

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Maria Gabriela Bacchin de Souza

O USO DE AGENTES ANABOLIZANTES NO DOPING ESPORTIVO

São Paulo

2023

Maria Gabriela Bacchin de Souza

O USO DE AGENTES ANABOLIZANTES NO DOPING ESPORTIVO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Professora Sandra Castro Poppe, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédica.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Souza, Maria Gabriela Bacchin de
O uso de agentes anabolizantes no doping esportivo / Maria Gabriela Bacchin de Souza. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.
70 p.

Orientação de Sandra Castro Poppe.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Doping nos esportes 2. Esteróides androgênicos anabolizantes – efeitos adversos 3. Hormônios I. Poppe, Sandra Castro II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.4

Maria Gabriela Bacchin de Souza

O USO DE AGENTES ANABOLIZANTES NO DOPING ESPORTIVO

Professora Sandra Castro Poppe

Professor Adriano Sartori

Professora Carolina Guilherme Prestes Beyrodt

São Paulo

2023

RESUMO

Com o objetivo de desenvolver habilidades físicas, como aumento da massa muscular e força, obter satisfação estética, e conquistar a vitória em campeonatos, muitos indivíduos recorrem ao uso de substâncias dopantes para facilitar esses processos de forma mais rápida. Uma das classes de substâncias dopantes mais utilizadas por atletas e não atletas são os esteroides anabólicos androgênicos (EAA), compostos sintéticos derivados da testosterona. O objetivo desse trabalho é descrever de forma explicativa os efeitos, positivos e negativos, desencadeados por esteroides anabólicos androgênicos no organismo, de forma que fique nítido o motivo pelo qual o uso desses compostos não compensa os efeitos adversos que eles desencadeiam. Para isso, essa revisão bibliográfica foi realizada a partir da leitura e análise de 51 artigos, selecionados de acordo com relevância para o tema abordado e grau de complexidade, para auxiliar na melhor explicação dos elementos abordados. Os esteroides anabólicos androgênicos de fato interferem no músculo esquelético, desencadeando aumento de massa muscular por meio de mecanismos genômicos, não genômicos e anticatabólicos. Contudo, não é só no sistema musculoesquelético que essas substâncias interferem, e sim em vários outros sistemas do organismo, impactando na saúde e qualidade de vida do indivíduo. Sendo assim, é preciso colocar na balança os efeitos desejados *versus* uma gama de efeitos colaterais, para chegar à conclusão que a conquista de uma medalha de ouro ou uma simples aprovação estética não compensa os danos desencadeados na saúde do indivíduo.

Palavras-chave: doping; esteroides anabólicos androgênicos; efeitos; hormônio.

ABSTRACT

In order to develop physical skills, such as increasing muscle mass and strength, obtaining aesthetic satisfaction, and winning championships, many individuals resort to the use of doping substances to facilitate these processes in a quicker way. One of the doping substances classes that are used more often by athletes and non-athletes, are anabolic androgenic steroids (AAS), synthetic compounds derived from testosterone. The objective of this project is to describe in an explanatory way, the positive and negative effects triggered by anabolic androgenic steroids in the body, so that it becomes clear the reason why the use of these compounds does not compensate for the adverse effects they trigger. Taking this in consideration, this bibliographic review was made by reading and analyzing 51 articles, selected according to the relevance for the theme approached and degree of complexity, to assist in the best explanation of the elements approached. Anabolic androgenic steroids actually interfere in skeletal muscle, triggering an increase in muscle mass through genomic, non-genomic and anticatabolic mechanisms. However, it is not only in the musculoskeletal system that these substances interfere, but in several other systems of the body, impacting in the health and quality of life of the individual. Therefore, it is necessary to compare the desired effects against a range of side effects, in order to determine that the achievement of a gold medal or a simple aesthetic approval does not compensates the damage that are caused in the health of the individual.

Keywords: doping; anabolic androgenic steroids; effects; hormone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da testosterona e suas variações de derivados sintéticos.....	23
Figura 2: Estrutura química de alguns derivados sintéticos da testosterona...	24
Figura 3: Organização da miofibrila e estruturas que a compõem.....	26
Figura 4: Diferença entre o estado contraído e relaxado da miofibrila.....	27
Figura 5: Mecanismo de ação genômico e não genômico dos EAA.....	29
Figura 6: Esquematização das ações de EAA no músculo esquelético.....	30
Figura 7: Esquematização dos principais impactos dos 17α -alquilados no fígado.....	32
Figura 8: Transporte de colesterol por LDL e HDL.....	34
Figura 9: Curva de dissociação da hemoglobina em relação ao pH, dióxido de carbono e 2,3-bifosfoglicerato.....	36
Figura 10: Esquematização da agregação plaquetária pelo tromboxano A ₂	37
Figura 11: Esquematização geral do impacto dos EAA no sistema circulatório.....	38
Figura 12: Circulação pulmonar e circulação sistêmica.....	39

Figura 13: Alterações geradas por EAA no sistema cardiovascular.....	40
Figura 14: Ressíntese do ATP por meio da fosfocreatina.....	43
Figura 15: Produção e excreção de bilirrubina.....	44
Figura 16: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	46
Figura 17: Esquematização geral do impacto dos EAA nos rins.....	47
Figura 18: Receptores para andrógenos e estrogênios e seus mecanismos de ação gerais.....	48
Figura 19: Funcionamento normal do eixo HHG e onde os EAA atuam.....	51
Figura 20: Esquematização do impacto de EAA no sistema reprodutivo de homens e mulheres.....	52
Figura 21: Sistema de funcionamento do GC-MS.....	54
Figura 22: Sistema de funcionamento do LC-MS.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Prós e contras da utilização de substâncias proibidas pela WADA.....	17
--------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Efeitos androgênicos e anabólicos da testosterona.....	22
Tabela 2: Exemplos dos principais grupos de derivados sintéticos da testosterona.....	24
Tabela 3: Características cardiometabólicas.....	41
Tabela 4: Principais alterações de função ventricular.....	42
Tabela 5: Principais efeitos dos EAA no organismo.....	56

LISTA DE SIGLAS

2,3-BPG	2,3-bifosfoglicerato
5-HT	Serotonina
ALT	Alanina aminotransferase
Ang II	Angiotensina II
APCI	Ionização química à pressão atmosférica
API	Ionização à pressão atmosférica
ARE	Elemento de resposta androgênica
AST	Aspartato aminotransferase
CaM	Calmodulina
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
COI	Comitê Olímpico Internacional
CPTI	Carnitina palmitoiltransferase I
DA	Dopamina
EAA	Esteroides anabólicos androgênicos
ERK 1/2	Quinases reguladas extracelulares 1/2
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESI	Ionização por <i>electrospray</i>
FA	Fosfatase alcalina
FSH	Hormônio folículo estimulante
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA-A	Receptores do ácido gama-aminobutírico subtipo A
GC	Cromatografia a gás
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
GESF	Glomerulosclerose segmentar focal
GGT	Gama glutamil transferase
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GR	Receptor de glicocorticoide
Hb	Hemoglobina

HDL	Lipoproteína de alta densidade
HHG	Eixo Hipotálamo-hipofisário-gonadal
HSP	Proteínas de choque térmico
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
LDH	Lactato desidrogenase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
MAPK	Proteínas quinases ativadas por mitógeno
MRFIT	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i>
mRNA	RNA mensageiro
MS	Espectrometria de massas
NIDA	Instituto Nacional de Abuso de Drogas
NMDA-r	Receptores N-metil D-aspartato
PA	Pressão arterial
PI3K	Fosfatidilinositol-3-fosfato quinase
PKA	Proteína quinase A
SNC	Sistema nervoso central
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VE	Ventrículo esquerdo
WADA	<i>World Anti-doping Agency</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivos gerais	18
2.2 Objetivos específicos	18
3. METODOLOGIA	19
4. DESENVOLVIMENTO	20
4.1 Doping.....	20
4.2 Agentes Anabolizantes.....	21
4.2.1 Interferências no músculo esquelético	25
4.2.2 Hepatotoxicidade e alteração no metabolismo lipídico	30
4.2.3 Alterações no sistema circulatório	34
4.2.4 Impacto no coração	38
4.2.5 Influência na função renal.....	42
4.2.6 Alterações psicológicas.....	48
4.2.7 Desregulação no eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal.....	50
4.2.8 Métodos analíticos.....	52
5. CONCLUSÃO	55
6. REFERÊNCIAS.....	58

1.INTRODUÇÃO

A busca pela sensação de superioridade e necessidade de vitória é intrinsecamente relacionada à pressão psicológica que os atletas enfrentam, tanto pessoal quanto àquela vinda de treinadores, técnicos, federações ou associações do mundo esportivo (BARON, 2013). Conseqüentemente, os atletas frequentemente recorrem à vários recursos disponíveis, mesmo que isso signifique riscos graves à saúde e represente atitudes antiéticas nos esportes (TAVARES, 2008).

O termo “*Doping*” deriva de uma palavra holandesa, “dop”. Essa palavra remetia à uma bebida produzida das cascas das uvas, e era consumida por guerreiros Zulu com objetivo de aperfeiçoar o desempenho em batalha. O doping se faz presente na história do esporte desde os primórdios, como por exemplo, nos primeiros jogos olímpicos da antiguidade realizados na Grécia, em 776 a.C., nos quais os atletas gregos usavam várias misturas de vinho e conhaque, comiam cogumelos alucinógenos, ingeriam sementes de gergelim e até bebiam sangue de cabra com intuito de melhorar seu desempenho (BARON, 2013). Outros povos também eram habituados com a utilização de elementos que agregassem em suas habilidades, dentre eles estão os hunos, guerreiros originários da Ásia, que consumiam testículos antes de suas batalhas para aumentar a virilidade. Também é relatado que médicos chineses, há mais de 5.000 anos, recomendavam a utilização de Ma Huang para aumento de desempenho, essa substância é um extrato derivado de algumas espécies do gênero de arbustos *Ephedra*, e era utilizado na época como supressor de tosse e estimulante da circulação (MÜLLER, 2009).

O primeiro registro de doping nas Olimpíadas foi em 1904, quando o atleta Thomas Hicks fez uso de uma mistura de estricnina, conhaque e ovos crus para obter aumento de resistência, que poderia ter como consequência o óbito. Apesar dos compostos encontrados sabe-se que a estricnina é um alcalóide de alta toxicidade, normalmente usada como pesticida, mas que era utilizada como estimulante de neurônios motores (SILVA; TOLEDO; LAMY,

2020), e o conhaque é uma bebida alcóolica e assim sendo, possui efeito depressor do sistema nervoso central (TURCATEL; FUNCHAL; GOMEZ, 2012). Apesar da utilização desses compostos o atleta não foi desqualificado e ainda conquistou a medalha de ouro da prova. Com o tempo, as substâncias que promovem a obtenção ilegal de vantagens nos esportes foram sendo aprimoradas, com propósito de torná-las mais eficazes e principalmente fazer com que sejam menos detectáveis em testes de drogas (BARON, 2013).

Com relação aos esteroides, durante mais de cinco décadas essas substâncias vêm sendo utilizadas por vários atletas para obtenção de vantagens e melhoria de desempenho físico. Em 1935 a testosterona foi sintetizada pela primeira vez, por Ruzika e Wettstein, e, em 1954 foi registrado, pela primeira vez em competição, a utilização de hormônios sexuais para aumento de desempenho, por atletas russos em um campeonato de levantamento de peso na Áustria (ALMEIDA, 2010).

Com o objetivo de aprimorar o monitoramento, manter uma consistência de regulamentações antidopagem de organizações esportivas e governos, e desenvolver programas para detecção de controle de doping, foi fundada a Agência Mundial Antidopagem (WADA), em 1999. Essa Agência faz uma atualização constante de substâncias que devem ser proibidas em competições atléticas (BIRZNIECE, 2014). A lista atualizada de substâncias e métodos proibidos, envolve agentes anabolizantes, hormônios peptídicos, fatores de crescimento, beta-2-agonistas, hormônios e moduladores metabólicos, como inibidores da aromatase e agentes que impedem a ativação do receptor de ativina IIB, diuréticos, estimulantes, narcóticos, canabinóides, glicocorticóides e beta-bloqueadores (HEUBERGER, 2018). Essas substâncias listadas podem atuar no organismo do atleta de diversas formas e desencadear efeitos positivos e negativos, como retratado de forma geral no Quadro 1.

Levando isso em consideração percebe-se que é imprescindível uma análise minuciosa da prática de doping, pois além de alterar as condições fisiológicas do organismo do atleta e desencadear efeitos colaterais, também envolve outras problemáticas relacionadas a ética, trapaça e necessidade de vitória a todo custo (CATLIN, 2008). Contudo, é preciso ter ciência das

limitações envolvidas na análise dos efeitos colaterais da administração de EAA, incluindo a dificuldade no desenvolvimento de estudos.

Estudos utilizando doses suprafisiológicas de EAA são de difícil aprovação, pelo fato de não ser ético delinear experimentos de controle em humanos, uma vez que a administração a longo prazo de altas doses de EAA possivelmente seria fatal (LIU; WU, 2019). Sendo assim, a maior parte dos estudos publicados sobre os efeitos dos EAA são estudos observacionais de indivíduos não supervisionados auto-administrando as drogas, estudos retrospectivos (tipo de estudo baseado em dados e fatos do passado), relatos de caso ou estudos prospectivos utilizando um único tipo de EAA em uma dosagem não suprafisiológica (NIEDFELDT, 2018). A toxicidade e o mecanismo dos EAA podem ser avaliados com base nos estudos em modelos animais, mas existem diferenças entre o organismo humano e animal, e assim, os resultados podem indicar diferentes efeitos e mecanismos (LIU; WU, 2019).

Quadro 1: Prós e contras da utilização de substâncias proibidas pela WADA

Classe da substância	Prós	Contras
Agentes anabolizantes	Melhora desempenho, reduz efeitos colaterais dos andrógenos e aumenta força muscular	Complicações cardiovasculares, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-testicular, acne, calvície, aumento de hemoglobina, disfunção hepática, lesões musculares, tendinosas e ligamentares, e alterações psicológicas
Hormônios peptídicos, fatores de crescimento, substâncias relacionadas e miméticos	Aumento de massa magra, aumento do volume de água extracelular, aumento no desempenho muscular anaeróbio, diminuição do tempo de recuperação, estimula formação de tecido conjuntivo	Retenção de líquido, parestesia, edema, artralgias, Síndrome do túnel do carpo, sudorese, fadiga, tontura, resistência à insulina, aumento da espessura da parede ventricular esquerda, complicações metabólicas e articulares
Beta-2-agonistas	Ação broncodilatadora, anabólica e anti-inflamatória, alivia tremores musculares	Efeitos estimuladores cardiovasculares, taquicardia, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca súbita, redução de resistência
Diuréticos e agentes mascarantes	Perda de peso, mascaramento de doping	Tonturas, câimbras musculares, erupção cutânea, gota, hipertensão, insuficiência renal, desequilíbrio eletrolítico, ginecomastia
Estimulantes	Aumento da estimulação do sistema cardíaco e metabolismo, tolerância a dor	Dor de cabeça, náuseas, tremor, taquicardia, hipertensão, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insônia, ansiedade, agitação, ataques de pânico, agressividade
Narcóticos	Diminuição na percepção de dor, euforia	Dependência, diminuição da concentração, fadiga, náuseas, vômitos, constipação
Canabinóides	Melhorar desempenho, controle de ansiedade, aumento do rendimento desportivo	Alerta reduzido, memória de curto prazo prejudicada, retardo psicomotor, paranoia
Glicocorticóides	Ação anti-inflamatória, diminuição na percepção de dor, facilita reparação muscular	Retenção de líquido, hiperglicemia, osteoporose, depressão, psicose, mudanças de humor
Beta bloqueadores	Controla ritmo cardíaco e tremor	Bradycardia, diminuição da resistência

Fonte: Adaptado de Birzniece, 2014

2.OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O trabalho em questão tem como objetivo elucidar os principais impactos dos agentes anabolizantes no organismo e evidenciar os pontos positivos e negativos obtidos com a prática de doping por essas substâncias.

2.2 Objetivos específicos

- a) Analisar as características dos agentes anabolizantes e esclarecer seus principais impactos no organismo
- b) Descrever os resultados positivos e negativos obtidos com a utilização de agentes anabolizantes
- c) Demonstrar que a administração de agentes anabolizantes não compensa os efeitos desejados

3. METODOLOGIA

Para realizar uma ampla análise do tema abordado foi feita uma revisão bibliográfica a partir de informações e dados que foram reunidos de artigos científicos e monografias. As buscas foram realizadas na base de dados *Wiley Online Library*, *Springer Link*, *Google Acadêmico*, *ScienceDirect*, *LILACS* e *PubMed*, com início em Fevereiro de 2022. Para as buscas previamente feitas foram utilizados os seguintes termos de busca: *doping*, *sport*, *harm*, *effects*, *wada*, *steroids*, *anabolics*, *testosterone*, *androgenic*, músculo, anabolizantes, esporte, hormônios, mecanismos. Com relação aos idiomas presentes, das 74 obras selecionadas, 34 estão em inglês, 38 em português e 2 em espanhol.

A avaliação do material bibliográfico foi feita com base na análise de parâmetros relacionados à contextualização do doping, definição de esteroides anabólicos androgênicos, explicação das estruturas químicas dos derivados e como isso interfere na sua dinâmica, elucidação dos mecanismos de ação desencadeados, demonstração dos métodos analíticos utilizados na detecção dessas substâncias e contextualização geral dos impactos desses compostos, para o aprimoramento da explicação de informações importantes para o entendimento do tema.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Doping

O doping é uma prática polêmica no mundo todo e conseqüentemente abre margem para diversas discussões. Para uma melhor compreensão do assunto é importante ter em mente qual é o seu conceito e o que se enquadra nele, pois ter conhecimento sobre o que define essa prática proporciona uma melhor contextualização do tema e possibilita maior propriedade de argumentação no que tange esse assunto. Apesar de doping ser conhecido como o uso de drogas com objetivo de melhoria do desempenho esportivo, a definição oficial do termo foi estabelecida no Código Mundial Antidopagem pela WADA (WADA, 2021):

ARTIGO 1: DEFINIÇÃO DE DOPAGEM

A dopagem é definida como a verificação de uma ou mais violações das normas antidopagem enunciadas nos artigos 2.1 a 2.11 do presente Código.

2.1 A presença de uma substância proibida, dos seus metabólitos ou marcadores, na amostra de um atleta

2.2 Utilização ou tentativa de utilização de uma substância proibida ou de um método proibido por um praticante desportivo;

2.3 Evasão, recusa ou falta de submissão à recolha de amostras;

2.4 Incumprimento do dever de informação sobre a localização do praticante desportivo;

2.5 A manipulação, ou tentativa de manipulação de qualquer elemento integrante do controle de dopagem;

2.6 Posse de uma substância proibida ou de um método proibido;

2.7 Tráfico ou tentativa de tráfico de qualquer substância proibida ou método proibido;

2.8 A administração, ou tentativa de administração de uma substância proibida ou método proibido a qualquer praticante desportivo, ou a administração ou tentativa de administração a qualquer praticante desportivo fora de competição de qualquer substância proibida ou método proibido que seja proibido fora de competição;

2.9 Cumplicidade ou tentativa de cumplicidade por um atleta ou outra pessoa;

2.10 Associação proibida;

2.11 Atos de um atleta ou outra pessoa para desencorajar ou retaliar contra denúncias às autoridades (WADA, 2021).

A WADA foi fundada por conta de muita frustração e necessidade de melhora que o setor antidoping do Comitê Olímpico Internacional (COI) enfrentava (HOULIHAN et al., 2019). A agência foi criada com objetivo de harmonizar e regularizar as políticas antidoping dos esportes e nações, para que os esportes se tornassem livres de substâncias consideradas como doping (READ et al., 2018).

As atividades organizadas pela WADA incluem desenvolvimento de capacidades antidoping, pesquisa científica, educação e monitoramento do Código Mundial Antidoping, documento que determina as políticas antidoping de todos os esportes e países (WADA, 2021).

Há quem questione a real eficácia das políticas da Agência Mundial Antidoping, isso porque as ocorrências de doping nos esportes continuam com altas proporções atualmente (READ et al., 2018). Na tentativa de especificar e monitorar a utilização de doping, a WADA faz constantemente uma atualização da Lista de Substâncias e Métodos Proibidos nos esportes.

Conforme é solicitado pelo Código Mundial Antidopagem criado pela WADA, desde 2004 é feito anualmente uma atualização da lista de substâncias e métodos proibidos. A lista dita as substâncias e métodos proibidos fora e dentro de competição nos esportes, e sua última atualização entrou em vigor dia primeiro de Janeiro de 2022 (WADA, 2021).

4.2 Agentes Anabolizantes

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) compõem o primeiro item da Lista Proibida, e são frequentemente utilizados em esportes recreativos, musculação e atletismo competitivo. (NIESCHLEG; VORONA, 2015). A prevalência do abuso desses compostos é crescente, apresentando um aumento constante nas últimas duas décadas, portanto os riscos para saúde pública envolvendo os EAA tornam-se cada vez mais preocupantes. Uma meta-análise de 187 estudos indicou que os principais preditores para o abuso de EAA é ser atlético e/ou do sexo masculino, tendo uma prevalência de 6,4%, em comparação com 1,6% no sexo feminino (ALSHAREEF; GOKARAKONDA; MARWAHA, 2022).

O aumento na utilização dessas substâncias e facilidade de propagação de informações sobre o assunto nas redes sociais provoca um acometimento cada vez maior de populações jovens e não profissionais. De acordo com o estudo *Monitoring the Future* realizado em 2019 e financiado pelo Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA), o uso indevido de EAA é de grande preocupação entre alunos de ensino médio. Além disso, uma pesquisa de 2006 envolvendo 500 usuários de EAA indicou que 78,4% eram fisiculturistas não atléticos e não competitivos, mostrando que a maioria das pessoas que fazem uso abusivo desses compostos são frequentadores de academia não profissionais (ALSHAREEF; GOKARAKONDA; MARWAHA, 2022).

Essa classe de substâncias é caracterizada como derivados sintéticos da testosterona, apresentam atividade anabólica e androgênica assim como a testosterona (Tabela 1), porém com enfoque nos efeitos anabólicos, ou seja, possuem maior foco em promover crescimento e força muscular, e menor foco em desenvolver características sexuais secundárias (DAVANI-DAVARI; KARIMZADEH; KHALILI, 2019).

Tabela 1 – Efeitos androgênicos e anabólicos da testosterona

Efeitos androgênicos	Efeitos anabólicos
Crescimento do pênis	Aumento da massa muscular esquelética
Espessamento das cordas vocais	Aumento da hematopoiese
Aumento de libido	Aumento do hematócrito
Aumento de secreção nas glândulas sebáceas	Aumento de retenção de nitrogênio
Aumento de cabelos do corpo e da face	Redução dos estoques de gordura corporal
Padrão masculino dos pelos pubianos	Aumento da disposição de cálcio nos ossos

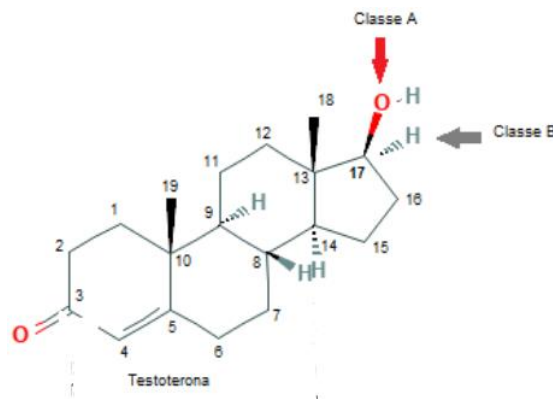
Fonte: Adaptado de Dutra, 2012

Os EAA são gerados a partir de modificações na molécula de testosterona, que são realizadas com objetivo de criar substâncias que tenham mais ação anabólica e menos efeitos androgênicos, e que sejam processadas mais lentamente (COSTA; MELO, 2020). Quando um indivíduo administra testosterona livre por via oral, o fígado rapidamente realiza a quebra dessa molécula e isso acontece antes mesmo da substância exercer efeitos no

músculo esquelético. Desse modo, em 98% dos casos de administração oral, a testosterona livre é degradada e inativada durante a primeira passagem pelo fígado. Em casos em que a testosterona livre é injetada, a substância chega ao músculo esquelético antes de passar pelo fígado, porém logo na primeira passagem por esse órgão, também é degradada na mesma proporção (SANTOS, 2018).

Para considerar um EAA efetivo é necessário que ele seja capaz de circular pela corrente sanguínea várias vezes antes de ser degradado e inativado (SANTOS, 2018). Existem dois principais grupos de derivados sintéticos da testosterona, os modificados pela esterificação do grupo 17- β -hidroxila e os modificados pela alquilação da posição 17- α , representados na Figura 1 como Classe A e Classe B, respectivamente (SEKULA et al., 2020).

Figura 1: Estrutura química da testosterona



Fonte: Adaptado de Costa e Melo, 2020

A modificação da molécula de testosterona gerada pelo processo denominado 17- α -alquilação, no qual há uma substituição do hidrogênio do carbono 17 por um grupo metil (CH_3) ou etil (C_2H_5), origina um grupo de EAA que são administrados por via oral, dificilmente processado pelo fígado, e normalmente passam várias vezes por esse órgão antes de serem modificados. Já o outro grupo principal é obtido pela esterificação do grupo hidroxil 17- β , esse tipo de reação se caracteriza pela interação de um ácido carboxílico e um álcool, nesse caso, para a produção dessa classe são feitas inserções de ácidos carboxílicos no grupo 17- β hidroxila. As substâncias dessa classe são administradas via parenteral, têm ação prolongada e são considerados mais

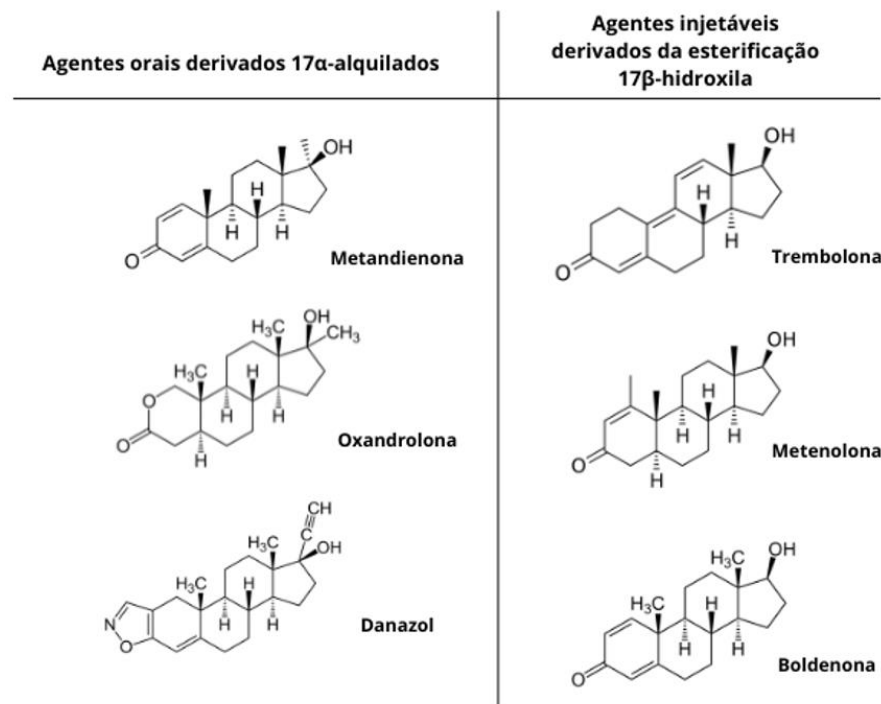
seguros quando comparados ao outro grupo (SANTOS, 2018). Na Tabela 2, alguns exemplos de representantes de EAA são apresentados, ao passo que a Figura 2 mostra a estrutura química de alguns representantes de cada grupo (COSTA; MELO, 2020).

Tabela 2 – Exemplos dos principais grupos de derivados sintéticos da testosterona

Agentes orais derivados 17α-alquilados	Agentes injetáveis derivados da esterificação 17β-hidroxila
Metandienona	Éster de testosterona
Metiltestosterona	Éster de nandrolona
Oxandrolona	Boldenona
Estilestrenol	Metenolona
Fluoximesterona	Trembolona
Danazol	Dromostanolona

Fonte: Adaptado de Costa e Melo, 2020

Figura 2: Estrutura química de alguns derivados sintéticos da testosterona



Fonte: Autoral

No âmbito clínico, os EAA são utilizados com fins terapêuticos à muito tempo, sendo normalmente indicados em quadros de hipogonadismo e

deficiência de metabolismo proteico. Além disso, fazem parte do tratamento de puberdade e crescimento retardados, micropênis neonatal, deficiência androgênica parcial em homens idosos, deficiência androgênica secundária a doenças crônicas, osteoporose, anemia causada por falhas na medula óssea ou nos rins, e sarcopenia (DAVANI-DAVARI; KARIMZADEH; KHALILI, 2019).

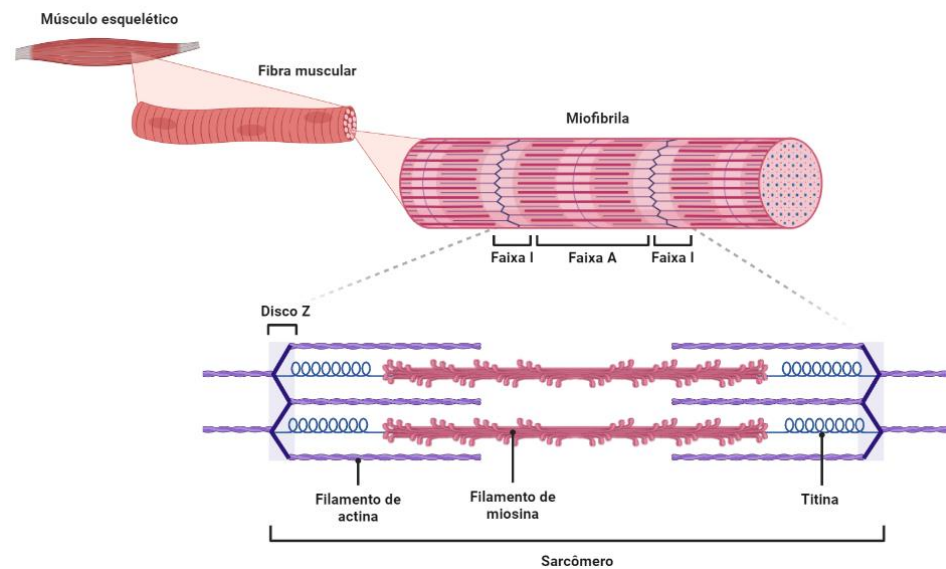
O uso abusivo de EAA sem fins terapêuticos tornou-se prevalente principalmente em regiões da Escandinávia, Estados Unidos, Brasil e países da comunidade britânica. E em 2006, foi realizado uma pesquisa que indicou que apenas 38% dos usuários de EAA entrevistados estavam cientes da gama de efeitos colaterais associados a essa classe de substâncias (DAVANI-DAVARI; KARIMZADEH; KHALILI, 2019).

A venda desses compostos, sem fins terapêuticos, é ilegal e a obtenção desses produtos envolve meios como mercado negro, profissionais de saúde e programas secretos que fornecem essas substâncias aos atletas de elite. (NIESCHLEG; VORONA, 2015).

4.2.1 Interferência no músculo esquelético

Por volta de 40% do corpo é músculo esquelético, compostos por várias fibras, com diâmetro de 10 a 80 micrômetros, formadas por subunidades ainda menores, as miofibrilas, que são estruturas compostas de actina e miosina, proteínas responsáveis pela contração muscular e que possuem um posicionamento lado a lado mantido por moléculas filamentosas da proteína titina. Os filamentos de miosina possuem pequenas projeções laterais que são chamadas de pontes cruzadas, quando essas projeções interagem com os filamentos de actina ocorre a contração (GUYTON; HALL, 2017).

Figura 3: Organização da miofibrila e estruturas que a compõem

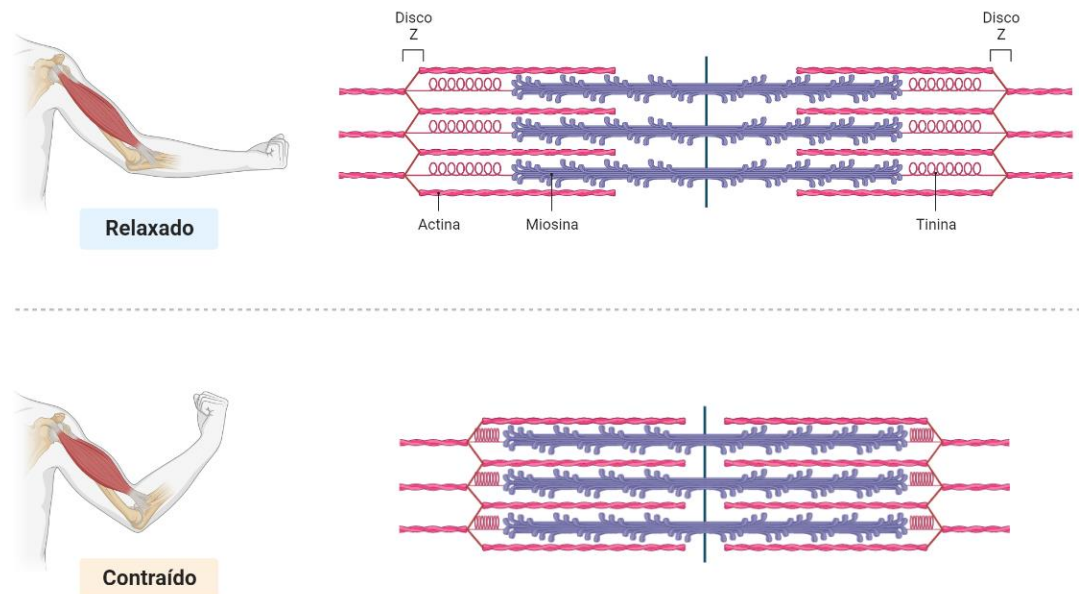


Fonte: Autoral

As extremidades dos filamentos de actina são ligadas ao disco Z, estrutura composta por proteína filamentosa, diferente da miosina e actina, que cruza toda a miofibrila, igualmente de uma a outra, conectando-as por toda fibra muscular. O fragmento da miofibrila localizado entre dois discos Z é denominado sarcômero, e quando há contração da fibra muscular o sarcômero diminui, atingindo cerca de dois micrômetros, nesse comprimento os filamentos de actina ficam completamente sobrepostos aos filamentos de miosina (GUYTON; HALL, 2017).

O mecanismo de contração muscular se baseia na propagação do potencial de ação do nervo motor até suas terminações em fibras musculares, onde provoca a liberação do neurotransmissor acetilcolina que gera a abertura de canais regulados por esse neurotransmissor e isso possibilita a difusão de íons sódio para o interior das fibras, gerando a despolarização do local e consequente potencial de ação na membrana. O potencial de ação gerado se propaga por toda membrana da fibra muscular e provoca a liberação de íons cálcio, que ativam forças atrativas entre os filamentos de actina e miosina, e assim deslizam um ao outro gerando o processo contrátil (GUYTON; HALL, 2017). A Figura 4 ilustra o estado contraído e relaxado da miofibrila, demonstrando o deslizamento dos filamentos de actina.

Figura 4: Diferença entre o estado contraído e relaxado na miofibrila



Fonte: Autoral

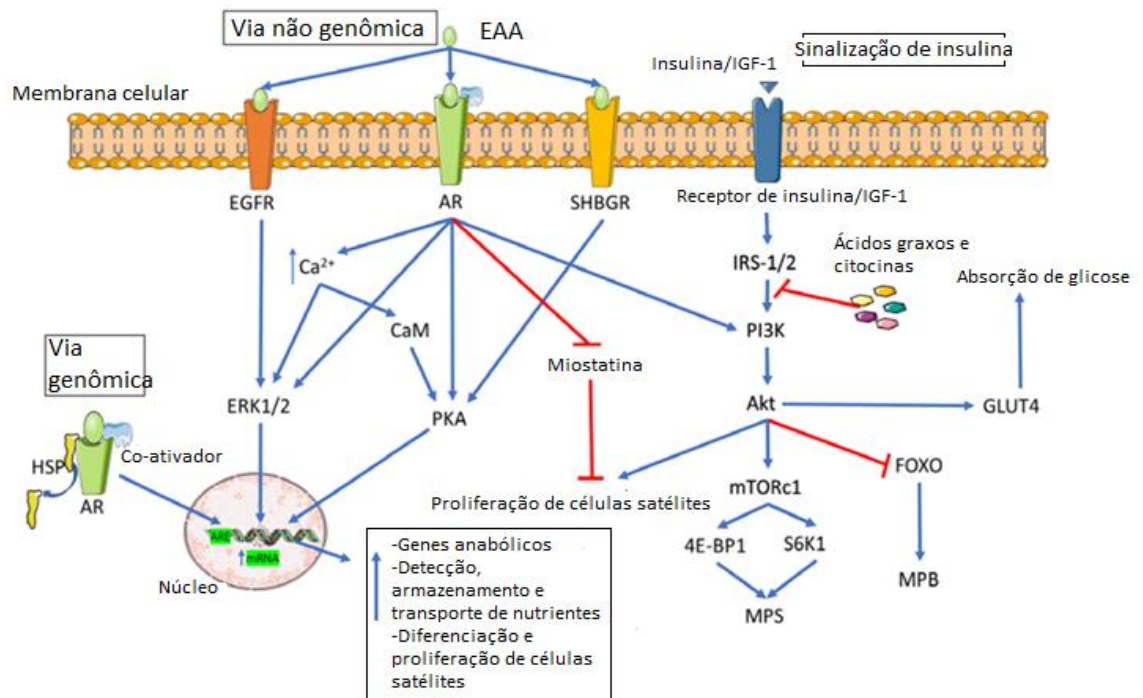
Dentre os efeitos dos EAA, está incluso o aumento da síntese de proteínas musculares, além disso podem ativar células satélites e diminuir as vias catabólicas do músculo (MCCULLONGH et al., 2020). As proteínas musculares que têm a síntese aumentada devido EAA incluem as proteínas que fazem parte da organização da miofibrila, principalmente actina e miosina, sendo assim, o aumento na síntese de proteínas musculares gera aumento no diâmetro da fibra muscular, caracterizando a hipertrofia (REYES-VALLEJO, 2020).

As células satélites se localizam entre o sarcolema (tecido conjuntivo que envolve a fibra muscular) e lâmina basal da fibra muscular, e permanecem em estado quiescente, sendo ativadas apenas em processo de crescimento muscular e em lesões. São consideradas células-tronco miogênicas devido à capacidade de auto-renovação, e a sua proliferação e diferenciação estão associadas à capacidade de regeneração do músculo estriado esquelético. Quando ativadas, iniciam ciclos de proliferação e passam a ser chamadas de mioblastos, durante a hipertrofia essas células fundem-se à fibra muscular gerando um aumento de núcleos e aumento na síntese de miofibrilas. Portanto, a ativação das células satélites gerada pelos EAA contribui para a hipertrofia e capacidade de regeneração muscular (SANTOS et al., 2019).

Levando em consideração que vias catabólicas promovem a quebra de moléculas complexas em moléculas mais simples e que as vias anabólicas constroem moléculas mais complexas a partir de moléculas simples, o aumento da síntese de proteínas musculares e diminuição de vias catabólicas do músculo esquelético são o que geram o anabolismo desejado pelos atletas (IDE; LAZARIM; MACEDO, 2011). Vários estudos demonstram um aumento de massa magra (massa referente ao que não é gordura no corpo, como músculo e órgãos) após o uso de EAA, indicando que de fato essas substâncias possuem influência no balanço positivo entre síntese e degradação de proteínas. Um estudo em humanos indicou um aumento de até 27% na síntese proteica após a ingestão de derivados de testosterona, com dosagem de 100 a 200 mg/semana, entre 4 e 12 semanas, sem nenhuma alteração nos níveis de degradação (PIRES; SILVA; TRICOLI, 2008).

Os efeitos dos EAA no músculo esquelético são exercidos através de mecanismos genômicos e não genômicos (Figura 5). Com relação ao mecanismo de ação genômico, os efeitos finais são observados a partir da ligação do EAA com o receptor de andrógeno (complexo RA) presente no citoplasma. Essa ligação faz com que haja sua translocação para o núcleo após a dissociação de proteínas de choque térmico (HSP). Dentro do núcleo o complexo EAA/receptor regula a transcrição gênica por meio do elemento de resposta androgênica (ARE) do DNA. A transcrição também sofre influência de coativadores de recrutamento e coativadores de receptores esteroides, o que faz com que haja uma regulação positiva da expressão de genes relacionados à acreção e anabolismo de proteínas, detecção, armazenamento e transporte de nutrientes, e diferenciação e aumento de células satélites. A ligação do complexo RA também é capaz de regular de forma negativa os genes relacionados a atrofia muscular (MCCULLONGH et al, 2020).

Figura 5: Mecanismo de ação genômico e não genômico dos EAA



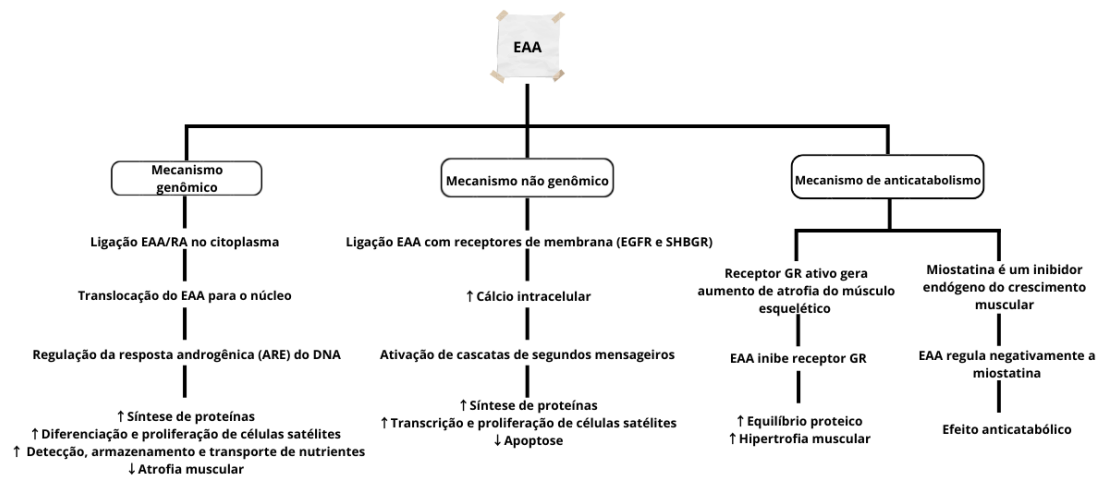
Fonte: Adaptado de McCullough et al, 2020

O mecanismo de ação não genômico tem como principal característica a rapidez dos seus efeitos, uma vez que independe de transcrição. Essa via é desencadeada pela ligação dos andrógenos com receptores de membrana, como o EGFR e SHBGR. Essa ligação gera um aumento da concentração de cálcio intracelular e ativação de cascatas de sinalização de segundos mensageiros (moléculas que propagam sinais para o meio intracelular), como vias de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK), vias das cinases reguladas extracelulares isoforma 1 e isoforma 2 (ERK 1/2), proteína cinase A (PKA), calmodulina (CaM) e fosfatidilinositol-3-fosfato cinase (PI3K) (MCCULLONGH et al, 2020). As vias MAPK são associadas a transmissão de sinais mitogênicos e de diferenciação celular, e as vias ERK 1/2 são envolvidas em regulação de mitose (processo de divisão celular que origina células iguais à original), meiose (processo de divisão celular que dá origem à células com metade do número de cromossomos da célula original) e funções pós-mitóticas em células diferenciadas (BRANDSTETTER, 2006). A ativação de PI3K fosforila a proteína quinase B (Akt) que ativa mTORc1, que é responsável por regular a síntese proteica através do fator de iniciação eucariótica 4E-BPs E S6K1. As cascatas de sinalização desencadeadas regulam positivamente a

transcrição, proliferação de células satélites, síntese de proteínas e redução de apoptose (MCCULLONGH et al, 2020).

Os EAA também proporcionam efeitos anticatabólicos por meio de uma inibição direta na sinalização e/ou expressão do receptor de glicocorticoide (GR) e por sua influência na miostatina. Quando há ligação do GR com agonistas ocorre aumento da atrofia do músculo esquelético, assim, quando houver inibição dessa via pelo EAA existirá um aumento do equilíbrio proteico e hipertrofia muscular. A miostatina é um inibidor endógeno do crescimento muscular por meio de regulação negativa na proliferação e diferenciação de células satélites, essa substância é regulada negativamente pelos EAA, o que evidencia seu efeito anticatabólico (MCCULLONGH et al, 2020).

Figura 6: Esquematização das ações de EAA no músculo esquelético



4.2.2 Hepatotxicidade e alteração no metabolismo lipídico

O fígado é um órgão formado de muitas células quimicamente reativas e com elevado metabolismo, que compartilham substratos e energia, realizam o processamento e síntese de muitas substâncias que são transportadas para diferentes regiões do corpo, e exercem outras diversas funções metabólicas (GUYTON; HALL, 2017). Uma das funções realizadas pelo fígado é a depuração de EAA, e por esse motivo é alvo de efeitos tóxicos desencadeados pela administração crônica dessas substâncias (NIEDFELDT, 2018).

A alquilação realizada para a formação dos 17α -alquilados, retarda a inativação hepática dessas substâncias, prolongando o efeito delas no organismo, em contrapartida, isso sobrecarrega grandemente o sistema hepático, tendo assim uma alta taxa de hepatotoxicidade (COSTA; MELO, 2020). Os alquilados C-17- α são mais comumente utilizados por atletas e os que mais causam efeitos hepatotóxicos, como aumento de enzimas hepáticas, síndrome colestática aguda, icterícia colestática, peliose hepática, adenoma hepático e carcinoma hepatocelular (SEKULA et al., 2020).

O aumento de enzimas hepáticas gerado pelos EAA inclui a aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), lactato desidrogenase (LDH) e gama glutamil transferase (GGT), que apresentam concentrações mais elevadas nos hepatócitos, células do fígado, e a consequência final desses níveis aumentados é dano hepatocelular. É documentado que o exercício intenso por si só gera um aumento de AST e ALT, então para que haja um diagnóstico preciso de dano hepático devido ao uso de EAA é necessário que seja observado também um aumento de GGT (NIEDFELDT, 2018).

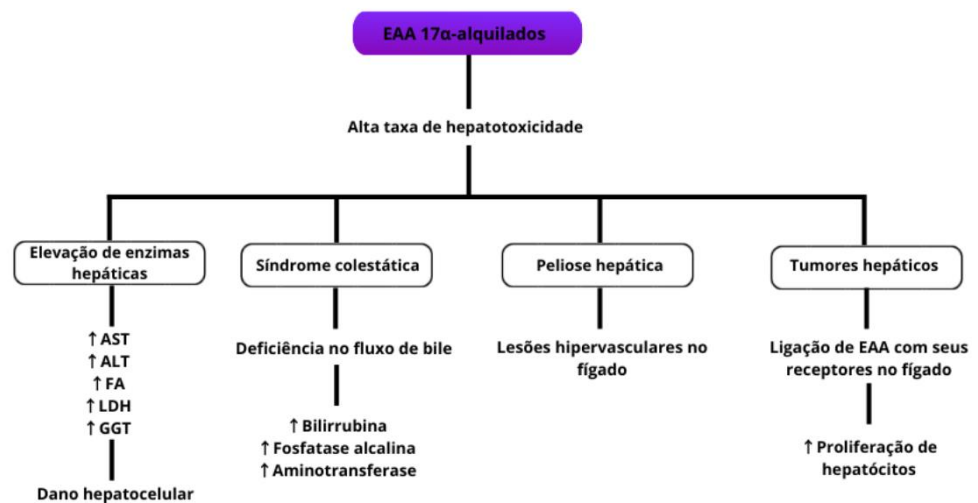
Os 17α -alquilados são responsáveis por desencadear uma colestase intra-hepática devido aos seus efeitos tóxicos diretos, e nesse tipo de lesão é observado uma elevação de bilirrubina, fosfatase alcalina e aminotransferase (NIEDFELDT, 2018). A síndrome colestática ocorre quando há deficiência no fluxo de bile do ducto canalicular para o duodeno, e o mecanismo pelo qual o abuso de EAA gera essa deficiência não é bem estabelecido, mas alguns estudos em modelos animais indicam que pode ser consequência de uma ruptura dos microfilamentos dentro dos hepatócitos, o que reduz a capacidade das células em transportar bile (SOLIMINI et al., 2017).

Outra condição associada ao abuso de EAA é a peliose hepática, condição rara que se apresenta com lesões hipervasculares no fígado, gerando múltiplas cavidades cheias de sangue no parênquima hepático (NIEDFELDT, 2018). A peliose hepática acontece normalmente em pacientes com doenças debilitantes avançadas, mas também estão associadas ao uso prolongado de

EAA, e o mecanismo pelo qual essa condição afeta os usuários ainda não é conhecido (SOLIMINI et al., 2017).

O fígado expressa receptores de estrogênio e androgênio, conseqüentemente, há ligação dessas substâncias com seus receptores e isso gera uma estimulação da proliferação de hepatócitos, abrindo possibilidade para o desenvolvimento de tumores hepáticos, adenoma hepático e carcinoma hepatocelular, condições que são associadas ao uso prolongado dos EAA (SOLIMINI et al., 2017). Essa indução de proliferação celular desencadeada pela ligação dos EAA com seus receptores acontece em outros tecidos do organismo que também expressem os receptores de andrógeno, por meio de mecanismos de ação genômico e não genômico, explicados detalhadamente em 4.2.1.

Figura 7: Esquematização dos principais impactos dos 17 α -alquilados no fígado



Fonte: Autoral

Com relação ao outro grupo principal de derivados sintéticos da testosterona, quando acontece a esterificação do grupo 17- β -hidroxila o composto se torna mais hidrofóbico, e essa modificação estrutural retarda a liberação e posterior biodegradação do composto, prolongando a duração dos seus efeitos. Esse grupo é menos associado a estresse hepático, porém a administração desses compostos, por ser via intramuscular e estar

normalmente em um veículo à base de óleo, pode ser vinculada a dor no local de injeção (WU; KOVAC, 2016).

Também é documentado que os esteroides induzem diversas alterações no metabolismo lipídico, como aumento nas concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição nas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) (VANBERG; ATAR, 2009). As lipoproteínas plasmáticas, das quais se enquadram LDL e HDL, têm função de solubilizar os lipídeos no plasma e regular a entrada e saída destes em células-alvo e tecidos específicos, e essas lipoproteínas se classificam principalmente de acordo com sua densidade (SIQUEIRA; ABDALLA; FERREIRA, 2006).

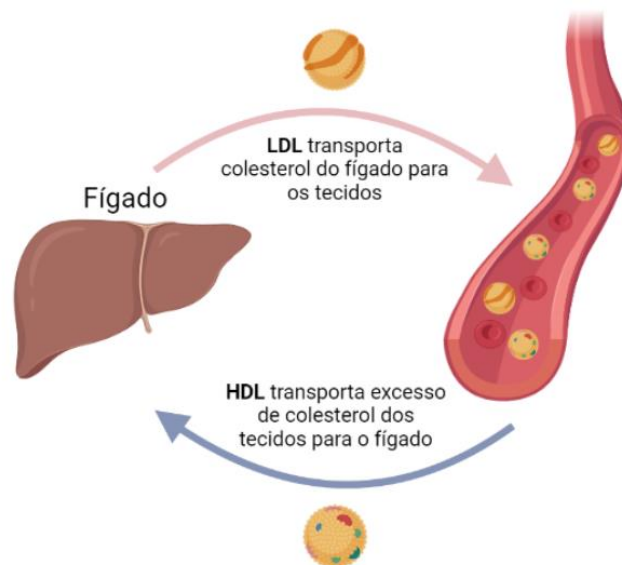
A LDL é a principal transportadora de colesterol sérico (cerca de 70% de colesterol circula no organismo ligado a ela), e tem função de fornecer esse lipídeo proveniente do fígado para tecidos extra-hepáticos, através da sua ligação com receptores de LDL na membrana plasmática, por esse motivo que quando existe um aumento na concentração de LDL existe deposição de gordura nos tecidos, incluindo vasos sanguíneos, resultando em alto risco do indivíduo desenvolver doenças cardiovasculares (SIQUEIRA; ABDALLA; FERREIRA, 2006).

As partículas de LDL circulantes são capazes de penetrar no endotélio de artérias e nessa ocasião se tornam oxidadas, promovendo inflamação e lesões no endotélio arterial e em células musculares lisas circundantes. A elevação constante nos níveis de LDL circulante é diretamente associada ao avanço de estrias gordurosas em estágio inicial até a placas ricas em lipídeos em um estágio avançado. Para sustentar essa informação, foi estudado que camundongos que apresentam deficiência de receptores para LDL, e conseqüentemente são incapazes de eliminar LDL da circulação, possuem níveis de LDL aumentados e como resultado desenvolveram uma aterosclerose grave (doença provocada por acúmulo de colesterol ao longo de artérias), em contrapartida, os camundongos com baixos níveis de LDL circulante não desenvolveram aterosclerose, independentemente de dieta ou outros fatores de risco (WADHERA et al., 2016).

Algumas investigações epidemiológicas já validaram o LDL como um preditor independente de risco de doenças cardiovasculares, além disso, o Estudo de Framingham, que é um estudo multigeracional, iniciado em 1948 e responsável por analisar padrões familiares de doenças cardiovasculares e fatores de riscos, demonstrou que homens e mulheres são >1,5 vezes mais prováveis de desenvolver doença arterial coronariana caso o nível de LDL for superior a 160 mg/dL, comparado com o nível adequado de LDL que é abaixo de 130 mg/dL (WADHERA et al., 2016).

Já a HDL é responsável por remover o colesterol de células periféricas, incluindo em vasos sanguíneos, como as artérias, e assim exerce grande papel na diminuição de lesão aterosclerótica (GRILO, 2012). Os EAA provocam um aumento de LDL e diminuição de HDL, o que contribui em grande parte para o risco de doença arterial coronariana e outros distúrbios decorrentes de dislipidemias (VANBERG; ATAR, 2009).

Figura 8: Transporte de colesterol por LDL e HDL



Fonte: Autoral

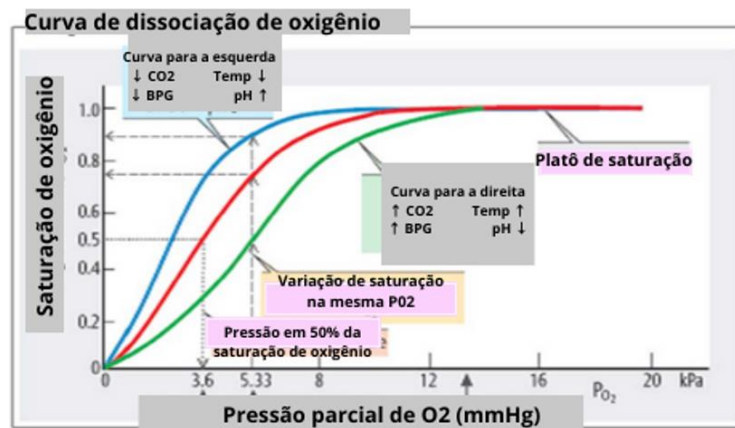
4.2.3 Alterações no sistema circulatório

Uma das funções do sistema circulatório é a oferta de oxigênio para os tecidos e depende de uma série de variantes como concentração de oxigênio

no sangue, saturação e pressão parcial do oxigênio, concentração de hemoglobina e débito cardíaco, e para facilitar a compreensão dos princípios do processo de dissociação de oxigênio foi criada a curva de dissociação da hemoglobina, uma representação gráfica da saturação de oxigênio em função da pressão parcial de oxigênio, que é representada na Figura 9 (COLLINS et al., 2015). Uma das variantes da oferta de oxigênio para os tecidos é o nível de 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG), essa substância é encontrada no interior das hemácias e tem função de regular a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, pois quando a 2,3-BPG se liga à hemoglobina há uma diminuição na afinidade desta com o oxigênio, desse modo fica mais fácil a sua liberação e há um aumento da distribuição de oxigênio nos tecidos (NIESCHLEG; VORONA, 2015).

Existem vários fatores que podem deslocar a curva para direita ou para a esquerda, quando ocorre aumento na tensão de dióxido de carbono, diminuição de pH, aumento na concentração de 2,3-BPG e aumento de temperatura, acontece um desvio da curva de dissociação do oxigênio para a direita, representado pela curva verde na Figura 9, e o contrário desses dados gera um desvio da curva de dissociação do oxigênio para a esquerda e é representado pela curva azul na figura. As condições que desviam a curva para a direita facilitam o fornecimento de oxigênio aos tecidos, uma vez que um aumento de dióxido de carbono gera diminuição de pH, e nesse estado de acidez a atividade de 2,3-BPG é induzida, diminuindo a afinidade da hemácia por oxigênio (KAUFMAN et al., 2018).

Figura 9: Curva de dissociação da hemoglobina em relação ao pH, dióxido de carbono e 2,3-bifosfoglicerato



Fonte: Adaptado de Bitencourt, 2009

Uma das consequências do uso de EAA é o aumento dos níveis de 2,3-BPG nos eritrócitos, sendo assim, provocam um deslocamento da curva de dissociação da hemoglobina para a direita, desencadeando maior oferta de oxigênio para os tecidos. Esse aumento na oferta de oxigênio para os tecidos faz parte dos efeitos desejados pelos usuários de EAA, levando em consideração que é considerado como um recurso ergogênico (tudo aquilo que aprimora o desempenho físico e performance no exercício) a fim de melhorar o desempenho atlético (DÍAZ; DOMÍNGUEZ, 2016).

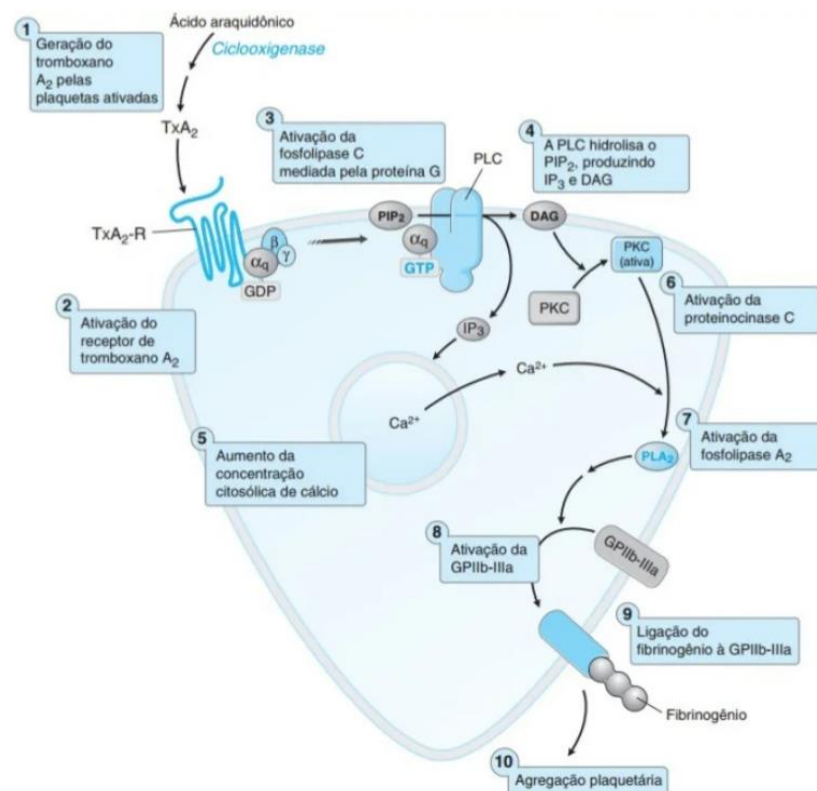
Outro impacto do uso de EAA é na hematopoiese, que produz células sanguíneas que são conduzidas pelo sistema circulatório, e é definida pelo processo em que células tronco hematopoiéticas pluripotentes produzem glóbulos vermelhos, plaquetas e todos os tipos de leucócitos, em diversos processos de diferenciação. O uso de EAA provoca uma estimulação da hematopoiese, sendo assim, desencadeia um aumento na quantidade de hemácias, plaquetas e leucócitos (POLLER; NAHRENDORF; SWIRSKI, 2020). Esse aumento na quantidade de hemácias faz com que o sangue fique mais espesso e viscoso, o que dificulta o fluxo contínuo do sangue e potencializa a indução de eventos trombóticos (MULLEN, 2014).

O aumento da concentração de eritrócitos e hemoglobina faz parte dos efeitos desejados pelos praticantes de doping, uma vez que isso desencadeia

um aumento do transporte de oxigênio para os tecidos. Porém, quando um hematócrito apresenta uma elevação de 52% isso pode indicar propensão à tromboembolismo, trombose intracardíaca e acidente vascular cerebral, este último podendo ser vinculado a trombo ventricular esquerdo, cardiomiopatia ou infarto do miocárdio (NIESCHLEG; VORONA, 2015).

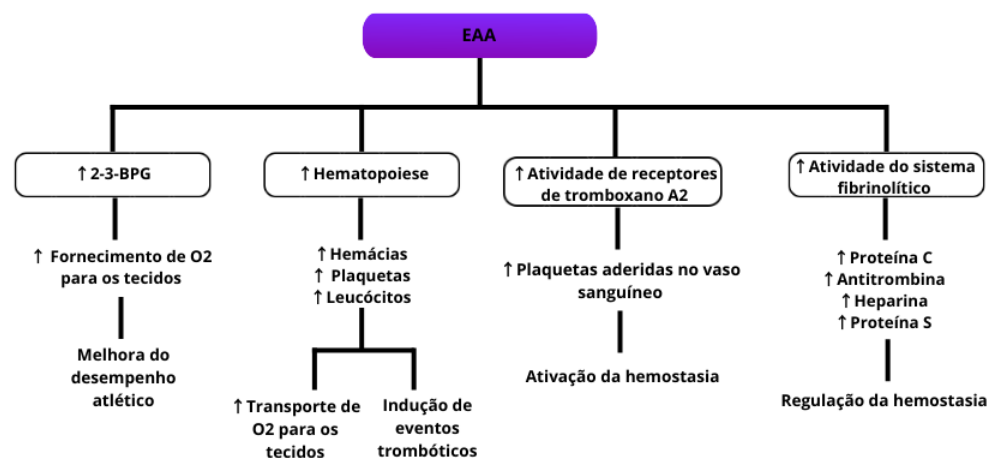
Além desses efeitos, o uso de EAA influencia na formação de tampão plaquetário, uma vez que a testosterona tem capacidade de amplificar a atividade dos receptores de tromboxano A₂ e agregação de trombócitos (NIESCHLEG; VORONA, 2015). O tromboxano A₂ é formado durante o mecanismo do tampão plaquetário e tem função de ativar plaquetas vizinhas por meio de várias sinalizações (Figura 10), com isso as plaquetas recém ativadas se aderem às plaquetas que já estavam ativas quando o mecanismo foi iniciado. Sendo assim, o aumento da atividade de receptores de tromboxano A₂ desencadeia um maior número de plaquetas aderidas no vaso sanguíneo (GUYTON; HALL, 2017).

Figura 10: Esquemática geral da agregação plaquetária pelo tromboxano A₂



Concomitantemente, os EAA interferem na atividade do sistema fibrinolítico, que faz parte da hemostasia e tem função de dissolver um coágulo após o reparo de alguma lesão vascular. A hemostasia envolve tanto mecanismos para interromper um sangramento por meio da formação de coágulos, quanto para remover o coágulo formado após o reparo da lesão, com objetivo de recompor a circulação de sangue no vaso (MARINHO, 2021). O uso de EAA gera um aumento na atividade do sistema fibrinolítico por meio do aumento de concentrações plasmáticas de proteína C, antitrombina, heparina e proteína S, componentes de um sistema anticoagulante plasmático natural. Portanto, é descrito que os EAA potencializam tanto a ativação da hemostasia, por contribuir na formação do tampão plaquetário pelo aumento da atividade dos receptores de tromboxano A2, quanto a regulação da hemostasia, por gerar aumento na concentração de anticoagulantes plasmáticos (CHANG et al., 2018).

Figura 11: Esquematização geral do impacto dos EAA no sistema circulatório



Fonte: Autoral

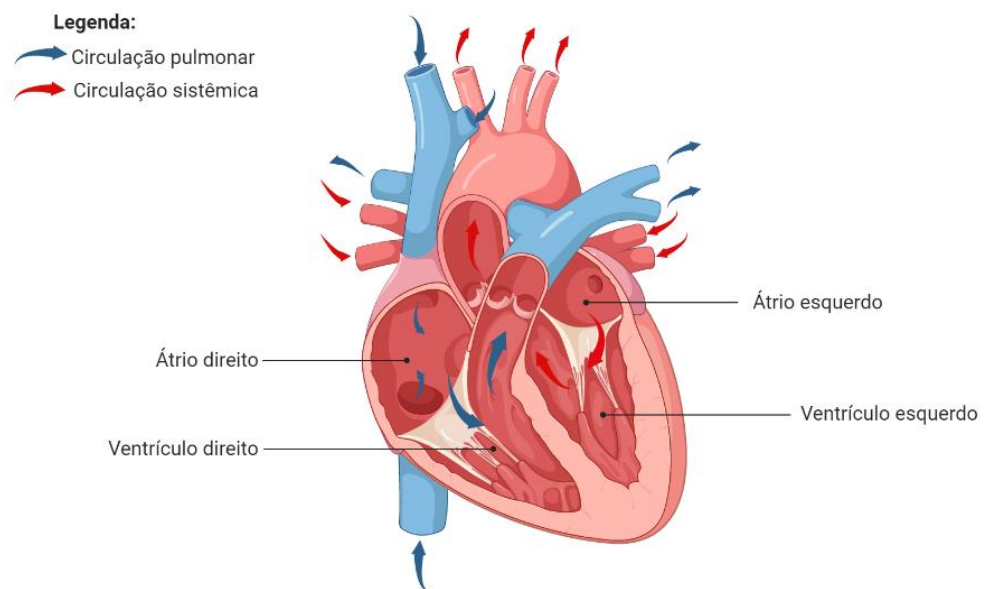
4.2.4 Impactos no coração

O sistema cardiovascular é composto por vasos sanguíneos e coração, e exerce a circulação do sangue, ou seja, é responsável por garantir o transporte de nutrientes e oxigênio para os órgãos e tecidos do corpo e remover gás carbônico e metabólitos dessas regiões (SILVA; FRANÇA; BENETTI, 2019). O coração é um órgão muscular formado de duas bombas, o coração direito, que tem função de bombear o sangue para os pulmões, e o coração

esquerdo, que bombeia o sangue por meio da circulação sistêmica para os órgãos e tecidos do corpo (GUYTON; HALL, 2017).

Cada uma dessas bombas é composta por um átrio e um ventrículo, os átrios agem como uma bomba, recebendo o sangue que vem do corpo e impulsionando para os ventrículos, o átrio direito recebe o sangue vindo de todo o corpo exceto os pulmões, e o átrio esquerdo recebe o sangue oxigenado, vindo dos pulmões. Por outro lado, o ventrículo direito exerce a força de bombeamento para os pulmões (circulação pulmonar), e o ventrículo esquerdo recebe o sangue do átrio esquerdo e bombeia esse sangue oxigenado para todo o corpo (circulação sistêmica) (GUYTON; HALL, 2017).

Figura 12: Circulação pulmonar e circulação sistêmica



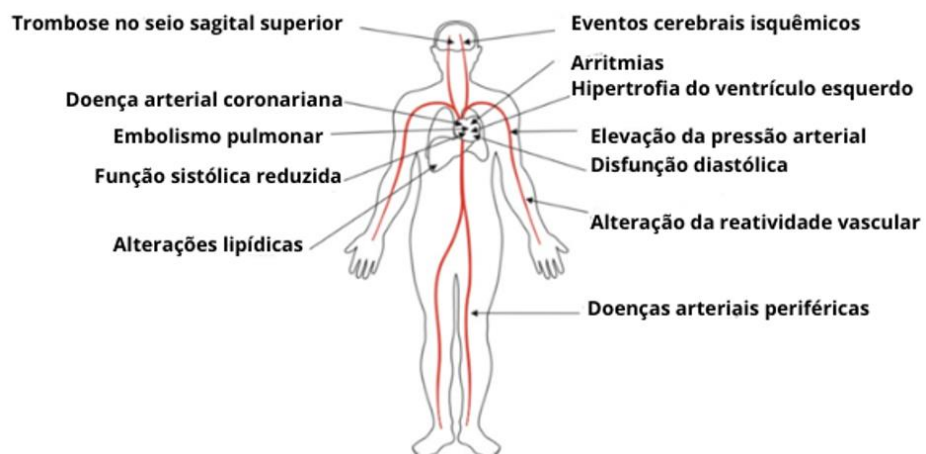
Fonte: Autoral

Os batimentos rítmicos do coração são gerados a partir de mecanismos que provocam a progressão constante de contrações cardíacas, o ritmo cardíaco. Os acontecimentos ocorridos no período entre o começo de um batimento e o começo do próximo é denominado ciclo cardíaco, esse ciclo é composto de um período de relaxamento (diástole), em que o coração enche de sangue, e o período de contração (sístole). Quando o sistema de excitação rítmica está com o funcionamento normal, os átrios se contraem um sexto de segundo antes dos ventrículos se contraírem, para que haja o enchimento dos

ventrículos e posterior bombeamento para os pulmões e circulação periférica. Além disso, o funcionamento normal do sistema possibilita que várias seções dos ventrículos realizem a contração simultaneamente, o que provoca pressão com máxima eficiência nessas câmaras (GUYTON; HALL, 2017).

O mecanismo de funcionamento do sistema cardiovascular pode ser prejudicado pelo exagero no consumo de EAA, que é relacionado com uma diversidade de efeitos colaterais cardiovasculares (Figura 13). Alguns estudos ecocardiográficos demonstram que doses supra-fisiológicas de EAA estão vinculadas com alterações funcionais e morfológicas do coração. Os EAA possuem uma tendência a desencadear hipertrofia miocárdica, aumento no diâmetro das câmaras cardíacas, alterações na função diastólica, desenvolvimento de arritmias e possivelmente um comprometimento da função contrátil do ventrículo esquerdo, além disso, induzem um aumento sutil e transitório da pressão arterial. Essas alterações comprometem a eficiência do ciclo cardíaco, podendo dificultar o enchimento adequado dos átrios e ventrículos, além de gerar um bombeamento inadequado devido a hipertrofia desencadeada, que deixa o coração mais espesso e rígido (VANBERG; ATAR, 2009).

Figura 13: Alterações geradas por EAA no Sistema Cardiovascular



Fonte: Adaptado de Vanberg; Atar, 2009

Com principal objetivo de verificar a diminuição de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), diminuição da velocidade de função diastólica e

aumento de volume de placas ateroscleróticas, foi realizado um estudo pela revista de cardiologia de circulação internacional, *Circulation*, em 2017. O estudo inclui halterofilistas não profissionais de academias nos Estados Unidos, classificados como usuários de EAA ou não usuários de EAA. Para o delineamento do estudo foram levantados dados demográficos, histórico de atividade física, uso de EAA e avaliações cardiovasculares (FEITOSA et al., 2018).

Foram selecionados 140 indivíduos para a realização do estudo, 86 eram usuários de EAA, e 54 eram não usuários. Com relação às características cardiometabólicas, os usuários de EAA apresentaram maior pressão arterial, como é demonstrado na Tabela 3, por meio de média \pm desvio padrão. Além disso, apresentaram maior prevalência de dislipidemia, levando em consideração que 23% dos usuários de EAA apresentaram colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) maior que 160 mg/dL, ao passo que apenas 13% dos não usuários apresentaram esses valores, e isso indica maior prevalência de dislipidemias, pois o valor de LDL considerado normal seria abaixo de 130 mg/dL (BAGGISH et al., 2017).

Tabela 3 – Características cardiometabólicas

Pressão arterial	Usuários de EAA	Não usuários de EAA
Sistólica	118 mmHg \pm 11	115 mmHg \pm 10
Diastólica	76 mmHg \pm 9	72 mmHg \pm 9

Fonte: Baggish et al., 2017

Como parte das alterações de função ventricular foi observado, entre os usuários de EAA, um maior índice de massa do VE, maior espessura do VE e geometria mais concêntrica do VE, além de variações de fração de ejeção do VE e função diastólica (FEITOSA et al., 2018). Ademais, os usuários de EAA apresentaram uma tendência a déficits com relação à fração de ejeção do VE e velocidade de relaxamento precoce do VE, em relação aos não usuários, esses valores estão representados na Tabela 4, por meio de média \pm desvio padrão. Dos usuários de EAA, 71% apresentaram fração de ejeção do VE abaixo do limite normal, que seria 52%, enquanto os não usuários

apresentaram esses valores dentro da normalidade. Com relação a velocidade de relaxamento precoce do VE, 50% dos usuários de EAA obtiveram valores abaixo do limiar normal, que seria 8,5 cm/segundo, ao passo que os não usuários apresentaram apenas valores dentro do normal (BAGGISH et al., 2017).

Tabela 4 – Principais alterações de função ventricular

Função ventricular	Usuários de EAA	Não usuários de EAA
Fração de ejeção do VE (%)	52% ± 11	63% ± 8
Velocidade de relaxamento precoce do VE (cm/s)	9,3 cm/s ± 2,4	11,1 cm/s ± 2

Fonte: Baggish et al., 2017

Com relação a arteriosclerose coronariana, doença provocada pelo acúmulo de colesterol em placas ao longo de artérias, identificou-se que 3,5% dos usuários de EAA tiveram infarto do miocárdio e 1,2% apresentaram insuficiência cardíaca congestiva, ao passo que nenhum indivíduo não usuário de EAA relatou essas ocorrências (FEITOSA et al., 2018).

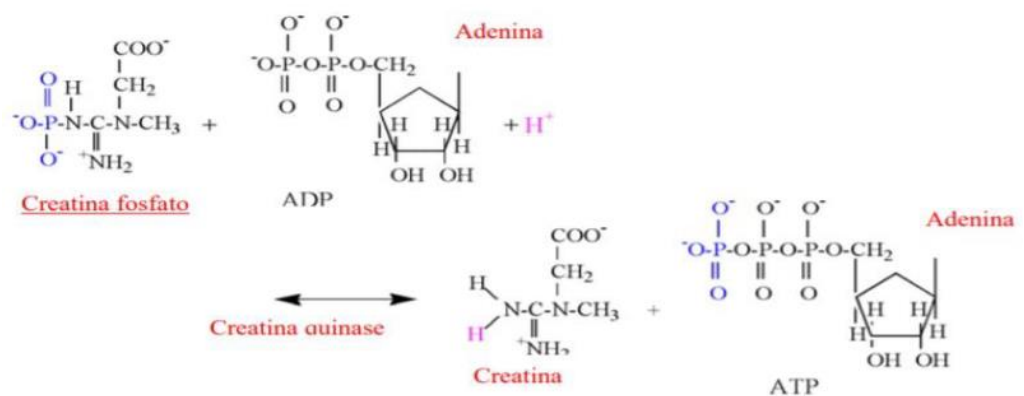
4.2.5 Influência na função renal

Os rins são órgãos pertencentes ao sistema urinário, e desempenham diversas funções, como excreção de produtos indesejáveis do metabolismo e substâncias químicas estranhas, regulação da osmolaridade dos líquidos corporais e da concentração de eletrólitos, regulação da pressão arterial, regulação do equilíbrio ácido-base, regulação da produção de hemácias, secreção, metabolismo e excreção de hormônios, e gliconeogênese. Esses órgãos são os meios primários para eliminação de produtos do organismo que precisam ser eliminados na mesma medida em que são produzidos, como ureia, creatinina, ácido úrico, bilirrubina e metabólitos de hormônios (GUYTON; HALL, 2017).

O uso a longo prazo dos EAA pode causar distúrbios relacionados à função renal, entre eles o aumento de creatinina sérica. A creatinina é um

produto da degradação da creatina e da fosfocreatina no músculo, a creatina é produzida pelo fígado, pâncreas e rins, e é uma amina nitrogenada endógena. Na célula muscular, a creatina que se encontra na sua forma fosforilada (fosfocreatina) atua como uma reserva de energia para a regeneração rápida da adenosina trifosfato (ATP), importante molécula de “moeda” energética, que funciona como fonte de energia para processos celulares, essa regeneração do ATP é ilustrada na Figura 14 (ALVES et al., 2022). Sempre que há utilização de ATP no músculo para promover contração, o sistema da fosfocreatina é ativado e gera a creatinina como produto de degradação dessa reação, que será posteriormente excretada pela urina (GODOY; BARBOSA; ROSSETTI, 2019). Por ser constantemente produzida e excretada pelo organismo, a creatinina é um importante biomarcador da função renal, e o seu aumento na concentração sérica pode indicar prejuízo no mecanismo de filtração dos rins, podendo desencadear uma insuficiência renal (KASHANI; ROSNER; OSTERMANN, 2019).

Figura 14: Ressíntese do ATP por meio da fosfocreatina



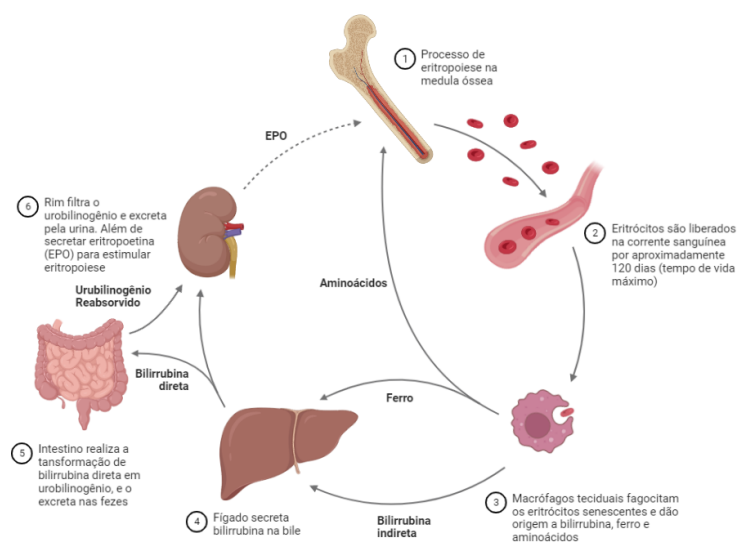
Fonte: Souza; Silva, 2022

O abuso de EAA também contribui para um acúmulo de bilirrubina, produto da degradação de hemoglobina (KAHWAGE et al., 2017). Quando as hemácias atingem seu tempo de vida máximo, ficam frágeis e ocorre rompimento de suas membranas celulares, libera-se hemoglobina, que é fagocitada por macrófagos (importantes células do sistema imune), e posteriormente ocorre liberação do ferro da hemoglobina de volta para o sangue, e a porção porfirina da hemoglobina é convertida em pigmento biliar,

a bilirrubina. A primeira substância formada a partir da porção porfirina é a biliverdina, que é imediatamente reduzida à bilirrubina indireta, conhecida como bilirrubina não conjugada, e esta se liga de forma reversível à albumina plasmática, para ser transportada nessa condição pelo sangue e líquidos intersticiais (GUYTON; HALL, 2017).

Posteriormente, a bilirrubina indireta é absorvida pela membrana plasmática dos hepatócitos e, no citoplasma, ocorre liberação da albumina plasmática. Logo após, aproximadamente 80% serão conjugadas ao ácido glicurônico, formando glicuronídeo de bilirrubina, e 10% se juntarão à outras substâncias. Nessas condições, a bilirrubina fica em sua forma conjugada, também conhecida como bilirrubina direta, sendo excretada dos hepatócitos para os canalículos biliares, seguindo para o intestino, onde é processada por bactérias da microbiota e transformada em urobilinogênio, que pode ser degradado e reabsorvido pela corrente sanguínea, sendo processado e eliminado via renal, ou permanece no intestino onde será oxidado e posteriormente eliminado pelas fezes (GUYTON; HALL, 2017). O abuso de EAA provoca uma alteração na excreção canalicular de bilirrubina conjugada e captação de bile, resultando em altos níveis de bilirrubina conjugada no organismo, que podem gerar uma lesão renal aguda secundária à lesão hepática por excesso de bilirrubina (KAHWAGE et al., 2017).

Figura 15: Produção e excreção de bilirrubina

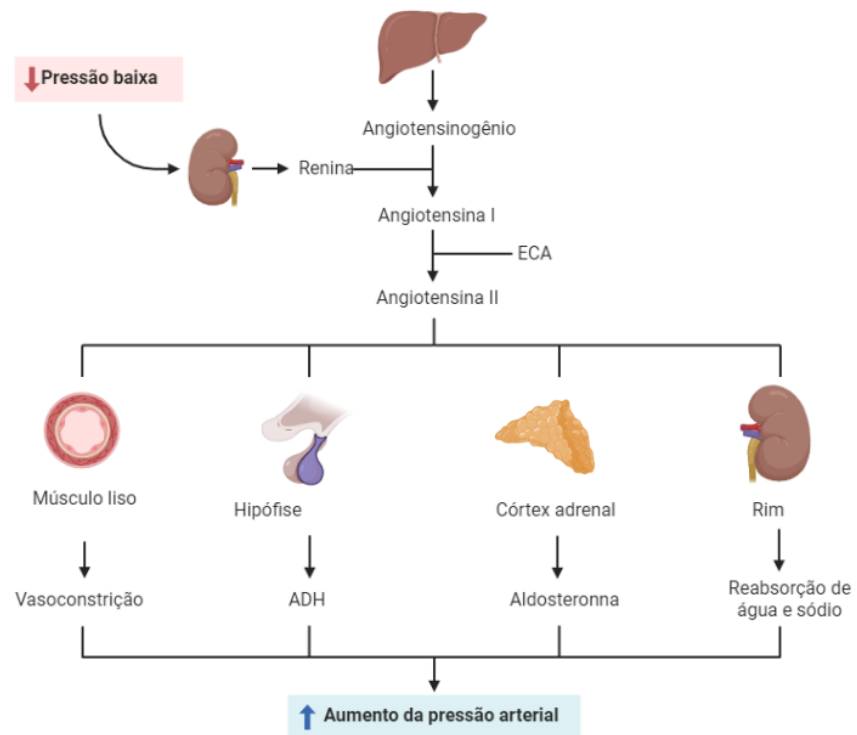


Fonte: Autoral

Outra complicação importante é a nefrose colêmica, normalmente associado a lesão renal aguda (DAVANI-DAVARI; KARIMZADEH; KHALILI, 2019). A nefrose colêmica é consequência da icterícia colestática grave, na qual os níveis aumentados de bilirrubina provocam lesão nas células dos túbulos renais e desencadeiam um quadro de injúria renal aguda, com altos níveis séricos de creatinina e perda de função renal. Esses danos são secundários à vasoconstrição renal, obstrução dos túbulos pelo acúmulo de pigmentos biliares e pela nefrotoxicidade direta gerada pela substância (KAHWAGE et al., 2017).

A regulação da pressão arterial pelos rins é relacionada à dois mecanismos, um através da homeostasia do volume de líquido corporal por meio do equilíbrio entre ingestão e eliminação de líquidos, nesse caso, quando o volume sanguíneo aumenta, mas a capacitância vascular não se altera, a pressão arterial se eleva e isso faz com que os rins excretem o volume excedente. O outro mecanismo é através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a renina é uma enzima liberada pelos rins quando há diminuição brusca da pressão arterial e, quando isso acontece, a renina age enzimaticamente em uma proteína plasmática, o angiotensinogênio, liberando o peptídeo angiotensina I. Logo após a formação desse peptídeo, ocorre a remoção de dois aminoácidos dessa estrutura pela enzima ECA, gerando a angiotensina II (Ang II), que é um potente vasoconstritor e é capaz de provocar a liberação de aldosterona pelas glândulas adrenais, um hormônio que provoca a diminuição da excreção de sal e água pelos rins, o que faz com que haja uma lenta elevação do volume do líquido extracelular, além de provocar a liberação de hormônio antidiurético (ADH), que também é capaz de diminuir a excreção de sódio, aumentando a pressão arterial (GUYTON; HALL, 2017). No rim, a Ang II também gera outros efeitos como indução de crescimento, proliferação e hipertrofia celular, e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), associado à produção de citocinas pró-inflamatórias (LINS, 2020).

Figura 16: Sistema renina-angiotensina-aldosterona



Fonte: Autoral

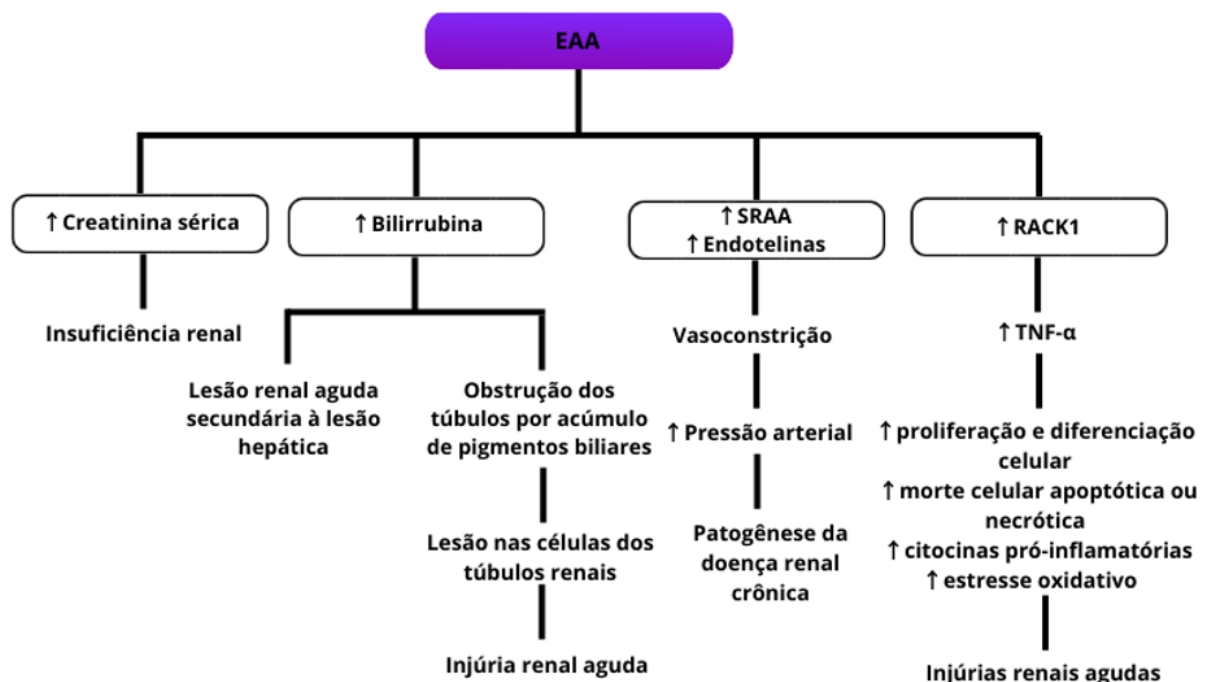
O uso excessivo de EAA pode gerar desequilíbrios em algumas funções renais, podendo causar ou intensificar algumas condições, como a doença renal crônica, por meio de regulação da pressão arterial renal, estresse oxidativo e endotelinas. A testosterona é capaz de aumentar a pressão da artéria renal, por potencializar o SRAA e regular positivamente as endotelinas (KAHWAGE et al., 2017), sendo estes potentes agentes vasoconstritores produzidos por células endoteliais (COSTA, 2018). Portanto, quando os níveis de endotelina são aumentados e o SRAA potencializado, gera-se vasoconstrição e conseqüentemente aumento da pressão arterial, contribuindo para a patogênese de doença renal crônica (KAHWAGE et al., 2017).

Um estudo experimental em ratos machos identificou que os andrógenos potencializam respostas vasculares renais induzidas por Ang II (TRAPP, 2009), parcialmente através da regulação positiva da via de sinalização da Rho cinase, essa via pode aumentar a resistência dos vasos periféricos, gerando a elevação da pressão arterial, além de também estar envolvida na patogênese de doença renal crônica (KAHWAGE et al., 2017). Todos esses mecanismos

envolvidos no desenvolvimento ou atenuação da doença renal crônica possuem em comum o aumento da pressão arterial, isso porque a hipertensão é um dos principais fatores de risco para essa condição (NAGHETTINI, 2012).

A atividade renal também pode ser alterada por um mecanismo em que os EAA, ao se ligarem a receptores de androgênio em células renais, induzem um aumento na expressão de RACK1, receptor de proteína quinase C, envolvido em diversos aspectos, incluindo na resposta do sistema imune (CORSINI; RACCHI, 2017). Quando ocorre aumento na expressão desse receptor, há maior produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que tem como funções modular a proliferação e diferenciação celular, e morte celular apoptótica ou necrótica, por exemplo, além de indução de citocinas pró-inflamatórias e estimulação de estresse oxidativo o que influencia no desenvolvimento de injúrias renais agudas (KAHWAGE et al., 2017).

Figura 17: Esquematização geral do impacto dos EAA nos rins

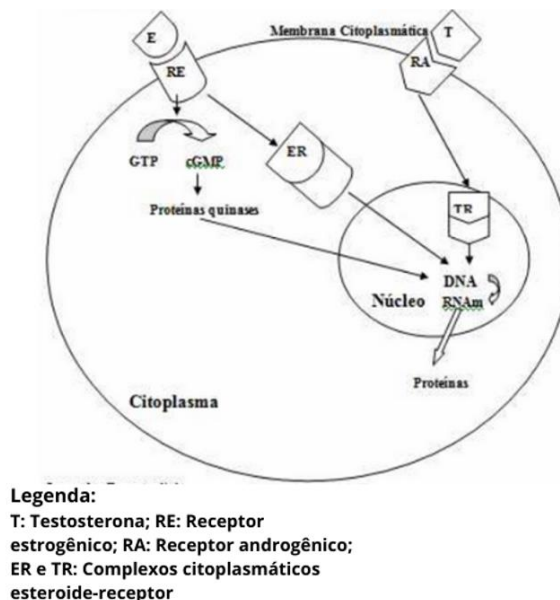


Fonte: Autoral

4.2.6 Alterações psicológicas

O sistema nervoso central (SNC) possui grande quantidade de receptores para andrógenos e estrogênios, o que possibilita a grande interação de EAA nessas regiões (MEDRAS et al., 2018). A utilização de esteroides anabólicos androgênicos pode gerar alterações psicológicas que variam de indivíduo para indivíduo, dependendo da sua susceptibilidade à substância e da dosagem utilizada. Contudo, de forma geral, os EAA são capazes de desencadear psicose e mudanças de humor, variando de manias até depressão (DINIZ; MUNIZ, 2020).

Figura 18: Receptores para andrógenos e estrogênios e seus mecanismos de ação gerais



Fonte: Adaptado de Ferrari, 2011

Os EAA exercem seus efeitos no SNC por duas maneiras, uma diretamente, modulando a atividade de receptores intracelulares, e outra indiretamente, tanto influenciando no sítio de ligação de neurotransmissores nos seus receptores quanto causando a liberação de neuropeptídeos (substâncias químicas produzidas e liberadas por células cerebrais e que possuem função sinalizadora). Esses mecanismos são afetados pela expressão dos receptores do neurotransmissor inibitório, ácido gama-aminobutírico (GABA), e por receptores de serotonina (5-HT), que são, entre outros, expressos em abundância em áreas do cérebro vinculadas à

depressão, estresse, raiva e comportamento sexual. Além disso, algumas áreas do cérebro envolvidas no aparecimento de ansiedade e agressividade devido ao abuso de EAA parecem ter uma alta expressão de receptores de esteroides e de enzimas envolvidas na síntese de esteroides, indicando sua influência no desenvolvimento dessas alterações (BERTOZZI et al., 2017).

As alterações comportamentais encontradas em usuários de EAA foram confirmadas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), que divulgaram que 23% dos atletas que foram usuários de EAA apresentaram transtornos de humor, incluindo transtornos depressivos e bipolares, além disso, essa relação foi significativamente maior nos atletas que utilizaram EAA em doses supra-fisiológicas, em comparação à atletas ingênuos que apresentam uma prevalência de apenas 4% para transtornos de humor, levando isso em consideração, é coerente dizer que a psicopatologia associada ao uso de EAA é dose-dependente (BERTOZZI et al., 2017).

Os EAA desencadeiam transtorno de ansiedade por aumentar a liberação pré-sináptica de GABA da amígdala central para o núcleo leito da estria terminal (estrutura límbica envolvida na expressão de respostas relacionadas à ansiedade). Como o GABA modula a atividade da conexão entre a amígdala central e o núcleo leito da estria terminal por meio de uma via inibitória, o desequilíbrio no nível desse neurotransmissor gera um comportamento ansioso (BERTOZZI et al., 2017). Os EAA também provocam redução de receptores de serotonina (5-HT), neurotransmissor muito associado a alterações de humor, e essa redução é associada aos sintomas de depressão e agressividade demonstrados por usuários de EAA. Além disso, também interferem na sinalização de dopamina (DA), por ativação do sistema de recompensa sinalizado por esse neurotransmissor, gerando abstinência e síndrome de abstinência em seus usuários (SANTOS et al., 2020).

Os casos de mania são normalmente relatados durante o ciclo de uso dos EAA, e os quadros de depressão geralmente ocorrem após a interrupção dos esteroides entre ciclos (DINIZ; MUNIZ, 2020). O comportamento maníaco ou hipomaníaco desenvolvido por usuários de EAA é caracterizado por agressividade, irritabilidade, autoconfiança exagerada, hiperatividade e alguns

sintomas psicóticos. Esses sintomas são relatados por indivíduos que fazem o consumo de dosagens muito elevadas por semana. A interrupção dessas substâncias gera abstinência acompanhada de depressão, que desencadeia sintomas característicos, como perda de interesse, perda de libido, distúrbios do sono e pensamentos suicidas (NIESCHLEG; VORONA, 2015).

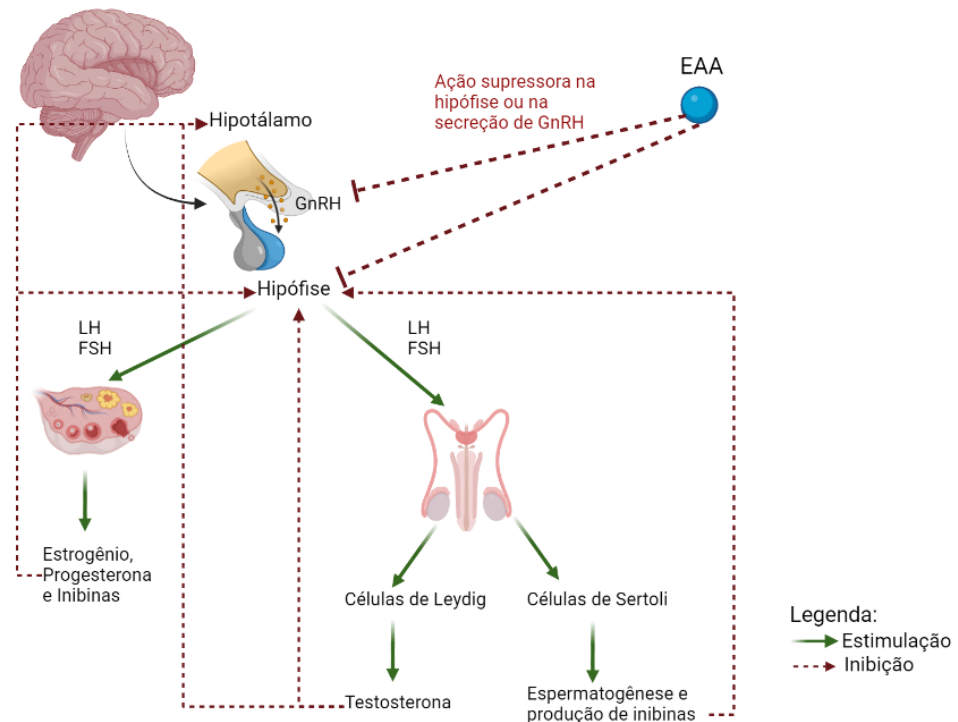
Além dessas alterações também é notável que grande parte dos indivíduos que fazem uso de EAA possuem insatisfação com o corpo, como dismorfia muscular e disforia. Essa insatisfação influencia no aparecimento de outros sintomas psiquiátricos graves como ansiedade, depressão, comportamento obsessivo-compulsivo e sensibilidade interpessoal (NIESCHLEG; VORONA, 2015).

4.2.7 Desregulação do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal

O eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (HHG) se caracteriza pela liberação de hormônios do hipotálamo para a hipófise, estimulando-a e gerando a liberação de hormônios que irão agir e estimular as gônadas (ovários e testículos) a produzirem os esteroides sexuais, que dão origem as características sexuais (GUYTON; HALL, 2017).

No sistema reprodutor, os EAA geram depressão dose-dependente da liberação de gonadotrofinas (hormônios secretados pela hipófise), por meio da ação direta na hipófise ou pela inibição da secreção do Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) no hipotálamo (CISNEIROS et al., 2021). Ambos os mecanismos provocam uma alteração na regulação normal do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, gerando uma supressão do hormônio luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), responsáveis pelo desenvolvimento e função das gônadas (JÚNIOR, 2015).

Figura 19: Funcionamento normal do eixo HHG e onde os EAA atuam



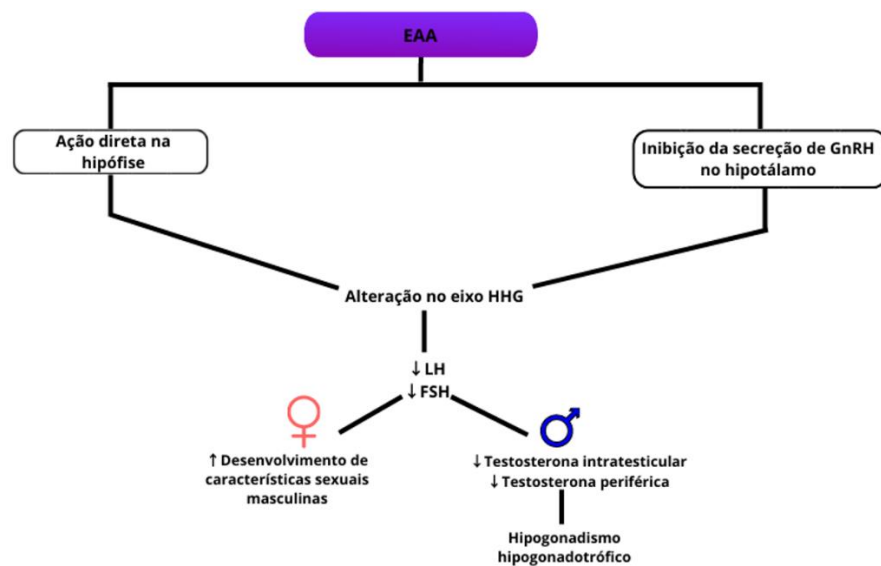
Fonte: Autoral

Nos homens, a diminuição de GnRH e consequente diminuição da liberação das gonadotrofinas, leva à redução dos níveis de testosterona intratesticular e periférica, o que desencadeia hipogonadismo hipogonadotrófico induzido por EAA, que é uma doença gerada pela perturbação do eixo por desregulação da liberação ou ação do GnRH, provocando infertilidade (ROSA, 2018). Essa doença é manifestada por oligospermia (baixa contagem de espermatozoides), atrofia testicular, azoospermia (ausência de espermatozoides), falta de libido, disfunção erétil e até ginecomastia (desenvolvimento anormal das mamas em homens). Na próstata pode levar a hiperplasia (aumento do número de células), hipertrofia e, em alguns casos câncer (CHRISTOU et al., 2017).

Por serem derivados sintéticos da testosterona e por alterarem a regulação normal do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, os EAA estimulam o desenvolvimento de características sexuais masculinas nas mulheres, ou seja, gera sintomas de masculinização (ROSSI; RICARDI, 2022), sendo eles: irregularidades menstruais, como oligomenorreia (intervalo de mais de 45 dias entre dois ciclo menstruais) e amenorreia secundária (ausência de

menstruação por pelo menos 3 ciclos em mulheres com ciclos regulados e por pelo menos 6 meses em mulheres com ciclos irregulares), dismenorreia (dor pélvica antes ou durante a menstruação), anovulação, hipertrofia do clitóris, modificação da voz, alterações de libido e atrofia uterina (CHRISTOU et al., 2017).

Figura 20: Esquemática do impacto de EAA no sistema reprodutivo de homens e mulheres



Fonte: Autoral

4.2.8 Métodos analíticos

A WADA promove a realização de testes para detecção de doping antes e durante as competições, quando são realizados durante as competições, devem ser feitos logo após o evento e inclui todos os métodos e substâncias proibidos durante o período olímpico. Para que uma amostra seja considerada positiva para doping por EAA, é necessário calcular a relação testosterona/epitestosterona (T/E). Levando em consideração que a epitestosterona é um produto secundário da biossíntese da testosterona, quando o atleta utiliza EAA não é identificada mudança na produção de epitestosterona, porém o valor de testosterona se apresenta aumentado, mostrando um aumento na relação T/E. Para ser considerado como doping pela WADA, é preciso que a razão de T/E esteja igual a quatro, podendo exceder para seis em casos justificáveis (LINHARES, 2020).

Para maior especificidade, a WADA estabelece um “passaporte biológico” do atleta, e para isso utiliza-se a urina de cada atleta antes de competição, e é feita uma dosagem de testosterona, diidrotestosterona, epitestosterona e seus precursores, que serão utilizados como valores de base. Essas dosagens são realizadas constantemente para a identificação de qualquer desvio dos valores de base, assim a identificação de variações nesses valores é facilitada e a comprovação de doping se torna mais precisa (ANAWALT, 2017).

As matrizes biológicas mais utilizadas para análises toxicológicas são urina e sangue, porém, para as análises de doping, a matriz de escolha é a urina, uma vez que apresenta uma coleta menos invasiva, com maior disponibilidade de volume, larga janela de detecção e por ter concentrações maiores de EAA e seus produtos de biotransformação. A desvantagem dessa matriz é a sua facilidade de adulteração, com objetivo de mascarar a presença de drogas de abuso (LINHARES, 2020).

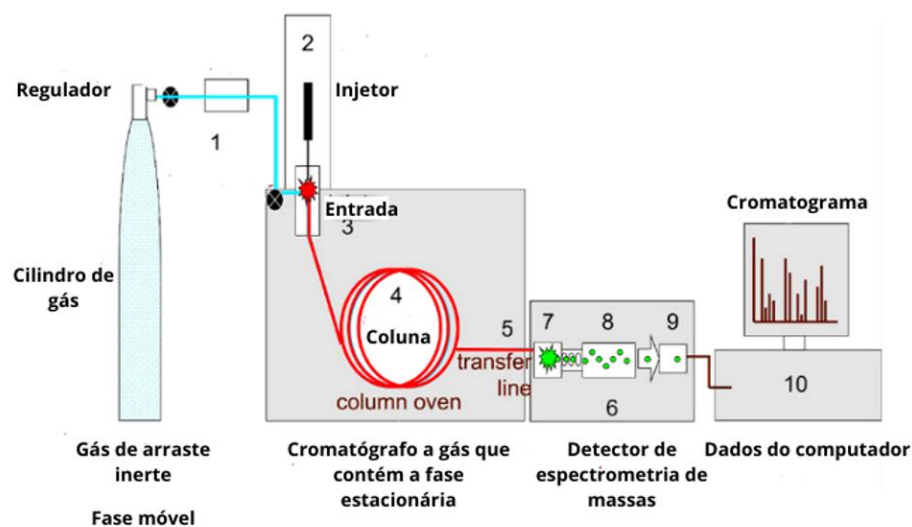
Na urina, os EAA são detectados a partir dos seus produtos de biotransformação, esse processo é caracterizado por duas fases, durante a fase I do processo de biotransformação ocorrem reações de oxidação, redução ou hidrólise que convertem o fármaco original em um metabólito mais polar, e durante a fase II ocorrem reações de conjugação com alguma substância endógena, formando produtos que serão excretados pelos rins. Os EAA são detectados por meio dos produtos de biotransformação de fase I e II, mas a maioria dos EAA são metabolizados e excretados como produtos de biotransformação de fase II. Nas reações de fase I, os EAA são convertidos em compostos mais polares por reações catalisadas enzimaticamente, pois assim a droga é inativada e eliminada mais facilmente. Já as reações de fase II são caracterizadas pela conjugação com ácido glicurônico ou sulfato, o que aumenta a solubilidade e excreção pelo rim, assim, poucos EAA são excretados inalterados na urina (LINHARES, 2020).

O padrão ouro para a detecção e quantificação de EAA em amostras biológicas é a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS). Esse método é utilizado para confirmação do uso de agentes

anabólicos por atletas desde 1996, nas Olimpíadas de Atlanta (CAMPOS, 2004).

A cromatografia a gás (GC) se baseia na distribuição de uma amostra vaporizada entre uma fase estacionária, que pode ser sólida ou líquida, e uma fase móvel gasosa. A amostra precisa ser vaporizada devido a integração da cromatografia com a espectrometria de massas, pois este método consegue medir apenas íons em fase gasosa. A fase estacionária fica dentro de uma coluna, na qual as substâncias serão inseridas por um sistema de injeção, carregadas pela fase móvel. Ao longo do processo, a separação acontece por interação, ou seja, os compostos que interagem melhor com a fase estacionária ficarão mais retidos dentro da coluna, e as substâncias que interagem menos com a fase estacionária vão passar pela coluna, desse modo os analitos terão velocidade de migração diferentes, separando os compostos da amostra. No final da coluna, um detector gera um sinal quando os compostos passam, e assim origina um gráfico chamado cromatograma, que relaciona o tempo de migração, em um eixo x, e a intensidade da resposta, em um eixo y (PRESUTTI, 2017). No caso do GC-MS o detector é a espectrometria de massas (MS), uma técnica analítica que utiliza a proporção de massa em relação à carga para identificar compostos de uma amostra (MATTHIESEN; BUNKENBORG, 2013).

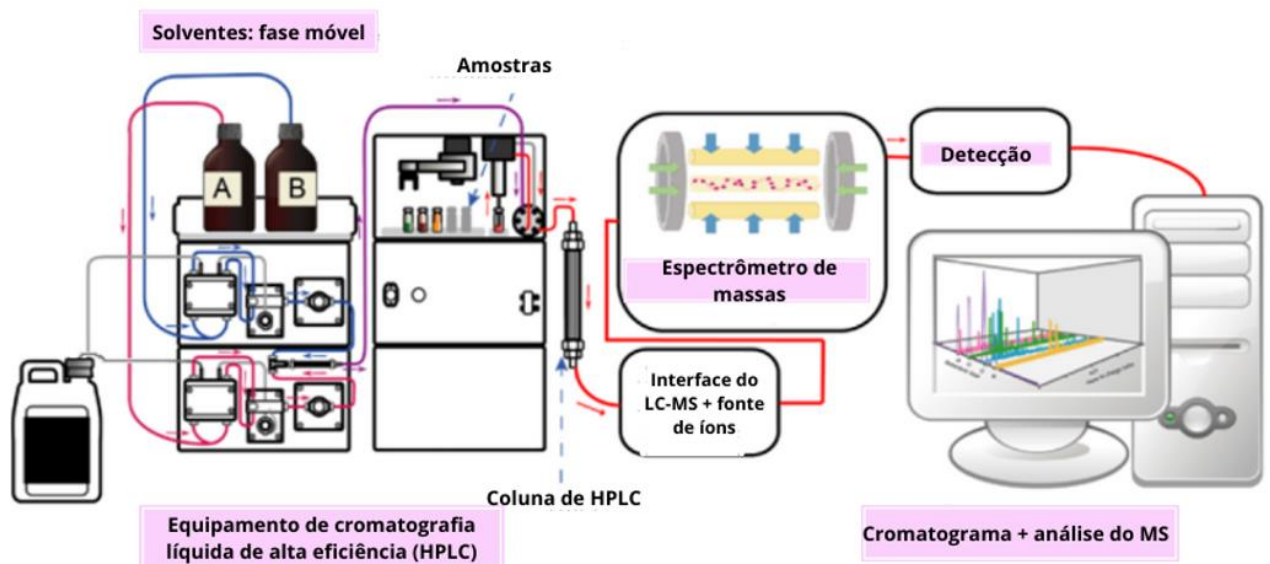
Figura 21: Sistema de funcionamento do GC-MS



Fonte: Adaptado de Turner, 2022

E o outro método mais utilizado para a detecção de EAA é a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS). Esse método possui a mesma dinâmica do GC-MS, com a diferença que no LC-MS é utilizado um solvente como fase móvel, e no GC-MS é utilizado gás. Outra característica desse método é que a fase móvel que transporta os analitos não pode passar diretamente para o espectrômetro de massa, pois este só pode detectar e medir partículas ionizadas. Por conta disso, é preciso que os sistemas LC e MS sejam acoplados por uma interface ou uma fonte de íons, assim, à medida que o eluente da coluna flui, o solvente é ionizado ou evaporado através de aplicação de voltagem e calor, e então os analitos carregados são introduzidos na interface. Como os íons dos analitos são gerados na interface por pressão atmosférica esse processo é chamado de ionização à pressão atmosférica (API), sendo a ionização por *electrospray* (ESI) e a ionização química à pressão atmosférica (APCI), as fontes mais utilizadas. (LINHARES, 2020).

Figura 22: Sistema de funcionamento do LC-MS



Fonte: Adaptado de Bustillos, 2020

5. Conclusão

Ao longo do trabalho foram expostos os efeitos desencadeados pelo uso abusivo de EAA em vários sistemas do organismo, incluindo efeitos que fazem parte do objetivo de uso dessas substâncias, e efeitos adversos que muitos dos

usuários ao menos sabem da existência. Apesar de realmente proporcionar melhora no rendimento muscular e benefícios estéticos, essa classe de substâncias gera uma série de efeitos adversos, muitas vezes irreversíveis, que realçam o quão prejudicial e arriscado é utilizar esses compostos para obtenção de vantagens.

Tabela 5 – Principais efeitos dos EAA no organismo

Alvos	Principais efeitos desencadeados
Hematopoiese	↑ hematopoiese, ↑ oferta de oxigênio para os tecidos, ↑ eventos trombóticos
Músculo Esquelético	↑ síntese de proteínas, ↑ hipertrofia muscular, ↓ catabolismo muscular
Sistema Cardiovascular	↑ hipertrofia miocárdica, ↑ diâmetro das câmaras cardíacas, ↑ alterações diastólicas, ↑ arritmias, ↑ PA
Fígado	↑ LDL, ↓ HDL
Rim	↑ citocinas pró-inflamatórias, ↑ bilirrubina conjugada sérica, ↑ estresse oxidativo, ↑ risco de doença renal crônica
Psique e comportamento	Alterações no sistema GABAérgico, ↓ receptores de 5-HT, ativação do sistema de recompensa por DA
Sistema Reprodutor	↓ LH, ↓ FSH

Fonte: Autoral

A maioria dos usuários estão tão obcecados com algum objetivo, que pode ser ganhar um campeonato ou atingir um padrão ideal de corpo, que deixam de se informar sobre as consequências daquilo que fazem uso. Essas pessoas que administram esses compostos, por falta de informações ou até mesmo por irresponsabilidade com a própria saúde, acumulam danos que podem se manifestar com mais intensidade futuramente e gerar grandes impactos na qualidade de vida.

É imprescindível a explicação, de forma didática e completa, sobre como os EAA geram os efeitos que são ditos, para que as pessoas realmente entendam o prejuízo que estão enfrentando e os mecanismo que geram esses danos. Independente de qual for o objetivo ou meta pessoal de cada um, a administração dessas, e outras classes de substâncias utilizadas para doping, não compensam o desgaste gerado no organismo. A obtenção de um “corpo

ideal”, troféu, medalha ou até mesmo a aprovação de alguém, trarão satisfação e euforia no presente, porém um grande impacto em um futuro próximo.

Referências

ALMEIDA, Fábio. Esteróides anabolizantes: história, mecanismos de funcionamento e efeitos colaterais. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**. Disponível em: < <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/revistafisiologia/article/view/3546/5526> >. Acesso em: 2 out. 2022

ALSHAREEF, Sanad; GOKARAKONDA, Srinivasa; MARWAHA, Raman. Anabolic Steroid Use Disorder. **National Library of Medicine**. Estados Unidos, 2022. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538174/#:~:text=Approximately%203%20to%204%20million,which%20is%20a%20behavioral%20syndrome> >. Acesso em: 27 mai. 2023

ALVES, Alana; SAMPAIO, Gabriela; PINHO, Vanessa; BORGES, Vitória; OLIVEIRA, Cristiane. Efeitos do uso ergogênico da creatina: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. Salvador, 2022. Disponível em: < <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/7563/2965> >. Acesso em 30 nov. 2022

ANAWALT, Bradley. Detection of anabolic androgenic steroid use by elite athletes and by members of the general public. **Molecular and Cellular Endocrinology**. Estados Unidos, 2017. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303720717305129> >. Acesso em: 12 out. 2022

BAGGISH, Aaron; WEINER, Rory; KANAYAMA, Gen; HUDSON, James; LU, Michael; HOFFMANN, Udo; POPE, Harrison. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. **Circulation**. Estados Unidos, 2017. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533317/> >. Acesso em: 4 out. 2022

BARBOSA, Bruno; CANTILINO, Amaury; JOHANN, Rejane; PIETRO, Giuliano. Neuroesteroides e esquizofrenia: A função do estrogênio e da

progesterona na modulação e proteção do cérebro. **Revista debates em psiquiatria**. Brasil, 2019. Disponível em: < <https://revistardp.org.br/revista/article/view/64#:~:text=O%20objetivo%20deste%20artigo%20%C3%A9,na%20modula%C3%A7%C3%A3o%20e%20prote%C3%A7%C3%A3o%20do> >. Acesso em: 9 out. 2022

BARON, David *et al.* Doping in Sport. **Clinical Sports Psychiatry**, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118404904.ch3>>. Acesso em: 8 set. 2021

BERTOZZI, Giuseppe; SESSA, Francesco; ALBANO, Giuseppe; SANI, Gabriele; MAGLIETTA, Francesca; ROSHAN, Mohsin; VOLTI, Giovanni; BERNARDINI, Renato; AVOLA, Roberto; POMARA, Cristoforo; SALERNO, Monica. The Role of Anabolic Androgenic Steroids in Disruption of the Physiological Function in Discrete Areas of the Central Nervous System. **Molecular Neurobiology**. Itália, 2017. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-017-0774-1> >. Acesso em: 16 abr. 2023

BIRZNIECE, Vita. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. **Internal Medicine Journal**, 2014. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.12629> >. Acesso em: 8 set. 2021

BRANDSTETTER, Luciana Ramos Gaston. Perfil de ativação das MAP quinases ERK 1/2 no intestino delgado de equinos submetidos à isquemia e reperfusão, 2006. Dissertação (Mestrado em Veterinária). Universidade Federal de Goiás.

BUSTILLOS, Oscar. A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em Tandem HPLC-MS/MS. *Revista Analytica*, 2020. Disponível em: < <https://revistaanalytica.com.br/a-cromatografia-liquida-acoplada-a-espectrometria-de-massas-em-tandem-hplc-ms-ms/> >. Acesso em: 13 out. 2022

CAMPOS, Daniel Rossi. Detecção de esteróides androgênicos anabólicos por GC/MS em urina de esportistas e alterações séricas bioquímicas e hormonais, 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Toxicologia e Análises Toxicológicas). Universidade de São Paulo.

CATLIN, Don *et al.* Medicine and science in the fight against doping in sport. **Journal of Internal Medicine**, 2008. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2008.01993.x> >. Acesso em: 9 out. 2021

CHANG, Simon; MUNSTER, Anna-Marie; GRAM, Jorgen; SIDELMANN, Johannes. Anabolic Androgenic Steroid Abuse: The Effects on Thrombosis Risk, Coagulation, and Fibrinolysis. **National Library of Medicine**. Nova York, 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267392/> >. Acesso em: 5 nov. 2022

CHRISTOU, Maria; CHRISTOU, Panagiota; MARKOZANNES, Georgios; TSATSOULIS, Agathocles; MASTORAKOS, George; TIGAS. Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med.** Suíça, 2017. Disponível em: < <https://scihub.se/https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-017-0709-z> >. Acesso em: 29 ago. 2022

CISNEIROS, Mirelly; SILVA, Cassandra; SANDES, Maylla; FREIRE, Rebeca; GONÇALVES, Hélder; XAVIER, Bruno; XAVIER, Lara; OLIVEIRA, Victória. O uso de anabolizantes e suas consequências: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**. Sergipe, 2021. Disponível em: < https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/download/41411/pdf?_cf_chl_tk=PE8tr5NngW49C14HCWtILZyTboby5dlZYh.MJPhzPp8-1665660861-0-gaNycGzNCT0 >. Acesso em: 10 out. 2022

COLLINS, Julie-Ann; RUDENSKI, Aram; GIBSON, John; HOWARD, Luke; O'DRISCOLL, Ronan. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin–oxygen dissociation curve. **Breathe**. Reino Unido,

2015. Disponível em: < <https://breathe.ersjournals.com/content/11/3/194.short> >. Acesso em: 5 nov. 2022

CORSINI, Emanuela; RACCHI, Marco. Doping agents: Molecular understanding of the immunomodulatory effects of anabolic steroids. **The Turkish Journal Of Occupational / Environmental Medicine and Safety**. Itália, 2017. Disponível em: < <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/293125> >. Acesso em: 10 dez. 2022

COSTA, Bruna Cláudia Marques. Potencial terapêutico dos antagonistas da endotelina, 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa.

COSTA, Rian; MELO, Amanda. Disfunções anatomo-fisiológicas provenientes do uso indiscriminado de derivados sintéticos da testosterona (EAAs). **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, 2016. Disponível em: < <https://www.brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/20930/16704> >. Acesso em: 4 out. 2022

DAVANI-DAVARI, Dorna; KARIMZADEH, Iman; KHALILI, Hossein. The potential effects of anabolicandrogenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. **BMC Nephrology**, 2019. Disponível em: < <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12882-019-1384-0.pdf> >. Acesso em: 6 out. 2022

DÍAZ, P.; DOMÍNGUEZ, R. Efectos de la suplementación con testosterona sobre el rendimiento en resistência. **Medicina del Deporte**. Madrid, 2016. Disponível em: < <https://core.ac.uk/download/pdf/82794806.pdf> >. Acesso em: 15 abr. 2023

DINIZ, Gabriela; MUNIZ, Bruno. Uso de esteroides anabolizantes e os efeitos psicológicos. **Revista Científica de ciências aplicadas da FAIT**. Itapeva, 2020. Disponível em: < http://www.fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/e8WF2iqIY OE9kol_2020-9-1-19-55-21.pdf >. Acesso em: 29 ago. 2022

DUTRA, Brígida Souza Cortês. Esteróides Anabolizantes: Uma abordagem teórica, 2012. Dissertação (Graduação em Farmácia). Faculdade de Educação e Meio Ambiente.

FERRARI, Carlos. Abuso de hormônios esteroides anabólicos: O que não contaram para você. **Revista de Saúde e Biologia**. Mato Grosso, 2011. Disponível em: < <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/890> >. Acesso em: 8 out. 2022

FEITOSA, Gilson; FREITAS, Luiz; SILVA, Jorge; REIS, Mittermayer. Avaliação Crítica dos Malefícios Cardiovasculares Resultantes do Uso Indiscriminado de Esteroides Androgênicos Anabolizantes. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**. Bahia, 2018. Disponível em: < <https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/view/113/96> >. Acesso em: 20 set. 2022

GODOY, Lucas; BARBOSA, Rodrigo; Rossetti, Carla. Artigo de Revisão: Suplementação com creatina e sua correlação com a função renal. **Revista Saúde em foco**. São Paulo, 2019. Disponível em: < https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/05/048_creatina.pdf >. Acesso em: 30 nov. 2022

GRILO, Maria João Costa. Terapêutica farmacológica das dislipidémias: questões actuais e consequências a longo prazo, 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa.

GUYTON, Arthur; HALL, John. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13 ed. Mississippi: Elsevier, 2017. 1145 p.

HEUBERGER, Jules. Review of WADA Prohibited Substances: Limited Evidence for Performance-Enhancing Effects. **Sports Medicine**, 2018. Disponível em: < <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40279-018-1014-1.pdf> >. Acesso em: 9 out. 2021

HOULIHAN, Barrie; HANSTAD, Dag; LOLAND, Sigmund; WADDINGTON, Ivan. The World Anti-Doping Agency at 20: progress and challenges. **International Journal of Sport Policy and Politics**, UK, v.11, n. 2, 193-201, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1080/19406940.2019.1617765> >. Acesso em: 15 abr. 2022

IDE, Bernardo; LAZARIM, Fernanda; MACEDO, Denise. Hipertrofia muscular esquelética humana induzida pelo exercício físico. **Revista Ciências em Saúde**. Campinas, 2011. Disponível em: < https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/46318920/Hipertrofia_Muscular_Esquele_tica-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1664919445&Signature=cpy1~vu0hNmGpgwtfa4mJ3MRYryx55pgA8bQBKKubGp482bmbE5p1fR6r2mLLOnWYR7S0Sv4~8LaAht1e85K3iJmBykvKt6fqD8pleldxB4k~DP5JZECM6UXbpGrxGeT0WZ2MIPsz6fMyv9T0nuRNJhA8CEodYWeH3OFsTpQsu2zhrDk3ToyhDfOXvCrb2-rzYLiP~88EkPx3ugqi8DmLa1hvfNHXrC9NxO4gvlkqablTbBpp8n6dvo5PsvtfkZ8hLreVym4pMcj3CNZ-tc579tesnGO8SuNenTFujRqc47EvufPNoo2x5KWJ7gTcKMGv4s~WLVPZL30I9AjXBw_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA >. Acesso em: 3 out. 2022

JÚNIOR, Roosevelt Fontanela. ESTERÓIDES ANABOLIZANTES: REVISÃO DE LITERATURA, 2015. Dissertação (Graduação em Educação Física). Universidade do Sul de Santa Catarina.

KAHWAGE, Amanda; PESSOA, Juliana; PEREIRA, João; TUPIASSÚ, Ana; EINECK, Yandra; CAVALCANTE, Sávio; RESENDE, Fabricio. Hepatite tóxica complicada com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia decorrente do uso excessivo de esteroides anabolizantes. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. Pará, 2017. Disponível em: < <http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/293> >. Acesso em: 7 out. 2022

KASHANI, Kianoush; ROSNER, Mitchell; OSTERMANN, Marlies. Creatinine: From physiology to clinical application. *European Journal of Internal*

Medicine. Londres, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025> >. Acesso em: 10 dez. 2022

KAUFMAN, Daniel; KANDLE, Patricia; MURRAY, Ian; DHAMOON, Amit. Fisiologia, Curva de Dissociação de Oxiemoglobina. **Europe PMC**, 2018. Disponível em: < https://europepmc.org/article/NBK/nbk499818#_NBK499818_ai >. Acesso em: 3 out. 2022

LINHARES, A. L. F. A. Detecção de esteroides anabólicos androgênicos e seus produtos de biotransformação em dried urine spots por ionização por paper spray acoplada à espectrometria de massas (PS-MS). 2020. 142f. Dissertação (Mestrado em Farmácia – Fisiopatologia e Toxicologia). Universidade de São Paulo.

LINS, Bruna Bezerra. O papel da angiotensina II na doença renal crônica: Contribuição das enzimas NADPH oxidases e do estresse de retículo endoplasmático. 2020. Dissertação (Doutorado em Ciências – Fisiologia Humana). Universidade de São Paulo.

LIU, Jian-Di; WU, Yan-Qing. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. **Chinese Medical Journal**. China, 2019. Disponível em: < <https://mednexus.org/doi/full/10.1097/CM9.0000000000000407> >. Acesso em: 27 fev. 2023

MARINHO, David. Hiperfibrinólise perioperatória – fisiologia e fisiopatologia. **Brazilian Journal of Anesthesiology**. Brasil, 2021. Disponível em: < <https://app.periodikos.com.br/article/10.1016/j.bjane.2020.12.007/pdf/rba-71-1-65-trans1.pdf> >. Acesso em: 15 abr. 2023

MATTHIESEN, Rune; BUNKENBORG, Jakob. Introduction to Mass Spectrometry-Based Proteomics, 2013. **Methods in Molecular Biology**. Disponível em: < https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-392-3_1 >. Acesso em: 13 out. 2022

MCCULLOUGH, Deaglan; WEBB, Richard; ENRIGHT, Kevin; LANE, Katie; MCVEIGH, Jim; STEWART, Claire; DAVIES, Ian. How the love of muscle can break a heart: Impact of anabolic androgenic steroids on skeletal muscle hypertrophy, metabolic and cardiovascular health. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. UK, 2020. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-020-09616-y> >. Acesso em: 28 ago. 2022

MEDRAS, Marek; BRONA, Anna; JÓZKOW, Pawel. The Central Effects of Androgenic-anabolic Steroid Use. American Society of Addiction Medicine. Polônia, 2018. Disponível em: < https://journals.lww.com/journaladdictionmedicine/Abstract/2018/06000/The_Central_Effects_of_Androgenic_anabolic_Steroid.3.aspx >. Acesso em: 9 out. 2022

MÜLLER, Rudhard. History of Doping and Doping Control. **Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis**, 2009. Disponível em: < https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-79088-4_1 >. Acesso em: 13 dez. 2021

NAGHETTINI, Alessandra; SALGADO, Cláudia; FREITAS, Jonathan; SALGADO, Luciana. Identificando fatores de risco para desenvolvimento de Doença Renal Crônica entre escolares. **Brazilian Journal of Nephrology**. Brasil, 2012. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jbn/a/wfjw4d683TbLLvsHftbFXgD/abstract/?lang=pt> >. Acesso em: 8 out. 2022

NIEDFELDT, Mark. Anabolic Steroid effect on the liver. **Current Sports Medicine Reports**. Mequon, 2018. Disponível em: < https://journals.lww.com/acsm-csmr/Fulltext/2018/03000/Anabolic_Steroid_Effect_on_the_Liver.8.aspx >. Acesso em: 12 nov. 2022

NIESCHLEG, Eberhard; VORONA, Elena. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. Nova York, 2015.

Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373946/> >. Acesso em: 27 ago. 2022

PIBIRI, Fabio; NELSON, Marianela; CARBONI, Giovanni; PINNA, Graziano. Neurosteroids regulate mouse aggression induced by anabolic androgenic steroids. **NeuroReport**. Chicago, 2006. Disponível em: < https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2006/10020/Neurosteroids_regulate_mouse_aggression_induced_by.16.aspx >. Acesso em: 10 out. 2022

PINTO, Mauro. Farmacologia da hemostasia e trombose [slide]. 2017. Disponível em: < <https://pt.slideshare.net/MauroCunhaXavierPint/aula-cardiovascular-anticoagulantes> >. Acesso em: 3 out. 2022

PIRES, Flávio; SILVA, Adriano; TRICOLI, Valmor. Efeitos dos hormônios anabólicos sobre a estrutura, metabolismo e função do músculo esquelético. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**. Brasil, 2008. Disponível em: < <https://pdfs.semanticscholar.org/04b5/d9312d296064c9d3d7a553654407a23b0f53.pdf> >. Acesso em: 3 out. 2022

POLLER, Wolfram; NAHRENDORF, Matthias; SWIRSKI, Filip. Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. Boston, 2020. Disponível em: < <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.120.315895> >. Acesso em: 23 out. 2022

PRESUTTI, Thais Rodrigues. Aplicação da cromatografia a gás associada à espectrometria de massas em tandem no diagnóstico da deficiência de 3 β -hidroxidesidrogenase, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo.

READ, Daniel; SKINNER, James; LOCK, Daniel; HOULIHAN, Barrie. Legitimacy driven change at the World Anti-Doping Agency. **International Journal of Sport Policy and Politics**, UK, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.1080/19406940.2018.1544580> >. Acesso em: 15 abr. 2022

REYES-VALLEJO, Luis. Current use and abuse of anabolic steroids. **Actas Urológicas Espanolas**. Mexico, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173578620300627> >. Acesso em: 27 nov. 2022

ROSA, Carla Sofia de Campos. Hipogonadismo Hipogonadotrófico Causas, Terapêutica e potencial de Reversibilidade, 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina de Lisboa.

ROSSI, Matheus; RICARDI, Evandro. Uso de esteroide anabolizante no esporte e seus efeitos colaterais. **Open Journal Systems**. São José do Rio Preto, 2022. Disponível em: < <http://189.112.117.16/index.php/revista-cientifica/article/view/592> >. Acesso em: 10 out. 2022

SANTOS, Azenildo Moura. **O mundo anabólico**: Análise do uso de esteroides anabólicos no esporte. 3. ed. São Paulo: Manole, 2018. 269 p.

SANTOS, João; LACERDA, Francielly; OLIVEIRA, Leandro; FIALHO, Brenda; ASSUNÇÃO, Isadora; SANTANA, Marcos; GOMIDES, Lindisley; CUPERTINO, Marli. Neurological consequences of abusive use of anabolic-androgenic steroids. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Minas Gerais, 2020. Disponível em: < https://www.mastereditora.com.br/periodico/20201004_094022.pdf >. Acesso em: 10 out. 2022

SANTOS, Veridiana; JUNIOR, Ivan; SANT'ANA, Debora; ALMEIDA, Fernanda. Vias de sinalização celular envolvidas no crescimento e manutenção do músculo estriado esquelético. **ArqMudi**. Maringá, 2019. Disponível em: < <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51539> >. Acesso em: 27 nov. 2022

SEKULA; Michal; SWIERCZYNSKA, Blanka; SMOLUCHOWSKI, Krzysztof; UNDZIAKIEWIEZ, Adrian; SZCZESNA, Halina. Hepatotoxicity of anabolic androgenic steroids in sport. **Journal of Education, Health and Sport**. Lublin, 2020. Disponível em: <

<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2020.10.09.040> >. Acesso em: 29 ago. 2022

SILVA, Ana; FRANÇA, Andréa; BENETTI, Célia. **Enfermagem em Cardiologia Intervencionista**. Brasil: Editora dos Editores, 2019. 384 p.

SILVA, José; TOLEDO, Ana; LAMY, Marcelo. Doping esportivo e consumo de suplementos alimentares: uma relação delicada. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, 2020. Disponível em: < <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/703/791> >. Acesso em: 13 dez. 2021

SILVA, Paulo; DANIELSKI, Ricardo; CZEPIELEWSKI, Mauro. Esteróides anabolizantes no esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Rio Grande do Sul, 2002. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbme/a/pM5xWdGWg3H75yfhphJ6XPs/?format=pdf&lang=pt> >. Acesso em: 2 out. 2022

SIQUEIRA, Antonela; ABDALLA, Dulcinéia; FERREIRA, Sandra. LDL: da Síndrome Metabólica à Instabilização da Placa Aterosclerótica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, 2006. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abem/a/KQLfLzRv7x7xXGLCZLCTHPP/?format=pdf&lang=pt> >. Acesso em: 5 out. 2022

SOLIMINI, R.; ROTOLO, M.C.; MASTROBATTISTA, L.; MORTALI, C.; MINUTILLO, A.; PICHINI, S.; PACIFICI, R.; PALMI, I. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. Itália, 2017. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/28379599> >. Acesso em: 15 nov. 2022

SOUZA, Elton; SILVA, Márcio. Creatina como recurso ergogênico nutricional: uma revisão da literatura. **Jornal de Investigação Médica**. Brasil, 2022. Disponível em: < <https://www.revistas.ponteditora.org/index.php/jim/article/view/505/386> >. Acesso em: 15 abr. 2023

TAVARES, ANA. A História do Doping. **Revista de Saúde Amato Lusitano**. Portugal, 2008. Disponível em: < https://www.researchgate.net/profile/Ana-Tavares-42/publication/301298596_Revista_de_Saude_Amato_Lusitano_-_2_Trimestre_de_2008_A_Historia_do_Doping/links/5710fd9808ae4ef74524a91a/Revista-de-Saude-Amato-Lusitano-2-Trimestre-de-2008-A-Historia-do-Doping.pdf >. Acesso em: 2 out. 2022

TRAPP, Sílvia; VAILATI, Maria; MATSUBARA, Beatriz; SCHWARTZ, Denise. Efeitos na angiotensina II no sistema cardiovascular. **Archives of Veterinary Science**. Brasil, 2009. Disponível em: < <https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/16042/11564> >. Acesso em: 7 out. 2022

TURCATEL, Elias; FUNCHAL, Cláudia; GOMEZ, Rosane. Alterações Comportamentais e de Estresse Oxidativo no Sistema Nervoso Central pelo Uso de Álcool e Tabaco. **Revista Neurociências**, 2012. Disponível em: < <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8256/5787> >. Acesso em: 13 dez. 2021

TURNER, Diane. GC-MS Principle, Instrument and Analyses and GC-MS/MS. **Technology Networks Analysis & Separations**. 2022. Disponível em: < <https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/gc-ms-principle-instrument-and-analyses-and-gc-msms-362513> >. Acesso em: 13 out. 2022

VANBERG, Paul; ATAR, Dan. Androgenic Anabolic Steroid Abuse and the Cardiovascular System. **Handbook of Experimental Pharmacology**. 2009. Disponível em: < https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_18 >. Acesso em: 29 ago. 2022

WADA. World Anti-Doping Code. Canadá, 2021. Disponível em: < https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021_wada_code.pdf >. Acesso em: 10 abr. 2022

WADHERA, Rishi; STEEN, Dylan; KHAN, Irfan; GIUGLIANO, Robert; FOODY, JoAnne. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. **Journal of Clinical Lipidology**. Estados Unidos, 2016. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287415004493> >. Acesso em 9 abr. 2023

WU, Christopher; KOVAC, Jason. Novel Uses for the Anabolic Androgenic Steroids Nandrolone and Oxandrolone in the Management of Male Health. **Current Urology Reports**. Nova York, 2016. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11934-016-0629-8> >. Acesso em: 4 out. 2022