



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João Miguel Cotovio dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esteróides Anabólicos Androgénicos: Avanços Recentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Catarina Silva, do Dr. Jorge Branco e da Professora Doutora Maria Manuel Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

João Miguel Cotovio dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esteróides Anabólicos Androgénicos: Avanços Recentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Catarina Silva, do Dr. Jorge Branco e da Professora Doutora Maria Manuel Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, João Miguel Cotovio dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016230755 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Esteróides Anabólicos Androgénicos: Avanços Recentes” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 8 de setembro de 2022.

João Miguel Cotovio dos Santos

(João Miguel Cotovio dos Santos)

Agradecimentos

Aos meus pais,

Por todo o apoio ao longo destes anos, por me terem permitido seguir o meu sonho e pelas palavras de força nos momentos mais difíceis, nunca me deixando desistir. Serão sempre um exemplo para mim, como pais, como ouvintes, como amigos. Obrigado por tudo.

À Jessica,

Pela companhia nas noites de trabalho, pela força que me transmitiste e que me ajudou a continuar mesmo quando era mais difícil. Acima de tudo pela paciência que sempre tiveste e por todo o amor e carinho que me deste. Um obrigado não chega.

A todos os amigos,

Por todos os momentos partilhados ao longo destes anos, os bons e os maus, por toda a aprendizagem e alegria partilhada. Em especial ao Tribuna e à Débora, pela amizade, pelo apoio e pelos conselhos. Levo-vos para sempre comigo.

A todos os professores, em especial à Professora Doutora Maria Manuel Silva

Por todo o conhecimento transmitido, todo o acompanhamento e disponibilidade, por fazer da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra uma instituição de excelência da formação de profissionais.

Por fim, a Coimbra

Pela forma como me recebeu, por ter sido a minha casa e ter partilhado comigo a sua magia e os seus encantos. Esta tradição e esta história são únicas, e algo que nunca esquecerei.

Obrigado.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	6
Introdução	7
Apresentação do local	8
Análise SWOT	9
1. Pontos Fortes.....	9
1.1 Interação com as restantes áreas.....	9
1.2. Acompanhamento e espírito de equipa.....	9
1.3. Plano de estágio	10
2. Pontos Fracos	10
2.1. Duração do estágio	10
3. Oportunidades.....	11
3.1. Perspetiva acerca de uma possível saída profissional	11
4. Ameaças	11
4.1 Plano curricular MICE.....	11
Conclusão/Considerações Finais.....	12
Referências Bibliográficas.....	13

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	15
Introdução	16
Apresentação do local	17
Análise SWOT	18
1. Pontos Fortes.....	18
1.1 Diversidade de tarefas realizadas	18
1.2. Acompanhamento e espírito de equipa.....	19
2. Pontos Fracos	19
2.1. Insegurança em algumas áreas do aconselhamento farmacêutico	19
3. Oportunidades.....	19
3.1. Contacto com a comunidade.....	19
4. Ameaças	20
4.1 Contexto Pandémico.....	20
4.2 Nomes comerciais dos medicamentos	20
4.3 Receitas manuais.....	20
Casos práticos	22
Conclusão/Considerações Finais.....	24
Referências Bibliográficas.....	25

Parte III - Monografia - "Esteróides Anabólicos Androgénicos: Avanços Recentes"

Resumo	27
Abstract	28

Lista de Abreviaturas	29
I. Introdução.....	30
II. Enquadramento histórico	31
III. Mecanismo de ação.....	33
IV. Uso terapêutico.....	37
V. Efeitos adversos mais comuns e riscos associados.....	39
a. Efeitos cardiovasculares	39
b. Alterações de comportamento	40
c. Efeitos Hepáticos	40
d. Ação sobre o sistema urinário	40
e. Ação sobre o sistema reprodutor	41
VI. Detecção e quantificação em desportistas : métodos atuais e futuros.....	42
VII. Infecção por SARS-COV-2 e EAA.....	44
VIII. Perspetivas futuras e conclusões	45
Referências Bibliográficas.....	46

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Farmalabor, S.A.

Produtos Farmacêuticos

Sob orientação da Dra. Catarina Silva

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

BPD – Boas Práticas de Distribuição

BPF – Boas Práticas de Fabrico

BPL – Boas Práticas Laboratoriais

CAPA – Ações Corretivas Ações Preventivas (do inglês *Corrective Actions Preventive Actions*)

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GQ – Garantia da Qualidade

IF – Indústria Farmacêutica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

UC – Unidade Curricular

Introdução

A atividade farmacêutica engloba todo o ciclo do medicamento, desde investigação, desenvolvimento, ensaios clínicos, fabrico, controlo de qualidade, distribuição, assuntos regulamentares, serviços farmacêuticos hospitalares e de oficina. Assim, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas dispõe de diversas saídas profissionais para todas estas áreas que referi. Como tal, considerei que um estágio numa outra área para além da farmácia comunitária seria um bom complemento para a minha aprendizagem e formação. Decidi então realizar um estágio em Indústria Farmacêutica, e mais concretamente, na Farmalabor, S.A.. Dentro da Farmalabor fui direcionado para o departamento de Garantia de Qualidade, onde fui orientado pela Dra. Catarina Silva. O estágio teve início a 10 de janeiro e término a 31 de março de 2022.

Neste relatório irei fazer uma análise SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* onde irei descrever os fatores internos - Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*) – e fatores externos – Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) do estágio curricular.

Apresentação do local

A Farmalabor, unidade fabril em Condeixa-a-Nova foi o local que acolheu parte do meu estágio curricular. O grupo Medinfar, sediado na Venda Nova, Amadora, foi fundado em 1970 e a unidade fabril de Condeixa-a-Nova foi adquirida em 2001.

O foco da empresa engloba a investigação, desenvolvimento e fabrico de produtos farmacêuticos, cosméticos e suplementos alimentares, até à distribuição e comercialização.

Atualmente o grupo é composto por Medinfar, Farmalabor, S.A., Medinfar Consumer Health, Medinfar Sorológico, Genéricos Portugueses e DVine. A Farmalabor, S.A., produz para a Medinfar assim como para outras empresas farmacêuticas através de *Contract Manufacturing*, podendo esta produção ser completa ou apenas produção a granel ou acondicionamento. Constam do portfólio da Medinfar uma grande variedade de produtos, desde medicamentos, cosméticos, suplementos alimentares ou até produtos de uso veterinário, nas formas sólidas orais, líquidas e semilíquidas não estéreis. A Farmalabor, S.A encontra-se certificada, respeitando as normas em rigor, ISO 9001 para a Qualidade, ISO 45001 para a Higiene e Segurança do trabalho e ISO14001 para o Ambiente, e cumpre as Boas Práticas de Fabrico (BPF), as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de Distribuição (BPD).

Além de tudo isto o grupo Medinfar também já foi certificado pelas autoridades reguladoras de vários outros países tais como: Emirados Árabes Unidos, Camboja, Costa do Marfim, Etiópia, Haiti, Iémen, Irão, Líbia, Ucrânia e Vietname.

Análise SWOT

A análise SWOT consiste numa metodologia de análise dos pontos fortes e pontos fracos (Fatores Internos) e das oportunidades e ameaças (Fatores Externos) permitindo assim fazer um resumo e avaliação do estágio.

Tabela I – Resumo da análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Interação com as restantes áreas.• Acompanhamento e espírito de equipa.• Plano de estágio.	<ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Perspetiva acerca de uma possível saída profissional.	<ul style="list-style-type: none">• Plano curricular MICEF.

I. Pontos Fortes

I.1 Interação com as restantes áreas

A área que integrei no meu estágio foi a Garantia de Qualidade (GQ), no entanto, as minhas atividades não foram restringidas a essa área visto que tive de interagir com as restantes áreas da Farmalabor permitindo-me ter uma visão global de todo o trabalho realizado na empresa e adquirir mais conhecimento sobre a forma de funcionamento de uma unidade industrial de produção de medicamentos.

I.2. Acompanhamento e espírito de equipa

Toda a equipa da GQ soube receber muito bem o meu estágio logo desde o primeiro dia facilitando a minha integração, desenvolvendo-se uma relação de entreajuda e pondo-me á vontade para esclarecer todas as dúvidas, o que me permitiu uma melhor aprendizagem e

sentir-me sempre acompanhado por todos os elementos da equipa em todos os momentos do estágio.

1.3. Plano de estágio

Durante o meu estágio realizei atividades de âmbitos diferentes o que me permitiu adquirir uma maior diversidade de conhecimentos. Uma das atividades que realizei ao longo do estágio foi ajudar a construir uma base de dados em Excel para registo e acompanhamento de todas as *Corrective Actions Preventive Actions* (CAPAs) que derivam das Reclamações, Desvios ou Auditorias e a atribuição das mesmas ao departamento responsável pela sua implementação. Isto permitiu uma melhor organização das ações a implementar assim como maior facilidade em seguir e avaliar o impacto das mesmas.

No decorrer do meu estágio uma determinada matéria-prima foi retirada do mercado por questões regulamentares e foi-me atribuída a tarefa de fazer um levantamento de todos os produtos produzidos na Farmalabor que utilizassem este componente por forma a arranjar um substituto ou a alertar o detentor de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para que este pudesse proceder à substituição. Esta atividade ajudou-me a compreender o impacto que uma medida destas pode ter em toda a cadeia do medicamento assim como na parte económica da produção dos mesmos.

Houve ainda um produto que apresentava alteração nas características visuais pelo que foi realizado um ensaio de estabilidade a diversas temperaturas ao longo de 14 dias (7+7) para ver qual a influência das mesmas e a que nível do processo de produção poderia ter acontecido algo que tenha interferido com a qualidade do produto final.

2. Pontos Fracos

2.1. Duração do estágio

O estágio teve a duração de 3 meses durante os quais tive oportunidade de aprender e desenvolver competências na área da GQ, no entanto, visto que esta é uma área pouco abordada pelas diversas unidades curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), uma maior duração do estágio permitiria conhecer de forma mais aprofundada as atividades desenvolvidas diariamente por um departamento de GQ, assim como desafiar-me a realizar atividades mais complexas e adquirir ainda mais competências e maior autonomia.

3. Oportunidades

3.1. Perspetiva acerca de uma possível saída profissional

A realização de um estágio em Indústria Farmacêutica foi muito importante, uma vez que esta área é abordada de uma forma muito superficial no plano curricular MICF, e como tal, permitiu-me ter uma noção do que realmente se faz neste ramo farmacêutico, não só na área da GQ como em toda a Indústria Farmacêutica (IF) e até mesmo no ciclo do medicamento. Sendo que esta poderá representar uma saída profissional, o estágio foi importante para estender o meu ramo de aptidões e de conhecimento em geral da profissão farmacêutica.

4. Ameaças

4.1 Plano curricular MICF

O plano curricular do MICF é muito vasto e compreende muitas áreas diferentes, entre elas a Indústria Farmacêutica que é abordada por exemplo nas Unidades Curriculares (UCs) de Tecnologia Farmacêutica I, II e III, Assuntos Regulamentares, e Gestão e Garantia de Qualidade.

Nestas UCs são transmitidas bases teóricas para as atividades que se realizam em Indústria Farmacêutica, porém esta informação teórica acaba por ser abordada de forma superficial em algumas das áreas da IF, como por exemplo a GQ, departamento que integrei durante os 3 meses deste estágio. Apesar de já me serem familiares alguns conceitos que foram lecionados na UC Gestão e Garantia de Qualidade, outros eram completamente desconhecidos, sendo que isto poderá representar um obstáculo para os farmacêuticos que queiram enveredar por este caminho, seja pela falta de conhecimento acerca do que se desenvolve diariamente num departamento destes ou pela falta de bases adquiridas para esta área ao longo do curso.

Conclusão/Considerações Finais

O estágio curricular constitui uma ferramenta importante para a preparação e integração no mercado de trabalho, uma vez que é o culminar de toda a formação obtida ao longo do MICE e simultaneamente o primeiro contacto com o contexto real de trabalho. Tendo em conta a variedade de saídas profissionais que dispõe o MICE é fulcral poder contactar com o máximo de realidades diferentes, e, portanto, a realização de um segundo estágio curricular numa área diferente de Farmácia comunitária assume um papel essencial na formação de futuros farmacêuticos.

Este estágio, uma vez que foi o meu primeiro contacto quer com a Indústria Farmacêutica, quer com a área da GQ, foi uma experiência muito enriquecedora tanto a nível profissional como a nível pessoal. A nível profissional deu-me a conhecer as funções que um farmacêutico pode desempenhar num departamento de GQ de uma IF, assim como desenvolver competências para eu próprio as realizar. A nível pessoal desenvolvi capacidades de integração, adaptação, autonomia e espírito crítico. Destaco também a dinâmica da equipa que integrei, que me recebeu de braços abertos, colocando-me sempre á vontade o que me permitiu crescer e aprender ainda mais.

Um grande agradecimento a toda a equipa da GQ da Farmalabor, em particular à Dra. Catarina Silva, por toda a paciência e orientação, todos os conhecimentos que me transmitiram fazendo de mim um profissional mais completo e uma melhor pessoa.

Referências Bibliográficas

GRUPO MEDINFAR - Certificação. [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/industria/certificacao>

GRUPO MEDINFAR - Fabrico por contrato. [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/industria/fabrico-por-contrato>

GRUPO MEDINFAR - História. [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/sobre-nos/historia>

GRUPO MEDINFAR - Produção. [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/industria/producao>

GRUPO MEDINFAR - Quem Somos. [Acedido a 7 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.medinfar.pt/pt/sobre-nos/quem-somos>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Ygeia

Sob orientação do Dr. Jorge Venâncio Branco

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SARS-Cov-2 – do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SWOT – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

Introdução

O estágio curricular em farmácia comunitária é parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e permite aos estudantes contactar com este ramo da profissão farmacêutica. Realizei este estágio na Farmácia Ygeia, sob orientação do Dr. Jorge Venâncio Branco, e a duração do mesmo foi de 810 horas, cerca de 5 meses, com início a 4 de abril de 2022 e término a 31 de agosto de 2022.

Sendo a farmácia comunitária uma das principais áreas da atividade farmacêutica, penso que este estágio apresenta uma grande oportunidade de consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos últimos 5 anos e aliá-los à prática contactando com o contexto real de trabalho e com profissionais com anos de experiência.

No presente relatório de estágio irei fazer uma análise SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*, indicando os Fatores Internos – Forças (*Strengths*) e Fraquezas (*Weaknesses*) – e Fatores Externos – Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que foram surgindo ao longo do estágio, assim como abordar alguns casos clínicos observados ao longo do mesmo.

Apresentação do local

Localizada na Avenida Dr. João Esteves Simões, em Soure, a Farmácia Ygeia dispõe de uma equipa dinâmica com anos de experiência e de instalações modernas e bem equipadas. A equipa é composta pelo proprietário e diretor técnico, Dr. Jorge Venâncio Branco, pela Farmacêutica Dra. Andreia Brás, pelas técnicas de farmácia Adélia Mendes, Anabela Claro, Beatriz Pedro e Paula Branca, pela técnica auxiliar de farmácia Inês Simões, por uma funcionária responsável pela limpeza e pela responsável dos assuntos financeiros Fernanda Gonçalves.

A farmácia dispõe de serviços como a medição da pressão arterial, glicémia, hemoglobina glicada, e ainda de consultas de podologia e nutrição.

Análise SWOT

A análise SWOT consiste numa metodologia de análise dos pontos fortes e pontos fracos (Fatores Internos) e das oportunidades e ameaças (Fatores Externos) permitindo assim fazer um balanço geral do estágio.

Tabela I – Resumo da análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Diversidade de tarefas realizadas.• Acompanhamento e espírito de equipa.	<ul style="list-style-type: none">• Insegurança em algumas áreas do aconselhamento farmacêutico.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Contacto com a comunidade.	<ul style="list-style-type: none">• Contexto pandémico.• Nomes comerciais dos medicamentos.• Receitas Manuais.

I. Pontos Fortes

I.1 Diversidade de tarefas realizadas

No decurso do meu estágio realizei diversas tarefas, incluindo o atendimento ao balcão, receção de encomendas, gestão de *stocks* e participação em ações de divulgação das demais atividades realizadas na farmácia.

A realização destas tarefas, permitiu-me compreender melhor a abrangência da atividade farmacêutica e o seu impacto na comunidade, nomeadamente em toda a gestão de produtos, e através do aconselhamento e da realização de atividades que envolvam a comunidade inculcando um sentimento de confiança e proximidade.

Desta forma, foram-me colocados mais desafios e contactei com uma maior variedade de programas, desenvolvendo uma panóplia de competências, que será útil para qualquer Farmacêutico Comunitário, uma vez que o seu papel não se limita ao atendimento ao balcão.

1.2. Acompanhamento e espírito de equipa

A equipa da Farmácia Ygeia proporcionou um excelente ambiente e uma integração mais rápida e fácil pela forma como me receberam desde o primeiro dia. Todos os membros da equipa se demonstraram totalmente disponíveis para me esclarecer qualquer dúvida, envolvendo-me em todas as questões/dúvidas/sugestões do dia-a-dia, fazendo-me sentir parte integrante da equipa e colocando-me mais à vontade quando as dúvidas surgiam.

Assim, a integração foi mais fluida, visto que nunca me senti inibido para perguntar ou sugerir algo, e desta forma também a aprendizagem foi mais enriquecedora e completa.

2. Pontos Fracos

2.1. Insegurança em algumas áreas do aconselhamento farmacêutico

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso composto por uma elevada abrangência de temáticas que por vezes descarta a abordagem a algumas áreas específicas.

No decorrer do meu estágio, dada a variedade de produtos de que a Farmácia Ygeia dispõe, aconselhei produtos de todas as áreas, o que me levou a perceber algumas fragilidades no aconselhamento de produtos de puericultura e de cosmética, visto que o contacto com muitos destes é feito pela primeira vez apenas no estágio.

Assim, penso que seria importante incluir estas áreas no plano de estudos do MICF, para que os seus estudantes estejam mais preparados e com uma formação mais completa, por forma a conseguirem dar resposta à maioria das questões do aconselhamento farmacêutico com maior rigor e segurança.

3. Oportunidades

3.1. Contacto com a comunidade

A realização de um estágio em Farmácia Comunitária representa uma oportunidade de contactar com uma das principais áreas da atividade farmacêutica. O que diferencia esta área das restantes da atividade farmacêutica é o contacto direto com a comunidade. Numa Farmácia Comunitária deparamo-nos diariamente com pessoas das mais diversas faixas etárias e estratos sociais o que implica uma comunicação adaptada à realidade de cada utente.

Na Farmácia Ygeia tive oportunidade de contactar com utentes de diferentes faixas etárias, assim como de diferentes nacionalidades, constituindo um desafio e uma aprendizagem constante no que toca à comunicação com o utente tanto em português como noutras línguas.

Posto isto, o farmacêutico terá de desenvolver a capacidade de simplificar ou aprofundar a sua linguagem consoante o momento, o que leva a um desenvolvimento de competências comunicacionais que serão úteis para a formação contínua de um profissional mais apto assim como de uma pessoa mais enriquecida.

4. Ameaças

4.1 Contexto Pandémico

O meu estágio foi realizado durante um período pandémico, provocado pelo SARS-CoV-2. Este constrangimento teve impacto na afluência de pessoas à farmácia, visto que estas apenas se dirigiam em casos de maior necessidade ou urgência. Para além disto, todas as medidas implícitas à SARS-CoV-2, como a utilização de máscaras e acrílico, aliadas ao ambiente inerente ao funcionamento da farmácia, constituíram uma barreira à comunicação com o utente, ao que acrescia a sua idade e os problemas associados à mesma tais como dificuldades auditivas ou de compreensão e expressão.

4.2 Nomes comerciais dos medicamentos

A formação no MICE é baseada na designação comum internacional (DCI) sem referência ao nome comercial dos medicamentos.

Na prática, nas receitas médicas, os medicamentos são prescritos por DCI, no entanto, por vezes, o utente solicita o medicamento pelo nome comercial, o que inicialmente se revelou uma dificuldade na associação do DCI ao respetivo nome comercial, porém, com o aumento do contacto com os mesmos no decorrer do estágio esta correlação tornou-se mais fluida.

4.3 Receitas manuais

As receitas manuais têm vindo a ser descontinuadas, e o aparecimento das mesmas nas farmácias é cada vez mais pontual, no entanto, realizei alguns atendimentos em que os utentes apresentavam receitas manuais, justificadas pelo prescriptor como “falência do sistema informático”, “inadaptação do prescriptor” ou “até um máximo de 40 receitas médicas por mês”.

Relativamente às receitas eletrónicas, as receitas manuais têm a desvantagem de, por vezes, a caligrafia do prescriptor ser difícil de decifrar, podendo levar a erros de dispensa ou até mesmo a pôr em causa a saúde do utente. Para além disto, vários fatores têm de ser observados para que a receita seja processada corretamente e não haja erros quer na dispensa do medicamento correto para o utente, quer no reembolso dos medicamentos

comparticipados pelo estado. Desta forma, sentia-me inicialmente mais inseguro no atendimento com receitas manuais, solicitando sempre a ajuda de um colega para confirmar o processamento das mesmas, mas ao longo do estágio, contactando várias vezes com este tipo de receita fui começando a perceber o processo e a realizá-lo corretamente de forma autónoma.

Casos Práticos

Caso Prático 1

Uma senhora de cerca de 40 anos dirige-se à farmácia queixando-se de obstipação há 4 dias. Ao questionar a utente consegui perceber que era algo recorrente, embora não costumasse ser por períodos tão longos.

Posto isto, o meu aconselhamento passou pela recomendação do Microcell[®], um medicamento laxante, para o tratamento da obstipação aguda. Visto tratar-se de uma situação recorrente aconselhei também o uso de um probiótico para regularizar a flora intestinal, indicando que poderia fazer esse mesmo probiótico várias vezes por ano para ajudar na prevenção e tratamento da obstipação.

Por fim, lembrei ainda algumas medidas não farmacológicas que poderão ajudar neste problema, como o exercício físico, a ingestão adequada de água e de alimentos ricos em fibras.

Caso Prático 2

Um utente jovem do sexo masculino deslocou-se à farmácia com uma picada de inseto, apresentando edema à volta da zona da picada, e queixando-se de dor e sensação de calor naquela zona.

Neste caso, aconselhei Pandermil[®], um medicamento utilizado em diversas afeções da pele em adultos, para aplicar à noite, e Fenistil[®], um anti-histamínico calmante, para alívio dos sintomas. O edema que apresentava devia-se a uma reação alérgica, pelo que recomendei também Telfast 180[®], um anti-histamínico oral, para tomar 1 comprimido por dia, antes de uma refeição.

Referi também que poderia aplicar gelo, como medida não farmacológica, para alívio dos sintomas e redução do edema.

Caso Prático 3

Uma utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia queixando de alergias. Quando questionada acerca dos sintomas a utente referiu corrimento nasal, nariz entupido, comichão na garganta e espirros. Referiu ainda tratar-se de uma situação recorrente, todos os anos, no período da primavera.

Recomendei então um anti-histamínico, Telfast[®] 120, para tomar 1 comprimido por dia antes de uma refeição, durante 5 dias. Para alívio dos sintomas de congestão e corrimento

nasal aconselhei um vasoconstritor tópico, o Vibrocil® Spray Nasal, referindo que poderia aplicar 1 a 2 nebulizações em cada narina, 3 vezes por dia.

Caso Prático 4

Uma utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia indicando que sofria de candidíase vaginal. Questionei se o diagnóstico tinha sido feito por um médico, ao que me respondeu que não, e perguntei então os sintomas que sentia para confirmar que estava na presença de uma candidíase vaginal. A utente referiu ardor ao urinar, prurido e secreção esbranquiçada. Inquiri ainda a utente acerca da utilização de antibióticos ou outros medicamentos que pudessem estar a causar aquela sintomatologia, sendo a resposta negativa a todas estas questões.

Sugeri então o tratamento com Gino-Canesten® em creme para aplicação diária, à noite, após a higiene da zona íntima, e aproveitei também para perguntar se fazia a higiene íntima com um gel indicado para o efeito, adequado ao pH vaginal, ao que a utente me respondeu que sim e referi que deveria continuar a utilizá-lo, mesmo depois do tratamento da candidíase.

Alertei ainda para alguns cuidados que deveria ter como a utilização de preservativo nas relações sexuais para evitar a disseminação de infeções, a higiene da zona genital ser feita num movimento da frente para trás após a micção e/ou defecação para evitar o transporte de bactérias do ânus para a vagina e ainda a utilização de roupa interior de algodão, trocando diariamente.

Caso Prático 5

Um senhor de cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de tosse e dor de garganta. Questionei o utente acerca do tipo de tosse, seca ou com expetoração, ao que me respondeu que tinha expetoração.

Verifiquei que o doente não era diabético nem asmático, e optei então por aconselhar um mucolítico para a tosse com expetoração, o Fluimucil® 600mg, comprimidos efervescentes, com a indicação de tomar 1 por dia, dissolvido em água. Para a dor de garganta indiquei as pastilhas Strepils® Mel e Limão, referindo que poderia tomar 4 a 5 pastilhas por dia, com intervalos de pelo menos 2 horas.

Reforcei ainda medidas não farmacológicas como a ingestão de água e a utilização de um bom agasalho. Por fim, acrescentei que caso não sentisse melhoria dos sintomas para procurar novamente cuidados de saúde.

Conclusão/Considerações Finais

O MICF é um curso com diversas saídas profissionais e, portanto, muito abrangente na formação que proporciona.

Assim, os estágios apresentam uma grande oportunidade de contactar com a realidade dos vários ramos farmacêuticos, compreendendo as funções desempenhadas em cada um deles.

Na Farmácia Ygeia foi-me dada a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, e de aprender muitos outros, tendo-se mostrado uma experiência extremamente importante na minha formação profissional, e até na minha formação como pessoa. Foi neste estágio que aprendi o verdadeiro papel de um farmacêutico, assim como a sua importância enquanto profissional de saúde e da comunidade, com funções desde a dispensa de medicamentos, ao aconselhamento, sem nunca esquecer o papel do mesmo na informação e sensibilização da população no que toca a assuntos da área da saúde.

Por fim, queria deixar um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Ygeia, pela disponibilidade que tiveram e pelos desafios que me apresentaram, e em especial ao meu orientador, Dr. Jorge Branco, por todos os conhecimentos que me transmitiu, pela confiança que depositou em mim e pela autonomia que me deu para desempenhar as minhas funções, sem nunca me ter deixado desamparado ou com alguma dúvida por esclarecer.

Referências Bibliográficas

GOOD INTELLIGENCE - Análise SWOT – conceito; como, quem e quando fazer.

[Acedido a 23 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://goodi.pt/analise-swot/>

A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos - [Acedido a 29 de agosto de 2022]. Disponível em:

<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>

Parte III

Monografia

“Esteróides Anabólicos Androgénicos: Avanços Recentes”

Orientado pela Professora Doutora Maria Manuel Silva

Resumo

Os esteróides anabólicos androgénicos são derivados sintéticos da testosterona com a capacidade de exercer efeitos androgénicos e anabólicos. Os efeitos anabólicos são responsáveis pelo aumento da força e da massa muscular, enquanto os efeitos androgénicos são responsáveis pelo desenvolvimento de características masculinas (masculinização). Estes compostos são conhecidos pelo seu uso indevido por parte de atletas com o objetivo de melhorar o seu desempenho e o crescimento muscular, ou por outros indivíduos com o objetivo de melhorar a sua imagem. Ao seu uso estão associados inúmeros riscos e efeitos adversos, em todos os tecidos, órgãos e sistemas do corpo, afetados essencialmente aquando do seu abuso ou uso prolongado, causando toxicidade. Apesar disso, os esteróides anabólicos androgénicos são úteis na terapêutica de certas patologias, pela sua capacidade de aumentar a massa muscular, assim como a força, e pela estimulação da eritropoiese. A sua eficácia e segurança, em alguns casos, carece de informação e de estudos mais aprofundados, não sendo ainda claros os seus mecanismos e a forma como atuam. Assim, há uma necessidade crescente de maior foco nesta área, quer ao nível de investigação, explorando e conhecendo melhor os seus efeitos e mecanismos, quer ao nível da legislação, bloqueando ou dificultando a sua obtenção por forma a impedir ou reduzir o seu uso ilícito, que resulta muitas vezes em efeitos negativos para os seus utilizadores. É importante desenvolver novos métodos de deteção e quantificação destes compostos, para a utilização em controlos *antidoping* em desportistas e na população em geral, desencorajando assim o seu uso e diminuindo a incidência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Esteróides anabólicos androgénicos; Testosterona; Recetor androgénico; Efeitos adversos; Crescimento muscular.

Abstract

Anabolic androgenic steroids are synthetic derivatives of testosterone with the ability to exert both androgenic and anabolic effects. Anabolic effects are responsible for increasing strength and muscle mass, while androgenic effects are responsible for the development of masculine characteristics (masculinization). These compounds are known to be misused by athletes with the aim of improving their performance and muscle growth, or by other individuals with the aim of improving their image. Innumerable risks and adverse effects are associated with its use, in all tissues, organs and systems of the body, essentially affected by its abuse or prolonged use, causing toxicity. Despite this, anabolic androgenic steroids are also useful in the treatment of certain pathologies, due to their ability to increase muscle mass, as well as strength, and also by stimulating erythropoiesis. Its efficacy and safety, in some cases, still lacks more information and more in-depth studies, and its mechanisms and the way in which they act are not yet clear. That said, there is a growing need for a greater focus on this area, both in terms of research, exploring and better knowing its effects and mechanisms, and in terms of legislation, blocking or making it difficult to obtain in order to prevent or reduce its illegal use, which often results in negative health effects. On the other hand, it is also important to develop new methods of detection and quantification of these compounds, for use in antidoping controls in athletes and the general population, thus discouraging their use and reducing the incidence of adverse effects.

Keywords: Anabolic androgenic steroids; Testosterone; Androgenic Receptor; Adverse effects; Muscular Growth.

Lista de Abreviaturas

AR – do inglês, *Androgenic Receptor*

DHT – Di-hidrotestosterona

DNA – do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*

EAA – Esteróides Anabólicos Androgénicos

ERA – Elementos de Resposta Androgénica

FDA – do inglês, *Food and Drug Administration*

FSH – do inglês, *Follicle-stimulating Hormone*

GABA – do inglês, *Gamma-AminoButyric Acid*

GH – do inglês, *Growth Hormone*

HDL – do inglês, *High Density Lipoprotein*

HIV – do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*

IGF-I – do inglês, *Insuline-like growth factor I*

LDL – do inglês, *Low Density Lipoprotein*

LH – do inglês, *Luteinizing Hormone*

NMDA – N-Metil D-Aspartato

RIA – Radioimunoensaio

SARS-Cov-2 – do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SNC – Sistema Nervoso Central

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TXA2 – Tromboxano 2

I. Introdução

Os esteróides anabólicos androgénicos (EAA) são um grupo de substâncias com efeitos no aumento da massa e da força muscular, entre outros efeitos com interesse terapêutico. A popularidade destes compostos, mais conhecidos como simplesmente esteróides, tem vindo a aumentar devido ao seu uso quer por atletas de alta competição, de forma ilegal (*doping*), quer em não atletas com o objetivo de melhorar o desempenho e aparência. A crescente preocupação com a imagem corporal, assim como o aumento da exigência nos desportos de alta competição levou a um crescimento da procura dos EAA. Desta forma, esta temática tem vindo a ganhar mais visibilidade na sociedade, e o foco no estudo destes compostos tem sido cada vez maior, por forma a perceber a forma como atuam, quais os riscos e os benefícios associados à sua utilização e de que forma poderão ser potenciadas as suas capacidades. (Mullen *et al.*, 2020)

Os efeitos de curto prazo dos EAA têm sido explorados e estes apresentam, de facto, muitas vantagens terapêuticas nas mais diversas patologias, devido à sua capacidade de aumento da força e massa muscular e estimulação da eritropoiese, entre outras, e embora ainda apresentem muitos efeitos adversos a gravidade dos mesmos costuma ser baixa. (Amsterdam, van, Opperhuizen e Hartgens, 2010)

Quando utilizados a longo prazo, e no caso de abuso, os EAA produzem efeitos adversos em quase todos os órgãos e sistemas do corpo, geralmente toxicidade no sistema cardiovascular e no sistema reprodutivo, sendo que estes efeitos apresentam geralmente maior severidade, pelo que a sua utilização indevida é considerada um problema de saúde pública. (Ding *et al.*, 2021; Kanayama, Hudson e Pope, 2008)

Posto isto, a importância da existência de métodos de deteção e quantificação destes compostos é acrescida, e, portanto, o foco científico nesta área tem aumentado progressivamente, como o objetivo de desenvolver uma metodologia eficaz, simples e fiável que possa ser utilizada tanto para casos de *doping* no desporto, como para os indivíduos que usam estes compostos para fins estéticos.

Na presente monografia, irão ser abordados os mecanismos de ação dos EAA, a forma como podem ser utilizados para fins terapêuticos, os principais efeitos adversos causados pelo abuso destas substâncias, a forma como estas podem ser detetadas analiticamente e o que podemos esperar no futuro em termos de utilização dos EAA.

II. Enquadramento histórico

Os esteróides anabólicos androgénicos (EAA) são um grupo de compostos que englobam a testosterona e outros compostos semelhantes estruturalmente, cujas ações são similares. Estes possuem efeitos anabólicos, responsáveis pela sua ação no crescimento muscular, e efeitos androgénicos que causam o aumento das características masculinas (masculinização).

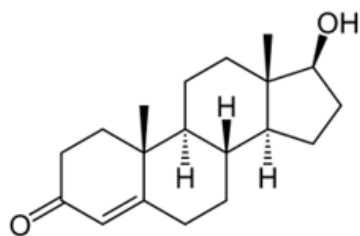
Os EAA são usados desde 1940 na reabilitação de queimaduras, traumas e cirurgias, assim como em doenças associadas ao envelhecimento, como hipogonadismo fisiológico ou patológico e osteoporose, entre outras patologias. Os seus efeitos incluem a promoção da síntese proteica, estimulação da proliferação da medula óssea e da hematopoiese tornando-se assim úteis em certos cancros e leucemias. (Liu, Wu e Cui, 2019)

Apesar dos EAA terem estes usos terapêuticos na década de 1950, começaram a ser usados por atletas como estimulantes para melhorar o desempenho e aumentar a massa muscular, uma vez que os resultados aquando da utilização dos EAA eram superiores aos obtidos apenas com exercício físico. O uso/abuso destes compostos para fins desportivos e estéticos tornou-se num fenómeno mundial e passou a representar o principal motivo da utilização dos EAA, devido à crescente preocupação com a imagem, principalmente em jovens, visto que a maioria dos utilizadores de EAA é do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos e que pratica alguma atividade desportiva como musculação, levantamento de peso ou artes marciais. (Hill e Waring, 2019)

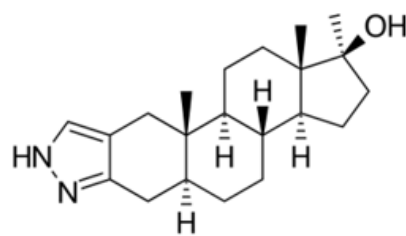
Apesar da vantagem competitiva que o uso de EAA pode trazer, a grande maioria dos indivíduos que os utiliza não participa em competições, pelo que o único objetivo é o de alcançar um corpo esteticamente ideal e o aumento de autoestima. (Ronde, de e Smit, 2020)

No entanto, com o passar do tempo e estudos mais aprofundados sobre esta matéria começaram a ser conhecidos os efeitos adversos do abuso dos EAA. O uso prolongado pode provocar danos reversíveis ou irreversíveis podendo envolver todos os órgãos, tecidos e funções do corpo, principalmente toxicidade a longo prazo envolvendo o sistema cardiovascular e o sistema reprodutivo, levando a que o seu abuso fosse considerado um problema de saúde pública. O efeito adverso mais comum é o aumento da atividade secretora das glândulas sebáceas, causando doenças dermatológicas como acne vulgar, alopecia androgénica e hipertricose. Os EAA podem provocar problemas sexuais, como atrofia testicular, impotência, azoospermia e infertilidade em homens e alterações na voz, aumento do clitóris, amenorreia, atrofia uterina nas mulheres. O uso de forma prolongada está

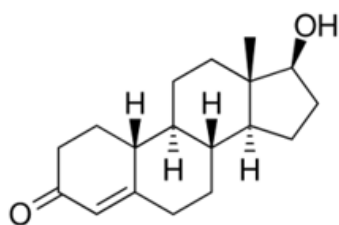
associado a distúrbios psicocomportamentais como dor de cabeça, irritabilidade, depressão e síndrome de dependência de EAA, podendo levar à violência e suicídio em alguns casos. Os mecanismos mais comuns envolvidos na toxicidade dos EAA são *stress* oxidativo, apoptose e alteração da síntese proteica. (Arazi, Mohammadjafari e Asadi, 2017; Turillazzi *et al.*, 2016)



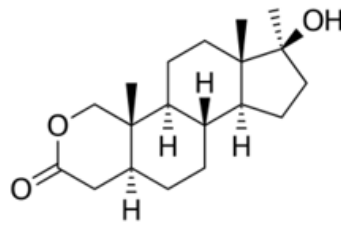
Testosterona



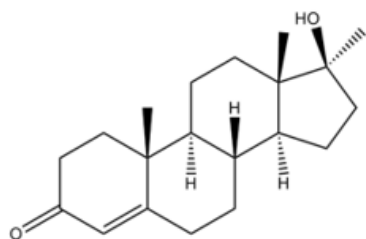
Stanozolol



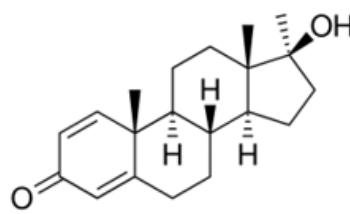
Nandrolona



Oxandrolona



Metiltestosterona



Metildienolona

Figura 1 - Estrutura química dos principais EAA

III. Mecanismo de ação

Os androgénios têm efeitos nas diversas partes do corpo, como músculos, ossos, fígado, rins, tecidos reprodutivos, e nos sistemas imunológico, nervoso central e hematopoiético.

Os efeitos androgénicos são exercidos logo no feto masculino, onde são responsáveis pelo desenvolvimento do sistema reprodutor. (Kicman, 2008; Wilson *et al.*, 1981)

Já na puberdade, o crescimento dos testículos, genitália externa e das glândulas reprodutivas acessórias masculinas (próstata, vesículas seminais e bulbouretrais) são devido aos efeitos androgénicos das hormonas androgénicas. As características sexuais secundárias como o aumento da laringe causando engrossamento da voz, o crescimento de pêlos terminais (nas regiões púbica, axilar e facial), aumento da atividade das glândulas sebáceas e efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) como perturbação da libido e aumento da agressividade são os efeitos androgénicos. Na puberdade, os efeitos anabólicos são o crescimento do músculo esquelético e ósseo. (Kicman, 2008)

Os EAA produzem os seus efeitos através da ação de sinalização dos recetores androgénicos (AR) que estão distribuídos pelos vários tecidos e órgãos do corpo humano. A ligação a estes recetores pode ocorrer através de três mecanismos diferentes: ligação direta ao recetor androgénico, ligação via di-hidrotestosterona (DHT) que é resultante da ação da 5 α -redutase e ligação via recetores de estrogénio.

No caso da testosterona livre, esta é transportada para o citoplasma da célula alvo e a ligação pode ocorrer diretamente ou após a conversão em 5- α -di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima citoplasmática 5-alfa redutase. No núcleo da célula, a testosterona irá produzir *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) através da ligação ao recetor de androgénio. O DNA resultante dessas ligações irá ativar a transcrição de genes responsivos específicos, que irão ter ação na síntese proteica. (Kicman, 2008)

A administração de doses elevadas de testosterona leva a níveis elevados de estrogénio por ação da enzima aromatase e de DHT por ação da enzima 5 α -redutase. Os níveis elevados de estrogénio são os responsáveis por efeitos colaterais como supressão da produção de *Luteinizing Hormone* (LH) e *Follicle-stimulating Hormone* (FSH). Por sua vez a DHT poderá causar calvície masculina ou aumento de pêlos no corpo. (Ding *et al.*, 2021)

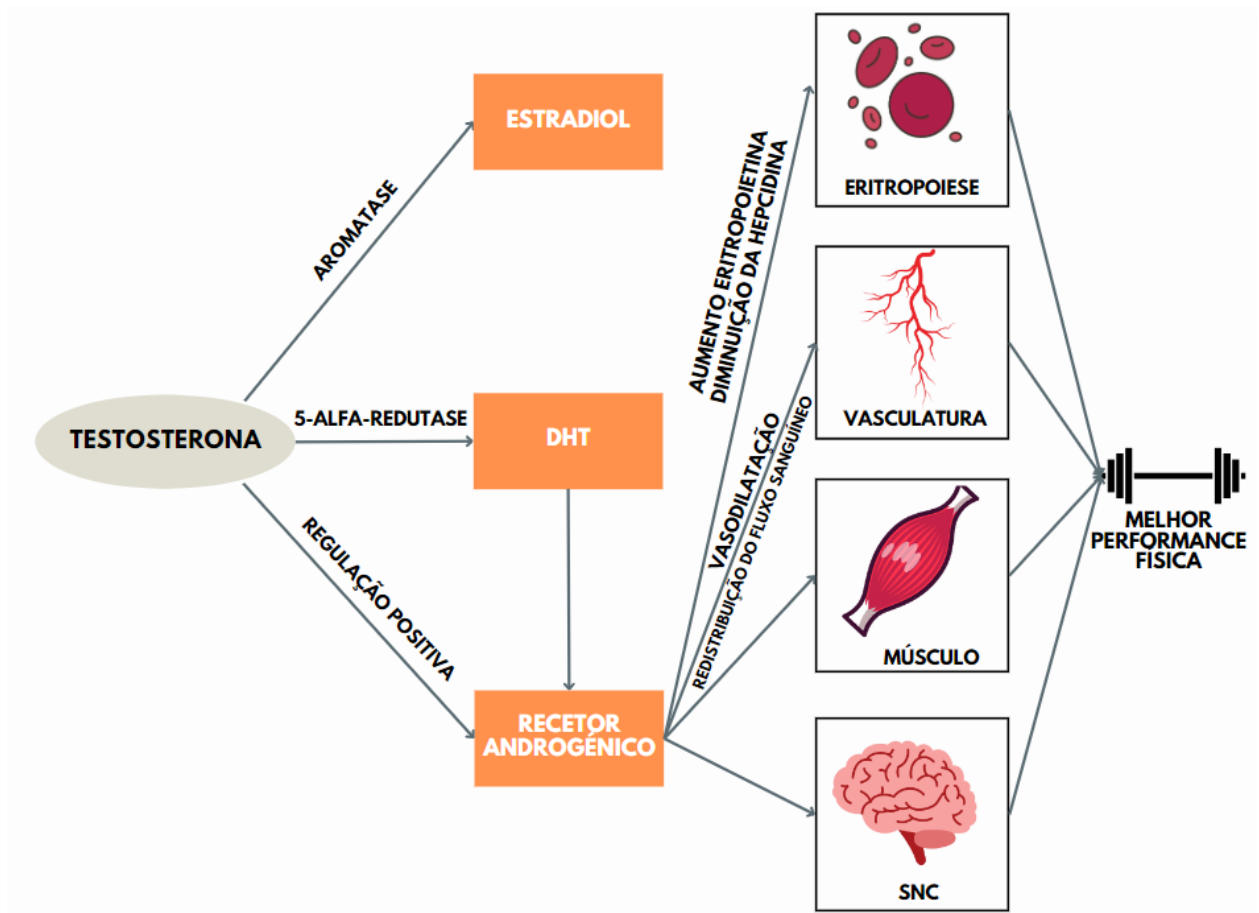


Figura 2 - Mecanismos de ação dos EAA (Adaptado de Cheung e Grossmann, 2018)

Essencialmente há duas formas de aumentar a concentração de EAA na circulação: (i) através da administração direta de testosterona ou dos seus derivados sintéticos ou (ii) administração de compostos que aumentem a produção endógena de testosterona. (Anawalt, 2019)

O nível elevado de testosterona pode ter um efeito antagonista sobre os receptores de glicocorticóides, que causará inibição da síntese de glicose e do catabolismo de proteínas, levando a um aumento da massa muscular. A inibição da ação dos glicocorticóides se deve à estimulação do eixo da hormona do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-I. (Ding *et al.*, 2021)

Por outro lado, a testosterona é convertida pela ação da aromatase em estradiol e este é interconvertido em estrona, por ação da enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase. Estes estrogénios influenciam a diferenciação cerebral e sexual, o aumento da massa óssea e muscular e as funções sexuais. Altas doses de EAA exercem um efeito antiestrogénico devido a uma regulação negativa dos receptores androgénicos e uma competição dos estrogénios com os seus receptores. (Arazi, Mohammadjafari e Asadi, 2017)

Os EAA podem alterar a função dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial e dos sistemas de monooxigenase, causando assim um desequilíbrio na produção e neutralização de radicais livres, desencadeando *stress* oxidativo. O *stress* oxidativo desempenha um papel importante na neurotoxicidade mediada por EAA: os androgénios podem ser neuroprotetores em casos de baixos níveis de *stress* oxidativo, no entanto, podem aumentar o dano cerebral em casos de *stress* oxidativo elevado. (Arazi, Mohammadjafari e Asadi, 2017; Turillazzi *et al.*, 2016)

O dano relacionado ao EAA está associado à ativação da apoptose. Altas concentrações de EAA podem induzir neurotoxicidade envolvendo o processo apoptótico e neurodegeneração. (Basile *et al.*, 2013)

A administração suprafisiológica de EAA diminui a massa gorda e aumenta a massa proteica. Nos músculos esqueléticos levam a aumento da síntese proteica, diminuição da quebra de proteínas, formação elevada de novos miotubos e mionúcleos provocando assim aumento da massa e da força muscular. (Chaves *et al.*, 2006)

Além disso, a testosterona tem efeitos anti-inflamatórios e melhora a sensibilidade à insulina devido à sua capacidade de reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 β , interleucina-6, e reduzir a circulação de células inflamatórias.

A superativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pode levar a alterações no sistema cardiovascular observadas em indivíduos que tomam EAA para fins de *doping*. O aumento do nível de aldosterona está ligado à ocorrência de doenças cardíacas, independentemente do aumento da pressão arterial. (Chrostowski *et al.*, 2011)

Stress oxidativo, apoptose, inflamação e alterações na homeostase endócrina são então os mecanismos responsáveis pelos efeitos adversos dos EAA e por danos nos diversos órgãos. Embora os EAA tenham vários efeitos positivos, doses suprafisiológicas e abuso de EAA podem levar a sérias consequências em todos os tecidos e órgãos do corpo. (Kicman, 2008)

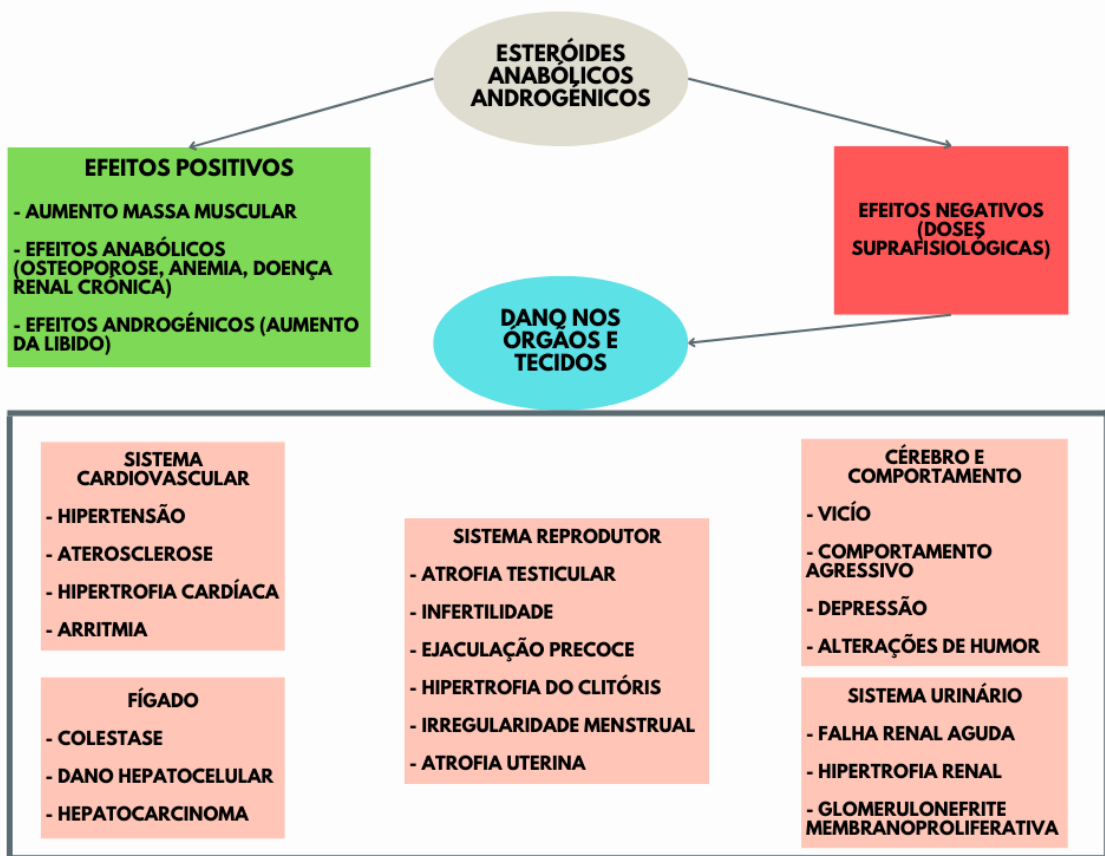


Figura 3 - Resumo dos efeitos positivos e negativos dos EAA (Adaptado de Albano *et al.*, 2021)

IV. Uso terapêutico

Os EAA são mais conhecidos pelo seu potencial de abuso e pelos riscos associados, no entanto estes compostos têm utilidade terapêutica. O seu uso a nível terapêutico tem sido controverso, devido essencialmente à dificuldade de encontrar preparações com bom perfil de eficácia e segurança e que possam ser administradas por via oral. Isto levou ao desenvolvimento de moléculas sintéticas onde foram separados os efeitos anabólicos dos efeitos androgénicos, com vista a minimizar os efeitos adversos destas substâncias.

Atualmente a utilização de EAA já está aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em situações de hipogonadismo primário, puberdade tardia, hipogonadismo hipogonadotrófico, deficiência de gonadotrofina e de hormona libertadora de LH, assim como em vários tumores. O uso de testosterona está indicado em insuficiência testicular primária em pacientes com criptorquidia, orquite, torção testicular e síndrome de desaparecimento do testículo. No caso de homens com hipogonadismo o papel dos EAA passa pela reposição dos valores fisiológicos de testosterona levando então ao aumento da força e da massa muscular, assim como da densidade óssea.

Outras indicações terapêuticas incluem a estimulação da medula óssea em leucemia, anemia aplástica, insuficiência renal, estimulação do apetite e massa muscular em neoplasias e síndrome de imunodeficiência adquirida. (Patt *et al.*, 2020)

O uso destas substâncias em pacientes com caquexia, resultante da infeção pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), mostrou benefícios, uma vez que ajuda a manter/aumentar a massa corporal, a massa muscular e o peso corporal. Pelo mesmo efeito estes podem ser utilizados em homens mais idosos por forma a prevenir a sarcopenia associada à idade, que resulta muitas vezes numa maior fragilidade e maior risco de quedas. Os EAA têm sido utilizados em crianças com distúrbios no crescimento ou atrasos na puberdade.

Há estudos que concluem que o uso de EAA pode reduzir a atrofia muscular induzida por imobilização, como no caso de lesões em atletas cujo tempo de recuperação seja longo e impliquem a redução/interrupção de exercício físico.

O potencial destes compostos na cicatrização de tecidos em feridas ou queimaduras graves tem sido explorado.

A capacidade de estimulação da eritropoiese dos EAA levou a que estes tenham sido utilizados em anemias, leucemias e outros distúrbios hematológicos. (Shahidi, 2001)

Os resultados de todas estas aplicações têm sido positivos, no entanto, como a maioria delas se baseia no efeito de estimulação do crescimento muscular e aumento da força e massa muscular, após a interrupção do tratamento verifica-se regressão dos resultados, com perda de peso e de massa muscular, pelo que é necessário determinar uma dose mínima eficaz para terapia de manutenção em casos de perda muscular crónica. Os efeitos adversos resultantes do uso a longo prazo devem ser avaliados. Assim, apesar de todos os benefícios que estas substâncias podem trazer a nível medicinal ainda é necessário haver uma otimização da sua utilização, para que sejam mais seguros e eficazes e possam ser utilizados mais amplamente. (Tauchen *et al.*, 2021)

V. Efeitos adversos mais comuns e riscos associados

a. Efeitos cardiovasculares

Em níveis normais os EAA têm efeitos positivos no sistema cardiovascular, no entanto, em doses suprafsiológicas produzem toxicidade nesse sistema, aumentando o risco cardiovascular e aumentando a incidência de aterosclerose, apoptose miocárdica, hipertrofia cardíaca, tromboembolismo e arritmia. (Baggish *et al.*, 2017; Liu, Wu e Cui, 2019)

A aterosclerose envolve a formação de placas de gordura nas artérias provocando o seu estreitamento. O uso de EAA pode induzir distúrbios no metabolismo lipídico, diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), que aumentam o risco de aterosclerose. (Golestani *et al.*, 2012)

Os EAA podem induzir apoptose miocárdica dose-dependente. Um estudo sugeriu que os androgênios promovem o influxo de cálcio e a mobilização de cálcio no retículo sarcoplasmático para aumentar a permeabilidade mitocondrial, o que leva à libertação de fatores de apoptose, como o citocromo C, fator indutor de apoptose e caspase, resultando em apoptose. (Vicencio *et al.*, 2006)

A hipertrofia cardíaca pode ser induzida por EAA uma vez que estes aumentam a síntese proteica, processo vital no crescimento cardíaco pela ativação do AR intracelular. Outro mecanismo nos quais estes compostos estão envolvidos é a estimulação da produção de colagénio e do crescimento fibroblástico do miocárdio. No entanto, estes efeitos apenas são significativos nos utilizadores destes compostos de forma prolongada, pelo efeito cumulativo na hipertrofia cardíaca, podendo causar disfunção cardíaca e até insuficiência cardíaca. (Baggish *et al.*, 2017)

Os utilizadores de EAA têm risco aumentado de embolia arterial e intracardíaca e uma incidência mais elevada de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. (Fрати *et al.*, 2015) O aumento da produção e agregação de plaquetas leva à expansão da faixa de tromboembolia e promove a produção de trombina e tromboxano A2 (TXA2), que inibem a produção de prostaciclina (prostaglandina I2, um inibidor da agregação plaquetária) e resulta em hipercoagulabilidade, levando então a risco mais elevado de tromboembolismo. (Riezzo *et al.*, 2011)

Os EAA podem induzir atividade elétrica anormal do coração. Um estudo mostrou que o uso prolongado de uma dose suprafsiológica de EAA induz distúrbios cardíacos, uma

vez que afetam os sistemas de neurotransmissores, como o sistema dopaminérgico, o sistema 5-hidroxitriptofano e o sistema *Gamma-AminoButyric Acid* (GABA), podendo causar disfunção nervosa autónoma. (Barbosa Neto *et al.*, 2018)

b. Alterações de comportamento

Em concentrações superiores ao nível fisiológico os EAA afetam várias funções do sistema nervoso central, tais como memória, agressividade, ansiedade e depressão, particularmente em indivíduos predispostos. Estes compostos afetam a síntese, metabolismo e degradação de neurotransmissores. A ansiedade é provocada pela inibição dos efeitos GABAérgicos através do fator de libertação da corticotrofina. A alteração da expressão do neurotransmissor envolvido no controlo da agressividade assim com a indução da fosforilação do receptor N-Metil D-Aspartato (NMDA) resultam num incremento da agressividade. (Albano *et al.*, 2021; Hauger *et al.*, 2021)

c. Efeitos Hepáticos

O fígado é o principal local de eliminação dos EAA, pelo que a hepatotoxicidade é um dos principais efeitos adversos destes compostos. O stress oxidativo das células hepáticas é o mecanismo responsável por este efeito, uma vez que após a ativação do recetor AR observa-se um aumento das espécies reativas de oxigénio. As consequências mais comuns resultantes deste efeito adverso são a peliose e a colestase. A peliose é a presença de espaços císticos dispersos, pequenos e cheios de sangue em todo o parênquima hepático. Esta doença poderá ser causada pela indução da hiperplasia dos hepatócitos responsáveis pela obstrução mecânica das veias hepáticas e a génese de nódulos e tumores. A colestase associada aos EAA não é caracterizada pela presença de necrose e inflamação. Este tipo de colestase apresenta valores de bilirrubina e fosfatase alcalina elevados, e ligeiro aumento das aminotransferases, indicando lesão hepatocelular mínima apesar da presença de icterícia. (Niedfeldt, 2018)

d. Ação sobre o sistema urinário

O sistema urinário é afetado pelos EAA, visto que a ativação dos AR dos tecidos renais leva ao crescimento celular e hipertrofia do rim. A atividade da testosterona e dos seus derivados pode causar fibrose renal após exposição prolongada. Estes podem provocar stress oxidativo pela diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, como glutatona redutase e glutatona peroxidase.

Os EAA podem causar alterações histopatológicas tais como atrofia e fragmentação glomerular, rutura da parede tubular, degeneração vacuolar do epitélio de revestimento dos

túbulos proximais e hemorragia entre os túbulos. Os principais mecanismos envolvidos no dano do sistema urinário são o *stress* oxidativo, a apoptose e a inflamação. (Albano *et al.*, 2021)

e. Ação sobre o sistema reprodutor

Os EAA são essenciais no desenvolvimento dos órgãos reprodutores masculinos, na puberdade e na função sexual masculina. No entanto, a administração de doses supra-fisiológicas leva a um *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipofisário, alterando a secreção de FSH e LH, podendo causar infertilidade. Estes compostos estão envolvidos em casos de disfunção erétil, anorgasmia e ejaculação precoce. (Nieschlag e Vorona, 2015)

A ação dos EAA está associada ao comprometimento da espermatogênese resultando na diminuição de espermátídios. Foi ainda relacionada a influência destes compostos no aumento da taxa de apoptose de células espermatogênicas, o que justifica o comprometimento acima referido. (Osta, El *et al.*, 2016)

VI. Detecção e quantificação em desportistas : métodos atuais e futuros

O número de utilizadores de EAA tanto em atletas de alta competição como na população em geral tem vindo a aumentar devido à vantagem competitiva que estes conferem assim como à sua capacidade de aumentar o crescimento muscular e força em geral, tornando assim mais fácil a obtenção de resultados desportivos ou de uma melhor imagem. Desta forma, a comunidade científica tem vindo a revelar um maior foco na procura de um método de deteção e quantificação dos EAA simples, rápido e preciso. (Anawalt, 2019)

O uso destas substâncias nos atletas profissionais tem levado a que os casos de *doping* sejam cada vez mais comuns. Dada a vantagem competitiva obtida pela utilização dos EAA, e sendo que o desporto não se resume apenas ao sucesso desportivo, mas a interesses financeiros, o esforço para desenvolver estratégias que encubram o usos dos mesmos tem vindo a crescer. Atualmente, estima-se que haja milhões de utilizadores de esteróides anabolizantes e a procura tem vindo a aumentar.

O método que tem sido utilizado nas últimas décadas para a determinação de EAA é um teste imunológico que usa a interação anticorpo-antigénio. Dentro destes ensaios, o mais antigo e mais comum devido à sua precisão e fiabilidade é o radioimunoensaio (RIA) que utiliza um anticorpo ou um antigénio radioativo para efetuar a determinação. No entanto, devido aos problemas associados à utilização de radioisótopos estes ensaios têm vindo a ser substituídos. Estes testes imunológicos apresentam vantagens como a alta sensibilidade e o custo-benefício, embora tenham desvantagens como presença de falsos positivos ou quantificação não exata devido á baixa especificidade do anticorpo utilizado. (Walpurgis, Piper e Thevis, 2022)

Assim, por forma a obter resultados mais fiáveis estas técnicas podem ser complementadas por cromatografia gasosa-espetrometria de massa e cromatografia líquida-espetrometria de massa. (la Torre, de, Iannone e Botrè, 2021)

A separação cromatográfica de amostras biológicas combinada com a deteção de massa constitui a base do controlo *antidoping* e da deteção de EAA em geral. Estas técnicas possuem alta sensibilidade e especificidade e servem para determinar EAA sintéticos e endógenos. Nos controlos *antidoping* é efetuada a deteção desses grupos de substâncias e seus metabolitos em amostras de urina. Ainda assim estes métodos têm limitações, uma vez que

utilizam equipamentos caros e são necessários operadores altamente qualificados. (Huml et al., 2022)

Para o futuro estão a ser desenvolvidas metodologias envolvendo biossensores e sensores artificiais que apresentam grande potencial para resolver os problemas e desafios associados à determinação de EAA.

VII. Infecção por SARS-COV-2 e EAA

O uso de EAA demonstrou afetar o sistema imunológico, resultando em efeitos imunoestimulatórios no caso de EAA com alterações no núcleo esteróide que estimulam a proliferação de células T e outras células do sistema imunitário. Já em EAA cujo núcleo esteróide esteja preservado o efeito observado é o oposto, isto é, imunossupressor, visto que reduzem o número de células imunitárias e as suas funções. (Marshall-Gradisnik *et al.*, 2009)

No fim de 2019, um surto de síndrome respiratória aguda de origem desconhecida teve origem em Wuhan, China. A prevalência de SARS-COV-2, a sua rápida transmissão e o aumento das taxas de mortalidade rapidamente levaram a Organização Mundial de Saúde a declarar uma pandemia no dia 12 de março de 2020. Muitos dos indivíduos infetados eram assintomáticos, no entanto, os sintomas mais comuns em 50% dos pacientes com SARS-COV-2 foram febre, dor de garganta, tosse, fadiga, dor de cabeça e mialgia.

A infecção por SARS-COV-2 pode afetar o sistema imunológico causando linfopenia, que é uma diminuição do número de linfócitos no sangue, levando a uma supressão das respostas imunitárias.

A possível influência do uso ilegal de EAA com o objetivo de crescimento muscular no agravamento dos sintomas provocados pela SARS-COV-2 foi uma questão levantada e estudada devido à influência que estas substâncias podem ter no sistema imunitário. Os resultados desse estudo indicam que o consumo de EAA pode afetar o risco e a gravidade dos sintomas de SARS-COV-2. o género parece ter influência, sendo que os indivíduos do sexo masculino apresentaram maior risco e gravidade dos sintomas relativamente aos indivíduos do sexo feminino. O sintoma mais comum entre os utilizadores de EAA foi dor muscular ou articular. A gravidade dos sintomas em utilizadores atuais de EAA foi cerca de duas vezes superior quando comparado a não utilizadores de EAA ou antigos utilizadores. Estes resultados podem ser consequência dos efeitos dos EAA no sistema imunológico, que é diretamente responsável pela expressão e gravidade dos sintomas da SARS-COV-2.

Os resultados deste estudo sugerem que há uma relação entre a utilização de EAA e o risco e gravidade dos sintomas de SARS-COV-2, no entanto, mais estudos precisam de ser realizados para comprovar esta informação. (Althobaiti *et al.*, 2022)

VIII. Perspetivas futuras e conclusões

Os EAA possuem propriedades valiosas para o tratamento de certas patologias. No entanto, estes compostos continuam a ser conhecidos maioritariamente pelo seu uso ilícito e pelos efeitos negativos que têm na saúde dos seus utilizadores. Desta forma, cabe aos profissionais de saúde, entre eles os farmacêuticos, alertar e informar para os perigos dos EAA, e é essencial a criação de legislação que proíba ou dificulte o acesso a estas substâncias, com crescente procura, e relativa facilidade de aquisição. A intervenção das autoridades e dos profissionais de saúde é essencial na prevenção e combate ao uso ilícito destes compostos, através de campanhas de sensibilização e informação dos mais jovens para evitar que estes iniciem a utilização destes compostos e através do desenvolvimento de métodos de deteção e quantificação que permitam rastrear os grupos onde é mais comum a sua utilização para que se possa fazer uma intervenção com o objetivo de diminuir do número de utilizadores.

Não obstante, os efeitos terapêuticos dos EAA devem ser explorados, e mais estudos deverão ser desenvolvidos para que se possa retirar o máximo das potencialidades destes compostos, cabendo aos farmacêuticos, enquanto profissionais especialistas da investigação, a procura de novos alvos terapêuticos e novas moléculas com utilidade terapêutica.

Os efeitos androgénicos e anabólicos dos EAA têm aplicações diferentes, pelo que o desenvolvimento de novos compostos com a separação destes efeitos poderá representar uma estratégia importante para a maior utilização na terapêutica, diminuindo assim a ocorrência de efeitos adversos, e tornando estes compostos mais seguros e eficazes.

Apesar do conhecimento atual acerca destas substâncias, há ainda muitos mecanismos subjacentes que não são conhecidos, pelo que um maior foco da investigação nesta área permitiria compreender melhor a forma como estes atuam, a forma como são úteis nas aplicações terapêuticas atuais e outras novas que poderão surgir e a forma como provocam os seus efeitos adversos e como os poderemos diminuir/prevenir.

Posto isto, considero que estes compostos poderão ter grande utilidade na área farmacêutica, com aplicações únicas e sendo um tópico relativamente pouco abordado representam uma boa oportunidade para investigação e exploração futura.

Referências Bibliográficas

- ALBANO, Giuseppe Davide *et al.* - **Review adverse effects of anabolic-androgenic steroids: A literature review.** *Healthcare (Switzerland)*. . ISSN 22279032. 9:1 (2021). doi: 10.3390/healthcare9010097.
- ALTHOBAITI, Yusuf S. *et al.* - **Potential Association between the Use of Anabolic Steroids and COVID-19 Infection.** *Healthcare (Switzerland)*. . ISSN 22279032. 10:2 (2022). doi: 10.3390/healthcare10020196.
- AMSTERDAM, Jan VAN; OPPERHUIZEN, Antoon; HARTGENS, Fred - **Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids.** *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. . ISSN 02732300. 57:1 (2010) 117–123. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.02.001.
- ANAWALT, Bradley D. - **Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. . ISSN 19457197. 104:7 (2019) 2490–2500. doi: 10.1210/jc.2018-01882.
- ARAZI, Hamid; MOHAMMADJAFARI, Heidar; ASADI, Abbas - **Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men.** *Toxicology Reports*. . ISSN 22147500. 4:2017) 282–286. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.05.005.
- BAGGISH, Aaron L. *et al.* - **Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use.** *Circulation*. . ISSN 15244539. 135:21 (2017) 1991–2002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945.
- BARBOSA NETO, Octávio *et al.* - **Long-term anabolic steroids in male bodybuilders induce cardiovascular structural and autonomic abnormalities.** *Clinical Autonomic Research*. . ISSN 16191560. 28:2 (2018) 231–244. doi: 10.1007/s10286-017-0470-2.
- BASILE, John R. *et al.* - **Supraphysiological doses of performance enhancing anabolic-androgenic steroids exert direct toxic effects on neuron-like cells.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*. . ISSN 16625102. APR (2013). doi: 10.3389/fncel.2013.00069.
- CHAVES, Elen Aguiar *et al.* - **Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes.** *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. . ISSN 09600760. 99:4–5 (2006) 223–230. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.01.004.
- CHEUNG, Ada S.; GROSSMANN, Mathis - **Physiological basis behind ergogenic effects of anabolic androgens.** *Molecular and Cellular Endocrinology*. . ISSN 18728057. 464:2018)

14–20. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.047.

CHROSTOWSKI, K. *et al.* - **Renin-angiotensin-aldosterone system in bodybuilders using supraphysiological doses of anabolic-androgenic steroids.** *Biology of Sport.* . ISSN 0860021X. 28:1 (2011) 11–17. doi: 10.5604/935862.

DING, Jack B. *et al.* - **Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects.** *Journal of Sports Medicine.* . ISSN 2356-7651. 2021:2021) 1–9. doi: 10.1155/2021/7497346.

FRATI, Paola *et al.* - **Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptical, Histopathological and Toxicological Findings**

GOLESTANI, Reza *et al.* - **Adverse cardiovascular effects of anabolic steroids: Pathophysiology imaging.** *European Journal of Clinical Investigation.* . ISSN 00142972. 42:7 (2012) 795–803. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02642.x.

HAUGER, Lisa E. *et al.* - **Anabolic androgenic steroids, antisocial personality traits, aggression and violence.** *Drug and Alcohol Dependence.* . ISSN 18790046. 221:2021). doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108604.

HILL, Stephanie A.; WARING, W. Stephen - **Pharmacological effects and safety monitoring of anabolic androgenic steroid use: differing perceptions between users and healthcare professionals.** *Therapeutic Advances in Drug Safety.* . ISSN 2042-0986. 10:2019) 204209861985529. doi: 10.1177/2042098619855291.

HUML, Lukáš *et al.* - **Advances in the determination of anabolic-androgenic steroids: From standard practices to tailor-designed multidisciplinary approaches.** *Sensors.* . ISSN 14248220. 22:1 (2022). doi: 10.3390/s22010004.

KANAYAMA, Gen; HUDSON, James I.; POPE, Harrison G. - **Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: A looming public health concern?** *Drug and Alcohol Dependence.* . ISSN 03768716. 98:1–2 (2008) 1–12. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.05.004.

KICMAN, A. T. - **Pharmacology of anabolic steroids.** *British Journal of Pharmacology.* . ISSN 00071188. 154:3 (2008) 502–521. doi: 10.1038/bjp.2008.165.

LA TORRE, Xavier DE; IANNONE, Michele; BOTRÈ, Francesco - **Improving the detection of anabolic steroid esters in human serum by LC–MS.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* . ISSN 1873264X. 194:2021). doi: 10.1016/j.jpba.2020.113807.

LIU, Jian Di; WU, Yan Qing; CUI, Yi - **Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular**

risk. Chinese Medical Journal. . ISSN 25425641. 132:18 (2019) 2229–2236. doi: 10.1097/CM9.0000000000000407.

MARSHALL-GRADISNIK, Sonya *et al.* - **Anabolic androgenic steroids effects on the immune system: A review.** Central European Journal of Biology. . ISSN 1895104X. 4:1 (2009) 19–33. doi: 10.2478/s11535-008-0058-x.

MULLEN, Carrie *et al.* - **Anabolic androgenic steroid abuse in the United Kingdom: An update.** British Journal of Pharmacology. . ISSN 14765381. 177:10 (2020) 2180–2198. doi: 10.1111/bph.14995.

NIEDFELDT, Mark W. - **Anabolic Steroid Effect on the Liver** Disponível em: <https://journals.lww.com/acsm-csmr/pages/default.aspx>

NIESCHLAG, Eberhard; VORONA, Elena - **Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: Effects on reproductive functions.** European Journal of Endocrinology. . ISSN 1479683X. 173:2 (2015) R47–R58. doi: 10.1530/EJE-15-0080.

OSTA, Rabih EL *et al.* - **Anabolic steroids abuse and male infertility.** Basic and Clinical Andrology. . ISSN 20514190. 26:1 (2016). doi: 10.1186/s12610-016-0029-4.

PATT, Melanie *et al.* - **Profiling of anabolic androgenic steroids and selective androgen receptor modulators for interference with adrenal steroidogenesis.** Biochemical Pharmacology. . ISSN 18732968. 172:2020). doi: 10.1016/j.bcp.2019.113781.

RIEZZO, I. *et al.* - **Heart Disease Induced by AAS Abuse, Using Experimental Mice/Rats Models and the Role of Exercise-Induced Cardiotoxicity**

RONDE, Willem DE; SMIT, Diederik L. - **Anabolic androgenic steroid abuse in young males.** Endocrine Connections. . ISSN 20493614. 9:4 (2020) R102–R111. doi: 10.1530/EC-19-0557.

SHAHIDI, Nasrollah T. - **A Review of the Chemistry, Biological Action, and Clinical Applications of Anabolic-Androgenic Steroids**

TAUCHEN, Jan *et al.* - **Medicinal use of testosterone and related steroids revisited.** Molecules. . ISSN 14203049. 26:4 (2021). doi: 10.3390/molecules26041032.

TURILLAZZI, Emanuela *et al.* - **Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: The mutual crosstalk between ROS and NF-κB.** Journal of Cellular and Molecular Medicine. . ISSN 15821838. 20:4 (2016) 601–612. doi: 10.1111/jcmm.12748.

VICENCIO, Jose Miguel *et al.* - **Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes.** *Endocrinology*. . ISSN 00137227. 147:3 (2006) 1386–1395. doi: 10.1210/en.2005-1139.

WALPURGIS, Katja; PIPER, Thomas; THEVIS, Mario - **Androgens, sports, and detection strategies for anabolic drug use.** *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. . ISSN 15321908. 2022). doi: 10.1016/j.beem.2021.101609.

WILSON, J. D. *et al.* - **The role of gonadal steroids in sexual differentiation.** *Recent progress in hormone research*. . ISSN 00799963. 37:1981) 1–39. doi: 10.1016/b978-0-12-571137-1.50006-2.