podgaec S, Bellodi-Privato M, Falcone T, Abrão MS. Role of Eutopic Endometrium in Pelvic Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. Julho de 2011;18(4):419–27. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1553465011001324>
185. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 10 de Agosto de 2010;123(1):9–24. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-010-0974-0>
186. Handelsman DJ. Indirect androgen doping by oestrogen blockade in sports. *Br J Pharmacol* [Internet]. Junho de 2008;154(3):598–605. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/bjp.2008.150>
187. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. Setembro de 2012;98(3):511–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028212006826>
188. Şendur MAN, Bilgin B, Hizal M, Özdemir NY, Akinci MB, Dede DŞ, et al. Do all aromatase inhibitors have similar efficacy and safety? *Futur Oncol*. 2017;13(19):1673–6.
189. Pavone ME, Bulun SE. The Use of Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction and Superovulation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de Maio de 2013;98(5):1838–44. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/5/1838/2536792>
190. Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco J-G, et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2011;9(1):90. Disponível em: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-9-90>
191. Thiebaud D, A RJS. Reproduction , Fertility and Development clinical experience . Focus on raloxifene. 2001;13.
192. Phillips DJ. Regulation of activin’s access to the cell: why is Mother Nature such a control freak? *BioEssays* [Internet]. 24 de Julho de 2000;22(8):689–96. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-1878\(200008\)22:8%3C689::AID-BIES2%3E3.0.CO;2-5](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-1878(200008)22:8%3C689::AID-BIES2%3E3.0.CO;2-5)
193. Jones KL, Kretser DM de, Patella S, Phillips DJ. Activin A and follistatin in systemic inflammation. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. Outubro de 2004;225(1–2):119–25. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030372070400303X>
194. Beer H-D, Gassmann MG, Munz B, Steiling H, Engelhardt F, Bleuel K, et al. Expression and Function of Keratinocyte Growth Factor and Activin in Skin Morphogenesis and Cutaneous Wound Repair. *J Investig Dermatology Symp Proc* [Internet]. Dezembro de 2000;5(1):34–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X1552856X>
195. Greenwald J, Groppe J, Gray P, Wiater E, Kwiatkowski W, Vale W, et al. The BMP7/ActRII Extracellular Domain Complex Provides New Insights into the Cooperative Nature of Receptor Assembly. *Mol Cell* [Internet]. Março de

- 2003;11(3):605–17. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097276503000947>
196. Massagué J. How cells read TGF- β signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. Dezembro de 2000;1(3):169–78. Disponível em:
<http://www.nature.com/articles/35043051>
 197. Matsakas A, Diel P. The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis. *Int J Sports Med*. 2005;26(2):83–9.
 198. Harish P, Malerba A, Lu-Nguyen N, Forrest L, Cappellari O, Roth F, et al. Inhibition of myostatin improves muscle atrophy in oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):1016–26.
 199. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2011;13(9):1016–23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2329>
 200. Thieme D, Hemmersbach P. *Handbook of Experimental Pharmacology: Preface*. *Handb Exp Pharmacol*. 2010;195:209–26.
 201. Schobersberger W, Dünwald T, Gmeiner G, Blank C. Story behind meldonium—from pharmacology to performance enhancement: A narrative review. *Br J Sports Med*. 2017;51(1):22–5.
 202. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: A review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(7):661–72.
 203. RCM_Trimetazidina20mgcomprevestidos.
 204. Niederberger E, King TS, Russe OQ, Geisslinger G. Activation of AMPK and its Impact on Exercise Capacity. *Sport Med*. 2015;45(11):1497–509.
 205. Anderson LJ, Tamayose JM, Garcia JM. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018;464(June):65–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.010>
 206. Goebel C, Trout GJ, Kazlauskas R. Rapid screening method for diuretics in doping control using automated solid phase extraction and liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* [Internet]. Janeiro de 2004;502(1):65–74. Disponível em:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003267003013060>
 207. Trout GJ, Kazlauskas R. Sports drug testing ? an analyst’s perspective. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2004;33(1):1. Disponível em: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b201476a>
 208. Furlanello F, Serdoz LV, Cappato R, De Ambroggi L. Illicit drugs and cardiac arrhythmias in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 28 de Agosto de 2007;14(4):487–94. Disponível em:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1097/HJR.0b013e3280ecfe3e>
 209. Hastings RC. Goodman & Gilman’s CD-ROM: Goodman & Gilman’s *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. *JAMA J Am Med Assoc*. 1997;278(6):524.
 210. Tashian RE. Keeping pace with a fast enzyme: steps and missteps. Em: *The*

- Carbonic Anhydrases [Internet]. Basel: Birkhäuser Basel; 2000. p. 569–96. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-8446-4_30
211. Schwartz GJ. Physiology and molecular biology of renal carbonic anhydrase. *J Nephrol* [Internet]. 15 Suppl 5:S61-74. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027223>
 212. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. Janeiro de 2003;284(1):F11-21. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473535>
 213. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Agosto de 1996;28(2):376–82. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800113>
 214. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* [Internet]. Fevereiro de 2002;82(2):149–58. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853901>
 215. Monroy A, Plata C, Hebert SC, Gamba G. Characterization of the thiazide-sensitive Na(+)-Cl(-) cotransporter: a new model for ions and diuretics interaction. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. Julho de 2000;279(1):F161-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894798>
 216. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. Dezembro de 2003;42(6):1206–52. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656957>
 217. Marina AS, Kutina A V, Natochin I V. [Physiological analysis of various types of osmotic diuresis]. *Russ Fiziol zhurnal Im IM Sechenova* [Internet]. Dezembro de 2011;97(12):1309–18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22384671>
 218. Schreiberman DL, Hong CM, Keledjian K, Ivanova S, Tsymbalyuk S, Gerzanich V, et al. Mannitol and Hypertonic Saline Reduce Swelling and Modulate Inflammatory Markers in a Rat Model of Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2018;29(2):253–63. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700692>
 219. Layton AT, Laghmani K, Vallon V, Edwards A. Solute transport and oxygen consumption along the nephrons: effects of Na⁺ transport inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2016;311(6):F1217–29. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707706>
 220. Yang J, Young MJ. Mineralocorticoid receptor antagonists-pharmacodynamics and pharmacokinetic differences. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. Abril de 2016;27:78–85. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939027>
 221. Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. Abril de 2002;15(4 Pt 1):333–9. Disponível em:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11991219>
222. Sakalauskienė G, Civinskienė G, Antuševas A, Civinskas P. [Pharmacological Properties of Loop Diuretics and Their Clinical Effects]. *Kardiologija* [Internet]. Janeiro de 2018;(1):72–83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466174>
 223. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. Março de 2014;15(4):527–47. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444254>
 224. Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):606–22.
 225. Avois L, Robinson N, Saudan C, Baume N, Mangin P, Saugy M. Central nervous system stimulants and sport practice. *British Journal of Sports Medicine*. 2006.
 226. Bluth MH, Pincus MR. Narcotic Analgesics and Common Drugs of Abuse: Clinical Correlations and Laboratory Assessment. *Clin Lab Med* [Internet]. 2016;36(4):603–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2016.07.013>
 227. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med*. 2019;13(2):93–103.
 228. Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med*. 2018;69:451–65.
 229. Saugy M, Avois L, Saudan C, Robinson N, Giroud C, Mangin P, et al. Cannabis and sport. *Br J Sports Med*. 2006;40(SUPPL. 1):13–6.
 230. Mackie K. Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do. *J Neuroendocrinol* [Internet]. Maio de 2008;20(s1):10–4. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x>
 231. Duclos M, Guinot M, Le Bouc Y. Cortisol and GH: odd and controversial ideas. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. Outubro de 2007;32(5):895–903. Disponível em: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/H07-064>
 232. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions*. *Endocr Rev* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2000;21(1):55–89. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/21/1/55/2423840>
 233. Piazza P V., Rouge-Pont F, Deroche V, Maccari S, Simon H, Le Moal M. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 6 de Agosto de 1996;93(16):8716–20. Disponível em: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.93.16.8716>
 234. Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Appl Physiol* [Internet]. 1 de Março de 2003;94(3):869–75. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00108.2002>
 235. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine Withdrawal Syndromes. *Endocr*

- Rev [Internet]. 1 de Agosto de 2003;24(4):523–38. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/24/4/523/2424552>
236. Buttgereit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* [Internet]. Fevereiro de 2005;365(9461):801–3. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605179896>
 237. Lippin Y. Human erythropoietin gene therapy for patients with chronic renal failure. *Blood* [Internet]. 1 de Outubro de 2005;106(7):2280–6. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2004-11-4174>
 238. Kuzhiumparambil U, Fu S. Effect of oxidizing adulterants on human urinary steroid profiles. *Steroids* [Internet]. Fevereiro de 2013;78(2):288–96. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039128X12003182>
 239. Longman J. Someday soon, athletic edge may be from altered gene. *N Y Times Web* [Internet]. 11 de Maio de 2001;A1, D5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12159857>
 240. Danko I, Williams P, Herweijer H, Zhang G, Latendresse JS, Bock I, et al. High expression of naked plasmid DNA in muscles of young rodents. *Hum Mol Genet* [Internet]. Setembro de 1997;6(9):1435–43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9285779>
 241. Martinek V, Fu FH, Huard J. Gene therapy and tissue engineering in sports medicine. *Phys Sportsmed* [Internet]. Fevereiro de 2000;28(2):34–51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20086620>
 242. ADoP. Guia Prático sobre a Luta Contra a Dopagem. 2014. p. 148.
 243. What is a systematic review? | Cochrane Consumer Network [Internet]. [citado 31 de Março de 2020]. Disponível em: <https://consumers.cochrane.org/what-systematic-review>
 244. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. Vol. 96, *Journal of the Royal Society of Medicine*. Royal Society of Medicine Press; 2003. p. 118–21.
 245. Systematic reviews, methods for combining data from several studies, and meta-analysis | Health Knowledge [Internet]. [citado 31 de Março de 2020]. Disponível em: <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1a-epidemiology/systematic-reviews-methods-combining-data>
 246. Prisma Check-list. [citado 31 de Março de 2020]; Disponível em: www.prisma-statement.org.
 247. Cochrane PICO search | Cochrane Library [Internet]. [citado 10 de Maio de 2020]. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/about/pico-search#0>
 248. Ehrlich-Jones L, O’Dwyer L, Stevens K, Deutsch A. Searching the Literature for Evidence. *Rehabil Nurs* [Internet]. 8 de Julho de 2008;33(4):163–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.2048-7940.2008.tb00222.x>
 249. Página do IPDJ, I.P. [Internet]. [citado 23 de Maio de 2020]. Disponível em: <http://www.idesporto.pt/conteudo.aspx?id=13&idMenu=5>
 250. Home - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 9 de Maio de 2020]. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
251. PubMed [Internet]. [citado 30 de Janeiro de 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 252. Pritchard-Peschek KR, Osborne MA, Slater GJ, Taaffe DR, Jenkins DG. Pseudoephedrine and preexercise feeding: influence on performance. *Med Sci Sports Exerc.* Junho de 2013;45(6):1152–7.
 253. Díaz V, Lombardi G, Ricci C, Jacobs RA, Montalvo Z, Lundby C, et al. Reticulocyte and haemoglobin profiles in elite triathletes over four consecutive seasons. *Int J Lab Hematol.* Dezembro de 2011;33(6):638–44.
 254. Baume N, Geyer H, Vouillamoz M, Grisdale R, Earl M, Aguilera R, et al. Evaluation of longitudinal steroid profiles from male football players in UEFA competitions between 2008 and 2013. *Drug Test Anal.* Julho de 2016;8(7):603–12.
 255. SUBSTANCE | meaning in the Cambridge English Dictionary [Internet]. [citado 17 de Março de 2021]. Disponível em: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/substance>
 256. Higgins J, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* West Sussex, England: John Wiley and Sons, LDda.;
 257. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* [Internet]. 18 de Outubro de 2011;155(8):529. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
 258. Domínguez-Romero JC, García-Reyes JF, Molina-Díaz A. Comparative evaluation of seven different sample treatment approaches for large-scale multiclass sport drug testing in urine by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* Setembro de 2014;1361:34–42.
 259. Forsdahl G, Östreicher C, Koller M, Gmeiner G. Carbon isotope ratio determination and investigation of seized testosterone preparations. *Drug Test Anal.* 2011;3(11–12):814–9.
 260. Keiler AM, Zierau O, Wolf S, Diel P, Schänzer W, Vollmer G, et al. Androgen- and estrogen-receptor mediated activities of 4-hydroxytestosterone, 4-hydroxyandrostenedione and their human metabolites in yeast based assays. *Toxicol Lett.* Agosto de 2018;292:39–45.
 261. Möller I, Wintermeyer A, Bender K, Jübner M, Thomas A, Krug O, et al. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Test Anal.* 2011;3(9):609–20.
 262. ElSohly MA, Gul W. LC-MS-MS analysis of dietary supplements for N-ethyl- α -ethyl-phenethylamine (ETH), N, N-diethylphenethylamine and phenethylamine. *J Anal Toxicol.* Março de 2014;38(2):63–72.
 263. Brooker L, Parr MK, Cawley A, Flenker U, Howe C, Kazlauskas R, et al. Development of criteria for the detection of adrenosterone administration by gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-combustion- isotope ratio mass spectrometry for doping control. *Drug Test Anal.* 2009;1(11–12):587–

- 95.
264. Waddington I, Malcolm D, Roderick M, Naik R. Drug use in English professional football. *Br J Sports Med*. Abril de 2005;39(4):e18; discussion e18.
265. Munton E, Liu F-H, John Murby E, Brynn Hibbert D. Certification of steroid carbon isotope ratios in a freeze-dried human urine reference material. *Drug Test Anal*. Dezembro de 2012;4(12):928–33.
266. Angelis YS, Kioussi MK, Kioussi P, Brenna JT, Georgakopoulos CG. Examination of the kinetic isotopic effect to the acetylation derivatization for the gas chromatographic-combustion-isotope ratio mass spectrometric doping control analysis of endogenous steroids. *Drug Test Anal*. Dezembro de 2012;4(12):923–7.
267. Görgens C, Guddat S, Dib J, Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Mildronate (Meldonium) in professional sports - monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography - high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Test Anal*. 2015;7(11–12):973–9.
268. Brand R, Wolff W, Thieme D. Using response-time latencies to measure athletes' doping attitudes: the brief implicit attitude test identifies substance abuse in bodybuilders. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. Setembro de 2014;9:36.
269. Garvican-Lewis LA, Vuong VL, Govus AD, Schumacher YO, Hughes D, Lovell G, et al. Influence of combined iron supplementation and simulated hypoxia on the haematological module of the athlete biological passport. *Drug Test Anal*. Abril de 2018;10(4):731–41.
270. Kohler M, Thomas A, Walpurgis K, Terlouw K, Schänzer W, Thevis M. Detection of His-tagged Long-R³-IGF-I in a black market product. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. Outubro de 2010;20(5):386–90.
271. Kohler M, Thomas A, Geyer H, Petrou M, Schänzer W, Thevis M. Confiscated black market products and nutritional supplements with non-approved ingredients analyzed in the Cologne Doping Control Laboratory 2009. *Drug Test Anal*. 2010;2(11–12):533–7.
272. Möller I, Wintermeyer A, Bender K, Jübner M, Thomas A, Krug O, et al. Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Test Anal*. Setembro de 2011;3(9):609–20.
273. Brooker L, Parr MK, Cawley A, Flenker U, Howe C, Kazlauskas R, et al. Development of criteria for the detection of adrenosterone administration by gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry for doping control. *Drug Test Anal*. Novembro de 2009;1(11–12):587–95.
274. Díaz V, Lombardi G, Ricci C, Jacobs RA, Montalvo Z, Lundby C, et al. Reticulocyte and haemoglobin profiles in elite triathletes over four consecutive seasons. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(6):638–44.
275. Cooper C. *Run, Swim, Throw, Cheat*. Oxford University Press; 2012.