



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria João Caseiro Corte Real

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. David Costa e do Dr. Diogo Dias e Monografia intitulada “Efeitos Neurológicos dos Esteroides Androgénicos Anabolizantes” sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria João Caseiro Corte Real

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. David Costa e do Dr. Diogo Dias e Monografia intitulada “Efeitos Neurológicos dos Esteroides Androgénicos Anabolizantes” sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Maria João Caseiro Corte Real, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018306862, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Efeitos Neurológicos dos Esteroides Androgénicos Anabolizantes” apresentado 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, 1 de setembro de 2023.

Maria João Caseiro Corte Real
(Maria João Caseiro Corte Real)

Agradecimentos

Aos meus pais, por me deixarem sonhar e tornarem tudo possível.

À minha irmã, por ser sempre a primeira a acreditar em mim.

À Francisca, à Maria e à Mariana, por olharem sempre por mim e tanta vez terem sido a
minha casa.

À minha madrinha, que tive a “sorte” de encontrar no primeiro dia e que levo para a vida.
Não existem palavras suficientes para lhe agradecer.

À Joana por ser inspiração e por ver sempre o melhor em mim.

Às CFs, por me terem acolhido e terem caminhado ao meu lado durante estes anos.

À minha família e amigos pelo apoio constante.

À minha orientadora Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva por ser um exemplo e
por todo o apoio, disponibilidade e dedicação.

Ao Dr. Diogo Dias e toda a equipa da Farmácia dos Olivais por me acolherem
calorosamente desde o primeiro dia e me terem ensinado tanto.

Ao Dr. David Costa e restante equipa da BasePoint Consulting Services por todo o
conhecimento transmitido.

A Coimbra, por ser história breve que sempre terei vontade de ler.
Lembra-te de mim.

Índice

Capítulo I - Relatório de Estágio em Consultoria Farmacêutica

Abreviaturas.....	7
Introdução.....	8
1. Estágio na BasePoint.....	9
2. Análise SWOT.....	10
2.1. Forças.....	10
2.1.1. Integração na equipa.....	10
2.1.2. Formações internas.....	10
2.1.3. Autonomia, espírito crítico e responsabilidade.....	11
2.1.4. Competências desenvolvidas.....	11
2.2. Fraquezas.....	11
2.2.1. Duração do estágio.....	11
2.2.2. Escassa informação disponível.....	11
2.3. Oportunidades.....	12
2.3.1. Ambiente empresarial multidisciplinar.....	12
2.3.2. Aplicação de conhecimentos teóricos em contexto real.....	12
2.3.3. Participação em decisões.....	13
2.4. Ameaças.....	13
2.4.1. Dependência de clientes.....	13
2.4.2. Falhas na formação base do MIFC.....	13
2.4.3. Prazos curtos.....	13
Considerações Finais.....	15
Referências Bibliográficas.....	16

Capítulo II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	18
Introdução.....	19
1. Estágio na Farmácia dos Olivais.....	20
2. Análise SWOT.....	20
2.1. Forças.....	21
2.1.1. Integração na equipa.....	21
2.1.2. Preparação Individualizada da Medicação.....	21
2.1.3. Formações internas.....	22
2.2. Fraquezas.....	22
2.2.1. Associação DCI com marcas comerciais.....	22
2.2.2. Receitas manuais.....	23
2.2.3. Proximidade dos balcões.....	23
2.3. Oportunidades.....	24
2.3.1. Equipa jovem e dinâmica.....	24
2.3.2. Desenvolvimento de capacidades de comunicação.....	24
2.4. Ameaças.....	25
2.4.1. Medicamentos esgotados.....	25
2.4.2. Falhas na formação base do MIFC.....	25
2.4.3. Falhas na comunicação com centros de saúde e médicos de família.....	26

3. Casos Práticos.....	26
Considerações Finais.....	29
Referências Bibliográficas.....	30

Capítulo III - Efeitos Neurológicos dos Esteroides Androgénicos Anabolizantes

Abreviaturas.....	32
Introdução.....	35
1. Esteroides androgénicos anabolizantes clássicos.....	36
2. Novos esteroides androgénicos anabolizantes (designer steroids).....	38
3. Relação estrutura-atividade.....	38
4. Farmacologia dos esteroides androgénicos anabolizantes.....	39
4.1. O recetor androgénio.....	39
4.2. Mecanismo de ação.....	39
4.3. Efeitos farmacológicos.....	40
5. Utilização dos esteroides androgénicos anabolizantes no desporto.....	41
6. Utilização dos esteroides androgénicos anabolizantes na produção pecuária.....	42
7. Toxicidade dos esteroides androgénicos anabolizantes.....	43
7.1. Efeitos neurológicos e psiquiátricos.....	46
8. O papel do farmacêutico.....	48
Conclusão.....	49
Referências Bibliográficas.....	50

Capítulo I

Relatório de Estágio em Consultoria Farmacêutica

BasePoint Consulting Services



Janeiro de 2023 – março de 2023

Estágio sob a orientação do Dr. David Costa

Abreviaturas

CIR – do inglês, *Cosmetic Ingredient Review*

CPNP – do inglês, *Cosmetic Products Notification Portal*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIF – do inglês, *Product Information File*

SCCS – do inglês, *Scientific Committee on Consumer Safety*

SWOT – do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Introdução

O presente relatório foi realizado no âmbito da unidade de Estágio Curricular, visando a conclusão do segundo ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), lecionado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este mestrado é amplo e compreende uma formação multidisciplinar, que permite que o futuro Farmacêutico seja um profissional apto para se adequar às diversas áreas farmacêuticas.

Por nos ser dada a possibilidade de realizar outro estágio para além de Farmácia Comunitária, decidi escolher a área de Assuntos Regulamentares para complementar a minha formação académica. Este estágio, momento bastante ansiado, foi então a ponte entre a prática profissional e os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos durante quatro anos e meio de formação. Esta etapa final do meu percurso académico permitiu-me contactar com o dia a dia de uma empresa de consultoria farmacêutica, bem como estar rodeada de profissionais da área, que me transmitiram imenso conhecimento.

Este primeiro contacto realístico com a atividade profissional teve início no dia 9 de janeiro de 2023 e estendeu-se por um período de três meses, até ao dia 31 de março, sob a distinta orientação do Dr. David Dias Costa e sob supervisão da restante equipa. No decorrer desses tive a oportunidade de desenvolver diversos ficheiros de informações do produto (PIF) e ainda avaliar rotulagens, tanto de cosméticos como de suplementos alimentares. Assim, durante este período pude aprimorar o meu conhecimento, sobretudo nas áreas de Cosmética e Suplementos Alimentares, e demonstrar que a FFUC forma profissionais aptos para a realização da profissão farmacêutica.

O presente relatório serve então para descrever e comprovar os conhecimentos por mim adquiridos, bem como a experiência desenvolvida com o apoio de uma equipa experiente e dedicada. Assim, neste apresento uma análise SWOT, que contempla aquelas que considere as Forças (*Strengths*), as Fraquezas (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), no que diz respeito ao estágio, à integração da aprendizagem teórica na prática profissional e também à adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

I. Estágio na BasePoint

Estabelecida em 2015 em Coimbra, a BasePoint Consulting Services é uma microempresa cujo principal objetivo é dar resposta a diversos serviços de consultoria nas áreas de Cosmética, Suplementos Alimentares, Dispositivos Médicos, Produtos Químicos e Biocidas. Para isso dispõe de uma equipa multidisciplinar com vasto conhecimento dos produtos com que trabalha e que assim consegue fazer chegar os seus serviços não só a nível nacional, mas também internacional (BasePoint - Consulting Services, 2023).

Dentro da empresa, inicialmente adquiri formação, que me possibilitou adquirir as bases necessárias para poder trabalhar na área de assuntos regulamentares de cosméticos. Entende-se por produto cosmético *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”* (Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro).

Em Portugal, o Infarmed, I.P. é a Autoridade Competente responsável pela regulamentação e controlo, não só de medicamentos, mas também de produtos cosméticos. Para que um cosmético possa ser colocado no mercado português deve cumprir com algumas regras descritas no Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro e no Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro. Deve ainda possuir um PIF, dividido em duas partes. Na parte A devem estar descritas as características do produto, dos seus ingredientes e ainda informações relativas à sua segurança e na parte B uma avaliação de segurança sustentada na informação anterior (Decreto-Lei n.º 189/2008; Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro).

Durante o restante período em que integrei a equipa da BasePoint, tive a oportunidade de observar o trabalho da equipa e de aprender a executar, inicialmente com supervisão e, ao longo do tempo, de forma mais autónoma.

2. Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Integração na equipa.• Formações internas.• Autonomia, espírito crítico e responsabilidade.• Competências desenvolvidas.	<ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio.• Escassa informação disponível.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Ambiente empresarial multidisciplinar.• Aplicação de conhecimentos teóricos em contexto real.• Participação em decisões.	<ul style="list-style-type: none">• Dependência de clientes.• Falhas na formação base do MICE.• Prazos curtos.

2.1. Forças

2.1.1. Integração na equipa

A equipa da Basepoint Consulting Services é pequena e bastante jovem, o que permite uma relação de grande proximidade e cooperação, que aliada à dinâmica do grupo me permitiu uma natural e rápida integração, com consequente facilitada aprendizagem. Por serem apenas quatro elementos tive a oportunidade de trabalhar com todos individualmente, consolidando conhecimentos através da realização das mais diversas funções.

Durante estes meses foi sempre delineado um plano claro referente às tarefas a desempenhar, que facilitou não só o trabalho diário, bem como a compreensão do papel de um farmacêutico numa empresa de consultoria.

2.1.2. Formações internas

O estágio na BasePoint foi um estágio bastante completo e enriquecedor, dado que para além de toda a formação adquirida inerente à atividade profissional tive também a oportunidade de receber formações internas providas pelos colaboradores.

Inicialmente recebi formação relativa ao Regulamento (CE) n.º 1223/20094 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009 e, ainda na área dos cosméticos foi feita uma introdução a várias bases de dados como é o caso do CIR, do Cosing e do SCCS. Tais formações permitiram melhor compreensão da estrutura e conteúdo de um PIF, proporcionando todas as bases necessárias ao posterior desenvolvimento do mesmo.

2.1.3. Autonomia, espírito crítico e responsabilidade

Passada a fase inicial de formação fui responsável principalmente pelo desenvolvimento de PIFs e avaliação de rotulagens de produtos cosméticos, ambas tarefas cruciais no âmbito da avaliação de segurança dos produtos. Tais tarefas exigem para além de conhecimento científico, uma capacidade crítica bastante desenvolvida, para que possa ser feita a seleção da informação mais pertinente.

O apoio e confiança por parte da equipa foi constante durante todo o percurso na BasePoint e permitiu o desenvolvimento de todas as tarefas de forma autónoma tendo, no entanto, sido prestado auxílio e supervisão sempre que foi necessário. Desta forma pude sentir o peso da responsabilidade, sempre associado ao apoio da equipa.

2.1.4. Competências desenvolvidas

Durante o meu percurso na empresa senti que adquiri e fortaleci competências fundamentais no mundo do trabalho e à prática da atividade farmacêutica. De todas elas destaco o aperfeiçoamento da capacidade de pesquisa e seleção da informação recolhida, bem como competências informáticas, principalmente a nível do *Microsoft Word*[®] e *Microsoft Excel*[®].

Finalizado o estágio estou consciente de que fui capaz de adquirir e aprimorar aptidões em várias áreas que vão certamente ser úteis na integração do mercado de trabalho.

2.2. Fraquezas

2.2.1. Duração do estágio

A duração do estágio acaba por ser um ponto limitativo à aprendizagem, dada a elevada abrangência da área de consultoria. A BasePoint é uma empresa que presta serviços nas áreas de Cosmética, Dispositivos Médicos, Suplementos Alimentares e Biocidas e, por isso, apesar de me ter sido dada a oportunidade de abordar e trabalhar um pouco em cada setor, houve a necessidade de priorizar a área de maior abordagem na empresa – a Cosmética. Assim, o ideal seria a oportunidade de experimentar um estágio mais longo, viabilizando não só a capacidade de sedimentação de conhecimentos através da realização de um maior número de tarefas práticas, mas também a aquisição de aprendizagens complementares dentro da área.

2.2.2. Escassa informação disponível

Ao longo de todo o estágio uma das tarefas que mais realizei foi a elaboração de PIFs. Para que um PIF esteja completo e posteriormente o produto seja colocado no mercado tem

de ser feita uma avaliação de segurança, quer do produto, quer dos seus ingredientes. A segurança destes é avaliada segundo a informação existente disponível em bases de dados, como é o caso do SCCS. Muitas vezes o avaliador encontra sérias dificuldades nesta parte devido à escassez ou falta de sustentação da informação de muitos dos ingredientes. Assim, devido à inexperiência inicial de um estagiário, considero que este é um ponto fraco que, no entanto, se vai atenuando com o tempo.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Ambiente empresarial multidisciplinar

Até ao momento do início do estágio, apenas tinha tido contacto com a atividade profissional de um farmacêutico através de um estágio de verão em Farmácia Comunitária, que realizei no ano anterior. Como tal, a experiência no contexto empresarial da BasePoint permitiu contactar com excelentes profissionais e futuros colegas de profissão, que através das variadíssimas tarefas que exercem diariamente justificam a elevada abrangência da atividade farmacêutica. Assim, através do exemplo da equipa, fui motivada a conhecer e desenvolver capacidades em diferentes áreas farmacêuticas. Capacidades estas que num ambiente empresarial multidisciplinar constituem uma mais-valia para o futuro.

2.3.2. Aplicação de conhecimentos teóricos em contexto real

Unidades curriculares como Dermofarmácia e Cosmética e Assuntos Regulamentares do Medicamento, lecionadas durante o 4º ano e Dispositivos Médicos lecionada durante o 5º ano do curso revelaram-se extremamente úteis perante o trabalho que desenvolvi durante o estágio.

Uma das mais importantes oportunidades dos estágios curriculares é a de poder colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de quatro anos e meio de formação.

Durante o período de estágio foi possível perceber que essa aplicação em contexto real proporciona o desenvolvimento de capacidades improváveis de serem desenvolvidas num contexto apenas teórico. Através de todas as tarefas que me foram atribuídas, inerentes a variados fatores externos, aprimorei conhecimentos e capacidades que certamente são uma mais-valia para a minha formação.

2.3.3. Participação em decisões

A equipa da BasePoint é pouco numerosa, o que proporciona um contacto mais direto e uma ligação mais fácil entre colaboradores e estagiários. Um dos valores da empresa, que na minha opinião é extremamente importante, é a valorização da palavra de todos, independentemente de serem colaboradores ou estagiários. Desta forma, a possibilidade de contribuir para decisões oficiais motivou-me ao longo do estágio e proporcionou uma integração mais interessante e dinâmica, que consequentemente fomentou a minha autonomia e espírito crítico.

2.4. Ameaças

2.4.1. Dependência de clientes

A BasePoint apresenta-se como uma empresa de consultoria que presta serviços a outras empresas de diferentes áreas. Deste modo a quantidade de trabalho dentro da empresa vai variando conforme as necessidades dos clientes, sendo por isso considerado um trabalho dependente de terceiros. Por outro lado, é também condicionado pelos clientes no sentido em que são os seus produtos que ditam o que é preciso ser feito, ou seja, como a maioria dos clientes da BasePoint é da área da cosmética isso condicionou que o meu trabalho durante o estágio fosse mais voltado para essa mesma área.

2.4.2. Falhas na formação base do MICF

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é bastante amplo e completo, principalmente no que toca à área do medicamento. Cadeiras como Assuntos Regulamentares e Dermofarmácia e Cosmética revelaram-se extremamente importantes para o trabalho que desenvolvi. Estas são cadeiras extensas e que devido a alguma complexidade acabam por não ser tão aprofundadas como um estágio como este exige. Nesse sentido, penso que o plano de estudos poderia sofrer algumas alterações, nomeadamente através da inclusão de conteúdos da área de assuntos regulamentares de cosméticos, proporcionando aos alunos conhecimentos mais diversificados e uma formação mais segura e abrangente.

2.4.3. Prazos curtos

O mercado dermocosmético é um mercado extremamente dinâmico e em constante evolução. Assim, estas rápidas e constantes mudanças traduzem-se habitualmente em prazos

curtos para a entrega de tarefas, que podem não conferir o tempo necessário para a correta realização das tarefas requeridas.

Considero então que os prazos estabelecidos pelos clientes, por serem curtos, constituem uma ameaça à realização das tarefas e indiretamente uma pequena ameaça à aprendizagem do estagiário, já que em alturas de maior trabalho o acompanhamento não era realizado de uma forma tão próxima como gostaríamos.

Considerações Finais

São inerentes à atividade farmacêutica, competências técnicas e científicas que permitem o desempenho de funções em diferentes áreas da saúde, sendo uma delas a de Assuntos Regulamentares. Através da participação no estágio curricular da BasePoint Consulting Services foi-me concedida a oportunidade de experienciar um contexto simulado de trabalho na área da consultoria farmacêutica, principalmente ao nível da Cosmética. Desta forma, na reta final do percurso académico, pude expandir o meu conhecimento e desenvolver capacidades noutras áreas que não a do medicamento.

Tal como esperava, a oportunidade que a FFUC concede ao permitir que os seus alunos realizem um estágio complementar ao estágio em Farmácia Comunitária, permite consolidar e principalmente alargar conhecimentos, facilitando a formação de profissionais de excelência que no futuro certamente se irão destacar pela sua completa formação.

Termino este estágio ciente que muito mais há para aprender, no entanto certa de que a BasePoint e toda a sua equipa tiveram um papel chave em toda a minha evolução, tanto a nível pessoal, como profissional, contribuindo para que no futuro me torne numa profissional capaz de representar a classe farmacêutica com o compromisso e dedicação necessários.

Referências Bibliográficas

BasePoint - Consulting Services, 2023. (n.d.). Retrieved March 17, 2023, from <https://bpcs.pt/>

Decreto-Lei n.º 189/2008. (n.d.).

Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro. (n.d.).

Capítulo II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia dos Olivais



Abril de 2023 – julho de 2023

Estágio sob a orientação do Dr. Diogo Dias

Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

EC – Estágio Curricular

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TRAg – Testes Rápidos de Antígeno

Introdução

A unidade Estágio Curricular (EC), no âmbito do último semestre do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) proporciona o primeiro contacto com diferentes áreas da atividade farmacêutica, sendo o estágio em Farmácia Comunitária o único de cariz obrigatório. Por representar a ponte entre o fim do percurso académico e o início da atividade profissional, o EC apresenta-se como uma oportunidade para consolidar e alargar conhecimentos teóricos, bem como interligá-los com casos práticos e reais.

Segundo a Constituição da República Portuguesa, o acesso à saúde é um direito fundamental dos cidadãos e por isso deve estar assente num sistema de oferta universal e de acesso equitativo (Diário Da República, 1.ª Série ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA). As farmácias são essenciais e devem constar nesse sistema, pois têm um papel preponderante no aconselhamento ao utente e dada a sua acessibilidade à população são consideradas uma das principais portas de entrada no Sistema Nacional de Saúde (SNS) e, em muitas zonas do território nacional, a única estrutura capaz de prestar cuidados de saúde (Diário Da República, 1.ª Série-n.º 168-31 de agosto de 2007 MINISTÉRIO DA SAÚDE Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto).

Segundo o ponto 2 do Artigo 2º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, são vários os serviços que podem ser prestados pelas farmácias que tomam uma maior relevância. Para além da dispensa de medicamentos, venda de dispositivos médicos e cosméticos, aconselhamento ao utente no que toca a saúde, prevenção da doença e adoção de estilos de vida mais saudáveis, podem ainda prestar apoio ao SNS através da administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, como é o caso da vacina da gripe (Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro).

O meu estágio na Farmácia dos Olivais decorreu entre os dias 11 de abril e 25 de julho sob a distinta orientação do Dr. Diogo Dias e sob supervisão da restante equipa.

O presente relatório serve então para descrever e comprovar os conhecimentos por mim adquiridos, bem como a experiência desenvolvida com o apoio de uma equipa entendida e dedicada. Assim, neste apresento uma análise SWOT, que contempla aquelas que considere as Forças (*Strengths*), as Fraquezas (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*), no que diz respeito ao estágio, à integração da aprendizagem teórica na prática profissional e também à adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras. Apresento ainda cinco casos práticos que considero relevantes e que refletem a minha capacidade de análise e avaliação dos mesmos com base nos conhecimentos técnico-científicos adquiridos quer no presente estágio, quer ao longo dos anos de formação do MICF.

1. Estágio na Farmácia dos Olivais

A Farmácia dos Olivais localiza-se em Santo António dos Olivais, em Coimbra e presta serviços durante um horário bastante alargado. Dada a sua proximidade ao Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra e ao Instituto Português de Oncologia é possível que os estagiários contactem com uma grande diversidade de situações clínicas. Apesar destes utentes mais pontuais oriundos de situações urgentes, a farmácia localiza-se numa zona onde existe bastante habitação e é por isso frequentada pelos mesmos utentes, facilitando o estabelecimento de relações de proximidade.

A farmácia dispõe de uma completa zona de atendimento ao público composta por quatro balcões, um laboratório, um gabinete de apoio e uma zona de *backoffice* onde é feita a receção das encomendas e se encontra o armazém. No gabinete de apoio ao utente são realizados testes bioquímicos e fisiológicos como medições da glicémia, do colesterol total, da pressão arterial, realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) e administração de vacinas e injetáveis.

Atualmente, a direção técnica é assegurada pelo Dr. Diogo Dias e a sua equipa é constituída por nove elementos, sete Farmacêuticos e dois Técnicos de Farmácia. Esta é uma equipa jovem e inovadora, que procura dinamizar atividades de promoção de saúde na comunidade.

Ao longo dos meses de estágio tive a oportunidade de integrar esta experiente equipa, que sempre me acompanhou de perto e deixou à vontade para colocar qualquer questão que fosse surgindo. Mais tarde comecei então a executar diversas tarefas realizadas diariamente pela equipa, como trabalho de *backoffice* e atendimento ao balcão.

2. Análise SWOT

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Integração na equipa.• Preparação Individualizada da Medicação.• Formações internas.	<ul style="list-style-type: none">• Associação DCI com marcas comerciais.• Receitas manuais.• Proximidade dos balcões.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Equipa jovem e dinâmica.• Desenvolvimento de capacidades de comunicação.	<ul style="list-style-type: none">• Medicamentos esgotados.• Falhas na formação base do MICF.• Falhas na comunicação com centros de saúde e médicos de família.

2.1. Forças

2.1.1. Integração na equipa

A equipa da Farmácia dos Olivais é bastante jovem, o que desde cedo permitiu uma relação de grande proximidade e cooperação, que aliada à dinâmica do grupo me permitiu uma natural e rápida integração, com consequente facilitada aprendizagem.

Desde cedo, foi-me dada a oportunidade de aprender sobre todas as funções exercidas diariamente pelos membros da equipa. Numa fase mais inicial pude executá-las sob supervisão e mais tarde autonomamente. Essa autonomia e confiança que me foram conferidas possibilitaram o desenvolvimento de uma relação de proximidade, tornando assim o local de estágio num ambiente propício ao desenvolvimento de competências e onde senti que pude contribuir de forma efetiva, motivando-me cada dia a fazer mais e melhor.

2.1.2. Preparação Individualizada da Medicação

Um dos serviços disponíveis na farmácia é a Preparação Individualizada da Medicação (PIM), serviço em que o farmacêutico é responsável pela preparação da medicação do utente, de acordo com a posologia prescrita pelo médico, em saquetas seladas e destacáveis. Desta forma, o utente tem ao seu dispor toda a medicação a administrar organizada por dia e altura da toma. Este processo envolve uma avaliação farmacoterapêutica do regime posológico do utente, permitindo colocar em prática o conhecimento adquirido em unidades curriculares de Farmacologia e Farmacoterapia.

Na Farmácia dos Olivais a preparação da PIM é feita com recurso a um *Robot* de Sistema Semiautomático de Dispensa, uma RDC-45 (Figura I), que sela automaticamente a medicação nas saquetas individuais corretamente identificadas como descrito na Figura II.



Figura I – RDC-45, o *Robot* de Sistema Semiautomático de Dispensa usado para a PIM na Farmácia dos Olivais.



Figura II – Exemplo de uma saqueta selada e pronta da PIM.

Em suma, considero que esta foi uma mais-valia, já que me permitiu colocar em prática conhecimentos farmacoterapêuticos adquiridos no curso e ainda adquirir novos conhecimentos sobre este tema.

2.1.3. Formações internas

Durante o decorrer do estágio em Farmácia Comunitária, vários foram os delegados das diferentes marcas que se apresentaram na farmácia para poderem promover a sua marca e os seus produtos. Tive a oportunidade de assistir a várias apresentações, nomeadamente de dispositivos médicos através da apresentação das câmaras expansoras Vortex[®], de suplementos alimentares das marcas Biocyte[®] e de cosmética, com as marcas Uriage[®] e Bioderma[®].

Estas formações revelaram-se muito úteis, já que permitiram conhecer mais sobre diferentes produtos que existem no mercado e posteriormente poder aplicar esse aprendizado ao balcão na hora do aconselhamento.

2.2. Fraquezas

2.2.1. Associação DCI com marcas comerciais

Ao longo da formação do MICF, quase sempre, nos foram apresentados os princípios ativos dos medicamentos, sendo raro a apresentação de casos com referência às marcas. No entanto, no quotidiano de uma farmácia é muito comum um utente dirigir-se ao balcão e solicitar um medicamento segundo a marca comercial. Para um estagiário, numa fase mais inicial, uma situação destas pode causar algum nervosismo e levar a um atendimento mais demorado. Desta forma, foi necessário um período de adaptação para que fosse possível fazer

a associação entre a marca e o princípio ativo, período que foi facilitado pela prescrição médica feita segundo o DCI e pela receção e arrumo de medicamentos.

2.2.2. Receitas manuais

Atualmente, apesar da maioria das prescrições que chegam à farmácia apresentarem formato eletrônico, ainda é habitual o uso de algumas receitas manuais em casos de falência informática ou inadaptação do prescritor (Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, n.d.). Este tipo de receituário requer especial atenção devido à maior probabilidade de erros. Aquando da receção da receita deve ser conferido o nome e número do utente, que deve conter 9 dígitos, a vinheta e assinatura do médico, a data, o plano de comparticipação, se está dentro dos 30 dias de prazo de validade e o tipo de medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão e número de embalagens. Assim, para além da dificuldade e restrições inerentes às receitas manuais, muitas vezes o processo de dispensa é ainda dificultado pela capacidade de compreensão da caligrafia do prescritor.

Na Farmácia dos Olivais este é um processo sujeito a dois momentos de revisão, seja ele entre estagiários ou colaboradores. Assim, a pessoa que atende ao balcão introduz manualmente a informação que consta da receita e quando vai buscar a medicação solicita a um colega que faça uma primeira correção, de forma a minimizar erros. A segunda revisão é feita aquando da leitura do código *datamatrix*. Apesar de ser um processo no qual era sempre acompanhada, este foi um dos pontos menos positivos do meu estágio, já que pela inexperiência me deixava ligeiramente ansiosa pela probabilidade de ocorrência de erros.

2.2.3. Proximidade dos balcões

O atendimento ao balcão deve ser atento e deve passar interesse e disponibilidade para resolver a situação. Numa farmácia os problemas dos utentes assumem uma dimensão intimista e por isso a postura e sigilo por parte do farmacêutico são cruciais.

Uma das fraquezas que reconheci em relação a este estágio foi a proximidade entre balcões, que para além de muitas vezes atrapalhar a compreensão, afetava também a privacidade necessária e desejada no momento. Assim, por vezes, senti que pela proximidade de outros utentes não havia tanto à vontade para falar sobre determinadas questões, dificultando o atendimento e podendo levar a que o utente não coloque todas as suas dúvidas por se sentir constrangido.

Em suma, embora a proximidade dos balcões numa farmácia possa ser vista como uma maneira de otimizar o espaço e melhorar a eficiência, pode conduzir a falta de privacidade, desconforto e dificuldades na comunicação.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Equipa jovem e dinâmica

Uma equipa jovem e dinâmica traz consigo energia, adaptabilidade e perspetivas inovadoras, que se traduzem numa série de oportunidades que impulsionam positivamente o ambiente de trabalho, a qualidade de atendimento do utente e conseqüentemente a evolução da prática farmacêutica.

Tendencialmente, uma equipa jovem traz consigo uma abordagem mais criativa para a resolução de problemas e ideias inovadoras para promover campanhas de saúde, programas de adesão à medicação e estratégias de educação dos utentes. Por haver maior abertura com o público mais jovem podem ainda incluir a promoção de serviços mais centrados nesta faixa etária, como é o caso da abordagem da saúde mental ou sexual.

Por outro lado, uma equipa constituída por elementos mais jovens tende a ser mais aberta à aprendizagem contínua e à atualização de conhecimentos, resultando em farmacêuticos mais bem informados e preparados para atender às necessidades da comunidade.

2.3.2. Desenvolvimento de capacidades de comunicação

O desenvolvimento de capacidades de comunicação no âmbito de farmácia comunitária desempenha um papel fundamental na qualidade do atendimento e na prestação de cuidados de saúde eficazes. Desta forma, a comunicação eficiente vai muito além da troca de informações; envolve empatia, compreensão e capacidade de transmitir informação coerente e fundamentada, mas de forma clara e acessível.

A explicação do uso adequado de medicamentos, bem como dos seus possíveis efeitos adversos e interações associadas requer a capacidade de traduzir terminologias médicas complexas para linguagem acessível à população em geral. Além disso, uma capacidade de comunicação clara sobre saúde contribui para a educação dos utentes.

O atendimento numa farmácia envolve ainda lidar com situações desafiadoras, situações delicadas ou até mesmo reclamações. Assim, a empatia e acessibilidade são cruciais neste tipo de situações e o aperfeiçoamento destas capacidades de comunicação permite que

o farmacêutico estabeleça conexões mais significativas com os utentes, contribuindo para a construção de uma reputação positiva da farmácia na comunidade.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados

Os problemas associados à escassez de medicamentos são cada vez mais uma preocupação acrescida, com a qual contactei diretamente durante o meu estágio na Farmácia dos Olivais.

Existem dezenas de medicamentos esgotados nas farmácias portuguesas, sendo difícil responder às necessidades terapêuticas dos doentes e resultando em tratamentos interrompidos, inadequados ou ajustados ineficazmente. Tal fator revelou-se extremamente desafiante uma vez que devido à normal menor literacia em saúde da maioria dos utentes lhes é difícil perceber que medicamentos com o mesmo princípio ativo, mas caixas ou nomes diferentes têm o mesmo efeito terapêutico. Assim, apesar de o farmacêutico apresentar algumas soluções, por vezes estas não eram imediatas e envolviam o contacto com o médico para alteração da medicação.

Situações destas constituem uma ameaça à saúde pública e por isso o papel do farmacêutico é crucial, devendo sempre direccionar o doente para tomadas de decisão mais acertadas que permitam gerir a doença e manter o estado de saúde controlado.

2.4.2. Falhas na formação base do MICF

O plano curricular do MICF é extenso, no entanto sempre que contactamos com o mundo do trabalho deparamo-nos com dificuldades em certas áreas e por isso é inerente reconhecer algumas falhas à formação.

Embora este contemple a unidade curricular Preparações de Uso Veterinário, esta foi uma das áreas em que senti mais dificuldade e identifiquei mais lacunas. Perante certos atendimentos senti que a formação foi insuficiente e não me preparou para aconselhamento veterinário. Assim, por vezes senti necessidade de recorrer à ajuda de outros colegas para poder ser bem-sucedida e fazer um atendimento prestável e de qualidade.

Apercebi-me ainda que certas unidades curriculares que abordam temas muito específicos, no entanto pouco presentes no quotidiano de um farmacêutico, podiam ser compiladas e/ou substituídas por mais uma disciplina dedicada à tão necessária farmacologia. Reconheço a necessidade de uma reestruturação do plano de estudos com foco nas principais necessidades do estudante e da sua futura profissão.

2.4.3. Falhas na comunicação com centros de saúde e médicos de família

A falta de comunicação adequada entre médicos de família e farmacêuticos pode levar a diversos problemas, com impacto não só para os doentes, mas para todo o sistema de saúde.

Falhas na comunicação podem resultar em prescrições desatualizadas ou até mesmo incorretas, com aumento do risco de interações e colocando em causa a terapia do doente. Por outro lado, prescrições desnecessárias ou duplicadas resultam em desperdício de recursos e aumento de custos ao doente e ao SNS.

Os farmacêuticos são especialistas do medicamento e podem oferecer opiniões valiosas relativamente a terapias ou dosagens e por isso a colaboração entre médicos e farmacêuticos é essencial para a monitorização da eficácia dos tratamentos, já que sem comunicação eficaz os problemas passam despercebidos e resultam em terapias inadequadas. Para mitigar estes problemas é essencial promover a colaboração entre centros de saúde e farmácias, através de partilha de informação relativa a medicação e condições médicas do doente, reuniões de equipas interdisciplinares e abordagens centradas no paciente, sempre com foco na sua segurança e bem-estar.

3. Casos Práticos

Caso Prático I

J.S., uma jovem com cerca de 20 anos recorreu à farmácia com queixas de uma sensação de dor e picadas no lábio a fim de receber aconselhamento farmacêutico. Quando questionada referiu que estava no final da sua menstruação e que sentia comichão, formigueiro e dor numa determinada região do lábio. Pelos sintomas da utente considerei estar perante um caso de herpes labial, provocado pelo vírus *Herpes simplex*. Assim, aconselhei a utilização do creme Zovirax[®], um MNSRM indicado no tratamento de infeções causadas pelo vírus causador do herpes labial. Recomendei a aplicação de uma pequena porção, de 4 em 4 horas, sob a zona afetada durante pelo menos 5 dias. Aconselhei ainda algumas medidas não-farmacológicas, como lavar muito bem as mãos antes e depois da aplicação do creme, evitar a exposição solar e aplicar *stick* labial com fator de proteção solar, dado que o sol é um dos possíveis desencadeantes do herpes labial. Recomendei ainda a ingestão de muita água e a aplicação de um cicatrizante para facilitar a reparação do lábio.

Caso Prático II

V.B., um senhor com cerca de 30 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de olhos muito secos e irritados. Confidenciou que trabalhava num escritório e que por isso estava muitas horas ao computador e num ambiente com ar condicionado. Quando questionado quanto à sensação de desconforto referiu que sentia “areia nos olhos e que vai piorando ao longo do dia”. Após avaliar a situação e os sintomas descritos pelo senhor considerei que se tratava de um quadro moderado de olhos secos relacionado com o seu estilo de vida. Perguntei ainda ao utente se tinha preferência por lágrimas artificiais em gota ou *spray*, ao que me respondeu que tinha preferência por *spray*, já que lhe causa muito incómodo colocar gotas nos olhos. Assim cedi lágrimas artificiais em *spray* que permitiriam estabilizar o filme lacrimal, manter a hidratação dos olhos e que, para além disso, podem ser aplicadas de olhos fechados, combatendo a dificuldade do utente de colocar diretamente as gotas nos olhos.

Caso Prático III

M.R., uma jovem de 23 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de um corrimento espesso e esbranquiçado, associado a alguma comichão e sensibilidade na zona vulvar. Tendo em conta as queixas da utente, pude concluir que a jovem estaria com uma infeção fúngica vaginal causada pelo fungo oportunista *Candida albicans*. Expliquei à utente a situação e informei que apesar deste ser um fungo pertencente à flora comensal da mulher, em situações de desequilíbrio pode proliferar e causar infeções. Para controlar a situação indiquei o creme vaginal Gino-Canesten® e indiquei que a utente devia fazer uma aplicação por noite, durante seis noites consecutivas, profundamente na vagina e uma camada fina na região vulvar onde sentia desconforto e comichão. Para evitar que a infeção se repetisse aconselhei Baciginal® Oral 5, um suplemento alimentar formulado com lactobacilos da flora comensal vaginal e ácido fólico e vitamina D que permitem a manutenção do equilíbrio da flora vaginal. Recomendei a toma de 1 cápsula por dia, com um copo de água, de preferência após uma das refeições principais. Por fim aconselhei ainda não utilizar pensos diários e lavagem com um gel íntimo com pré-bióticos, Lactacyd®.

Caso Prático IV

J.S., uma mulher de 35 anos recorreu à farmácia com queixas de vermelhidão e algumas protuberâncias visíveis no rosto. Confirmou ter pele sensível com rosácea e admitiu que para além do desconforto físico, por vezes se sentia incomodada com a aparência da sua pele. Assim procedi a um aconselhamento cosmético com vista a diminuir o desconforto sentido pela

utente e a disfarçar a condição. Expliquei que a pele com rosácea apesar de ser sensível e necessitar de cuidados especiais é uma pele que necessita igualmente de limpeza. Para limpar o rosto sugeri um gel com pH fisiológico adequado a pele sensível e irritada, o Bioderma® Sensibio Gel Moussant, que recomendei usar de manhã e à noite na pele do rosto previamente molhada. Para uma limpeza mais eficaz sugeri uma ligeira massagem com as pontas dos dedos e posteriormente enxaguar e secar a pele delicadamente sem esfregar. Após a limpeza sugeri o uso do creme diário da mesma gama, ideal para conferir hidratação e conforto a uma pele reativa e fortalecer a barreira cutânea. Alertei ainda para uma situação de extrema importância e com tendência para agravar a condição, a exposição solar. Assim, aconselhei o uso diário de protetor solar, nomeadamente o Isdin® Fotoultra Redness SPF50, que protege contra os raios UVA, UVB e luz visível ao mesmo tempo que controla e previne a vermelhidão. Expliquei ainda a leitura do rótulo de um produto cosmético para que a utente conseguisse de forma autónoma escolher produtos que não agravem a sua condição, sem álcool e hipoalergénicos.

Caso Prático V

L.D. uma senhora de 83 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de falta de concentração e perda de memória. Após perguntar qual era a sua medicação habitual pude perceber que era hipertensa. Assim, era necessário considerar um suplemento sem estimulantes. Cedi ABSORVIT® SMART EXTRA PLUS, um suplemento alimentar rico em vitaminas do complexo B, aminoácidos e minerais, reforçado com alto teor de ácidos gordos de ómega-3 e *Bacopa monnieri*, a designada “planta da inteligência” por demonstrar melhorias na capacidade de concentração, memória e aprendizagem (Jindal, 2023). O suplemento é composto por 30 cápsulas + 30 ampolas e por isso recomendei a toma de uma ampola depois do pequeno-almoço e uma cápsula depois do almoço, para facilitar a absorção. A ampola deve ser diluída num copo cheio de água e deve ser agitada antes de beber. Por ser um suplemento que requer especial atenção com toma concomitante com anticoagulantes orais (varfarina e acenocumarol) perguntei à senhora se fazia algum destes medicamentos, ao qual respondeu que não sabia, mas que tinha consigo a receita com toda a medicação habitual. Após análise da mesma conclui que nenhum destes fazia parte da sua medicação e procedi à dispensa do suplemento.

Considerações Finais

O estágio em Farmácia Comunitária, de carácter obrigatório por fazer parte do plano de estudos do MICEF, oferece uma oportunidade valiosa de os estudantes adquirirem conhecimentos práticos e experiência direta no mercado de trabalho.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos durante o curso, interagir com pacientes através do atendimento ao balcão, aprimorar as minhas capacidades de comunicação e tomada de decisão e familiarizar-me com as atividades diárias de uma farmácia. Segundo a orientação de profissionais experientes e dedicados, consegui desenvolver uma visão mais crítica de acordo com as necessidades dos utentes. A exposição a diferentes situações clínicas, inicialmente de forma mais passiva e posteriormente mais ativa, contribuiu para o enriquecimento da experiência e evidenciou ainda mais a importância do papel do farmacêutico na promoção da saúde.

Terminado o meu estágio na Farmácia dos Olivais, tenho a certeza que esta experiência para além de complementar a minha formação académica, também serviu de trampolim ao meu crescimento profissional. Sinto-me assim pronta para ingressar na profissão farmacêutica, sempre com o compromisso de respeitar e prestar o melhor cuidado de saúde possível ao doente.

Referências Bibliográficas

Diário da República, 1.ª série ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA. (n.d.).

Diário da República, 1.ª série-n.º 168-31 de agosto de 2007 MINISTÉRIO DA SAÚDE

Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. (n.d.).

Jindal, D. (2023). Exploring therapeutic activity of Standard extract of *Bacopa monnieri* (Brahmi): Indian Ayurvedic Herb . *Alzheimer's & Dementia*, 19(S7).

<https://doi.org/10.1002/alz.064954>

Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. (n.d.).

Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. (n.d.).

Capítulo III

Monografia

“Efeitos Neurológicos dos Esteroides Androgénicos Anabolizantes”

Sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva

Abreviaturas

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DS – do inglês, *Designer Steroids*

EAA – Esteroide Androgénico Anabolizante

FSH – do inglês, *Follicle-stimulating Hormone*

HDL – do inglês, *High Density Lipoprotein*

LDL – do inglês, *Low Density Lipoprotein*

LH – do inglês, *Luteinizing Hormone*

RA – Recetor Androgénico

SNC – Sistema Nervoso Central

TDAH – Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

Resumo

Os esteroides androgénicos anabolizantes (EAA) são compostos sintéticos que derivam da testosterona e que, devido às suas propriedades, foram originalmente desenvolvidos para aplicações médicas. O pico de consumo foi, no entanto, atingido após atletas e fisiculturistas se aperceberem das enormes vantagens competitivas que estes proporcionavam, tanto ao nível desportivo como físico. Os EAA exercem o seu efeito por ativação dos recetores androgénicos nos diferentes órgãos, com consequente síntese proteica, clinicamente útil por exemplo em casos de caquexia. O uso prolongado de EAA está associado a efeitos tóxicos em diversos órgãos e inúmeras anomalias estruturais a nível cerebral e consequentemente a perturbações cognitivas e comportamentais. Ainda assim, a sua utilização de forma indevida e sem acompanhamento continua a ser um problema atual em todo o mundo. Por se tratar de um problema de saúde pública mundial, este é um tema que merece especial atenção não só por parte de profissionais de saúde, que devem possuir um olhar crítico e atento sobre estes casos, mas por parte de toda a população, que deve estar ciente dos riscos associados ao consumo de EAA. Para colocar fim ao uso ilegal são igualmente necessárias aumento da vigilância e alterações a nível da legislação, de forma a dificultar a sua obtenção sem posse de prescrição médica.

Palavras-Chave: esteroides androgénicos anabolizantes, testosterona, recetor androgénico, uso ilícito, efeitos adversos neurológicos, problema de saúde pública.

Abstract

Anabolic androgenic steroids (AAS) are synthetic compounds derived from testosterone and were originally developed for medical applications. However, their consumption peaked when athletes and bodybuilders realized the significant competitive advantages they provided, both in sports performance and physical appearance. AAS exert their effects by activating androgen receptor in various organs, leading to protein synthesis, which is clinically useful, for example, in cases of cachexia. Prolonged use of AAS is associated with numerous toxic effects in diverse organs and structural abnormalities in the brain and, consequently, cognitive and behavioral impairment. Despite this, their improper use without medical supervision remains a current problem worldwide. As a global public health issue, this topic deserves special attention not only from healthcare professionals, who should maintain a critical and vigilant approach to these cases, but also from the general population, who should be aware of the risks associated with AAS consumption. To put an end to illegal use, increased surveillance and legislative changes are equally necessary to hinder their acquisition without a medical prescription.

Keywords: anabolic androgenic steroids, testosterone, androgen receptor, illicit use, neurological adverse effects, public health problem.

Introdução

Os esteroides androgénicos anabolizantes (EAA), mais comumente designados esteroides, são compostos sintéticos de estrutura química semelhante às hormonas sexuais masculinas, como é o caso da testosterona. São dotados de duas propriedades principais: propriedades anabólicas, e por isso, a capacidade de aumento da massa muscular e diminuição da massa gorda (Herbst & Bhasin, 2004); e propriedades androgénicas, que lhes conferem a capacidade de estimular o desenvolvimento de características sexuais masculinas (Fang *et al.*, 2020).

Foram inicialmente desenvolvidos nos anos 30 e desde então têm sido amplamente utilizados ao longo do tempo devido aos seus efeitos de interesse terapêutico, mecanismos hedónicos e até mesmo obsessões com a imagem ou tamanho corporal. O abuso destas substâncias aumentou sobretudo assim que atletas profissionais e recreativos neles viram uma forma fácil de melhorar o desempenho desportivo, bem como acelerar a recuperação (Mullen *et al.*, 2020).

Apesar de serem substâncias controladas em muitos países e de o seu uso sem prescrição médica ser ilegal, a utilização indevida encontra-se difundida pela população em geral, tornando-a um problema de saúde pública preocupante. Para além da dependência física e psicológica, podem provocar inúmeros efeitos colaterais, que incluem toxicidade hepática, alterações metabólicas, bem como mudanças de humor e agressividade, e conduzir ao desenvolvimento de patologias principalmente quando sem supervisão médica e em elevadas doses (Morrison *et al.*, 2015).

Em Portugal não existe informação científica significativa sobre os efeitos neurológicos e psiquiátricos associados a este tipo de abuso.

A presente monografia pretende focar o impacto dos EAA na saúde mental fazendo uma revisão da literatura existente, principalmente no que diz respeito ao mecanismo, farmacologia e toxicidade destas substâncias. Através dessa análise será possível compreender melhor o panorama complexo dos EAAs e as suas implicações para a saúde e bem-estar dos utilizadores destas substâncias.

I. Esteroides androgénicos anabolizantes clássicos

As hormonas esteroides são substâncias que apresentam um núcleo derivado da estrutura química do colesterol e por isso são designadas por hormonas lipofílicas. São produzidas no córtex das glândulas adrenais e gónadas e classificadas de acordo com a sua ação farmacológica em corticosteroides, androgénios, estrogénios e progestágenios.

Os esteroides androgénicos abrangem uma grande diversidade de compostos sintéticos e endógenos (Roman *et al.*, 2018). A testosterona é o exemplo de um androgénio endógeno, responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características sexuais masculinas (propriedades androgénicas) e pelo crescimento muscular e aumento da massa corporal (propriedades anabólicas).

Devido ao acréscimo da perceção do potencial anabólico da testosterona promoveu-se o desenvolvimento de derivados sintéticos, através da adição de diferentes grupos funcionais em diferentes regiões da cadeia base de testosterona, com o objetivo de potenciar a atividade anabólica e diminuir a capacidade androgénica, aumentando ao mesmo tempo o tempo de semivida.

Assim, os EAA podem ser divididos em três grandes grupos: um resultante de uma esterificação na posição 17-beta; outro de uma alquilação na posição 17-alfa e um terceiro que resulta da alquilação nos anéis A, B ou C, tal como descrito na imagem 1 (Roman *et al.*, 2018).

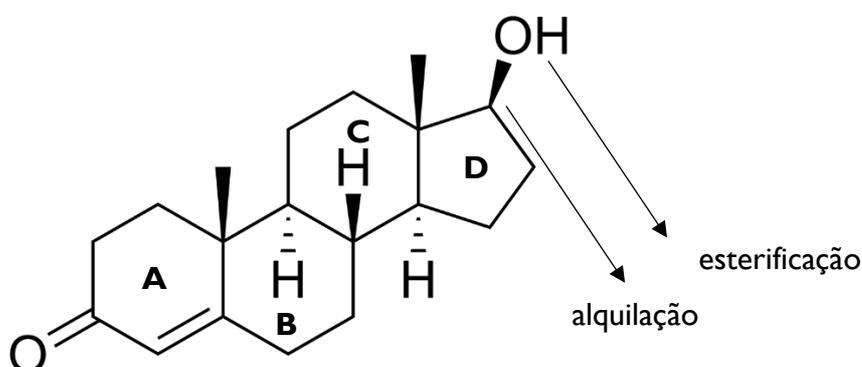
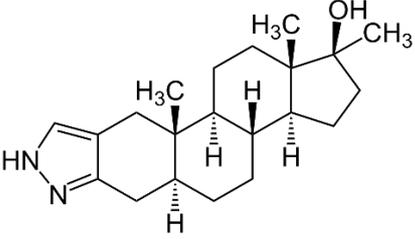
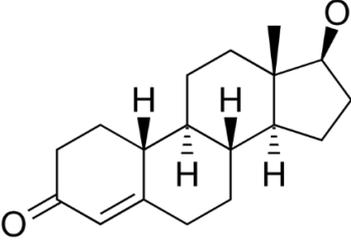
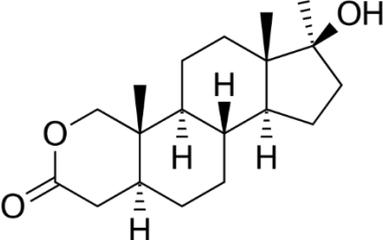
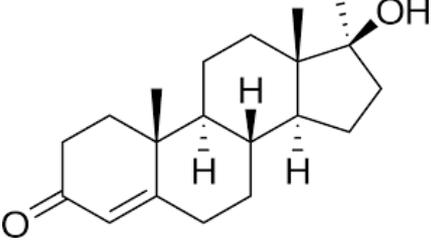
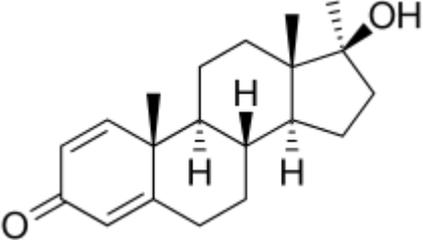


Figura 1 – Alterações estruturais à testosterona para obtenção de derivados mais estáveis e eficazes.

Apesar de poderem ser usados para fins terapêuticos, os EAA tornaram-se muito populares no mundo da estética e do desporto e por isso, ao longo dos anos, mais de 100 compostos diferentes foram sintetizados, variando de acordo com a via de administração, estrutura molecular e tempo de semivida. Considerando as vias típicas de administração, podem ser divididos em orais, injetáveis, transdérmicos e géis (Kicman & Gower Address,

2003). Os esteroides sob a forma de injetáveis são lentamente libertados do músculo para todo o organismo, conduzindo a maior eficácia e tolerabilidade, sendo por isso os preferidos dos consumidores (Place, 2007).

Tabela I – Exemplos de esteroides androgénicos anabolizantes disponíveis no mercado digital.

Nome Químico	Formulação	Estrutura Química
Stanozolol	Oral	
Nandrolona	Oral e injetável	
Oxandrolona	Oral	
Metiltestosterona	Oral e injetável	
Metildienolona	Oral	

2. Novos esteroides androgénicos anabolizantes (*designer steroids*)

Os designados “novos esteroides androgénicos anabolizantes” ou “*designer steroids*” são, como o próprio nome indica, compostos desenhados para serem semelhantes à testosterona, podendo manter as suas propriedades desejadas, mas com modificações estruturais que evitam a sua deteção laboratorial em testes anti-*doping* (Butnariu *et al.*, 2020). São produzidos em laboratório e desenvolvidos para serem exclusivos e indetetáveis. Tal como os EAA clássicos o seu objetivo principal é providenciar os desejados efeitos anabólicos.

Por não serem constituintes naturais do organismo, nem se encontrarem em produtos farmacêuticos aprovados, são vendidos ilegalmente sob a forma de suplementos, que perante ausência de informação e regulamentação se tornam especialmente perigosos. A própria venda sob a forma de suplemento representa por si só também um agravar do problema, já que leva o consumidor a acreditar que o produto é seguro, quando na maioria das vezes não existem sequer testes de segurança ou eficácia.

De entre vários exemplos de “*designer steroids*” relatados, os mais comumente identificados são a tetra-hidrogestrinona (THG) e a norboletona, um derivado da nandrolona. É importante ressaltar que devido à sua natureza clandestina e dificuldade inerente de serem identificados, ainda poucos DS são conhecidos, podendo estar disponíveis no mercado sem serem identificados durante longos períodos.

3. Relação estrutura-atividade

Ao longo do tempo foram realizadas alterações estruturais à testosterona, sempre com o objetivo de aumentar a sua atividade anabólica (Kicman, 2008).

Tendo em conta a estrutura dos EAA a capacidade que estes têm para estabelecer ligação com o recetor androgénico pode ser forte, como é o caso da nandrolona, ou fraca como o stanozol. As ligações estabelecidas têm sobretudo natureza hidrofóbica e de todas, as de Van der Waals são as mais importantes forças de ligação entre o RA e os EAA (Pereira de Jésus-Tran *et al.*, 2006).

Para que a ligação dos EAA seja possível é essencial a presença dos grupos funcionais 3-ceto no anel A, um grupo 17beta-hidroxilo no anel D (Fragkaki *et al.*, 2009).

Podemos desta forma perceber, que apenas com o conhecimento das interações intermoleculares no local ativo do recetor de androgénio é possível o desenvolvimento de novas moléculas com diferentes afinidades e especificidades (Pereira de Jésus-Tran *et al.*, 2006).

4. Farmacologia dos esteroides androgénicos anabolizantes

4.1. O recetor androgénio

Os recetores androgénicos têm natureza proteica e encontram-se distribuídos ao longo de todo o organismo, como por exemplo nos músculos, ossos, órgãos sexuais e até mesmo no cérebro (Cooper *et al.*, 2013). Encontram-se localizados no citoplasma das células e são ativados pela ligação a compostos androgénicos.

Este tipo de recetores é responsável pela regulação de diversos processos fisiológicos, nomeadamente a diferenciação e crescimento celular, a síntese proteica e até mesmo a regulação do humor. Dada a sua imprescindível função em diversos mecanismos, é importante ressaltar que o seu funcionamento normal é essencial para que o organismo se mantenha em equilíbrio. Se por alguma razão ocorrerem alterações ou mutações genéticas vão ser desencadeados mecanismos deficientes que vão conduzir ao desenvolvimento de patologias (Vasiliou & Diamandis, 2019).

4.2. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos EAA é bastante complexo, envolve vários processos celulares e baseia-se na interação entre os EAA e os recetores de androgénio que existem em toda a extensão do nosso organismo.

Os efeitos androgénicos têm início ainda antes do nascimento e prolongam-se no tempo, principalmente durante a puberdade com o principal pico de desenvolvimento dos sistemas reprodutor e hormonal (Kicman, 2008).

O processo tem início com a entrada dos EAA nas células e ligação aos recetores androgénicos. Imediatamente após o reconhecimento destas substâncias ocorre a translocação para o núcleo da célula, com posterior ligação do complexo EAA-recetor a sequências específicas de DNA presentes nos genes alvo. O complexo EAA-recetor-DNA atua assim como um fator de transcrição e ativa a expressão de determinados genes, desencadeando tanto efeitos anabólicos, como efeitos androgénicos (Felix Joseph & Kristina Parr, 2015).

Se as doses de EAA forem muito superiores às suprafisiológicas vai ser desencadeado um mecanismo de *feedback* negativo e estes passam a exercer efeito antiestrogénico (Arazi *et al.*, 2017). Assim, doses superiores às fisiológicas são responsáveis por danos em diversos órgãos e consequências nefastas em todo o organismo (Kicman, 2008).

Sempre que este tipo de substâncias é utilizada sem indicação médica é com o objetivo de retirar partido das suas propriedades anabolizantes. No entanto, devido à sua estrutura e ligação a um único tipo de recetor é difícil separar os efeitos androgénicos dos anabolizantes.

Para além da interação anteriormente referida, os EAA podem interagir com outros recetores e vias de sinalização, desencadeando diferentes efeitos fisiológicos.

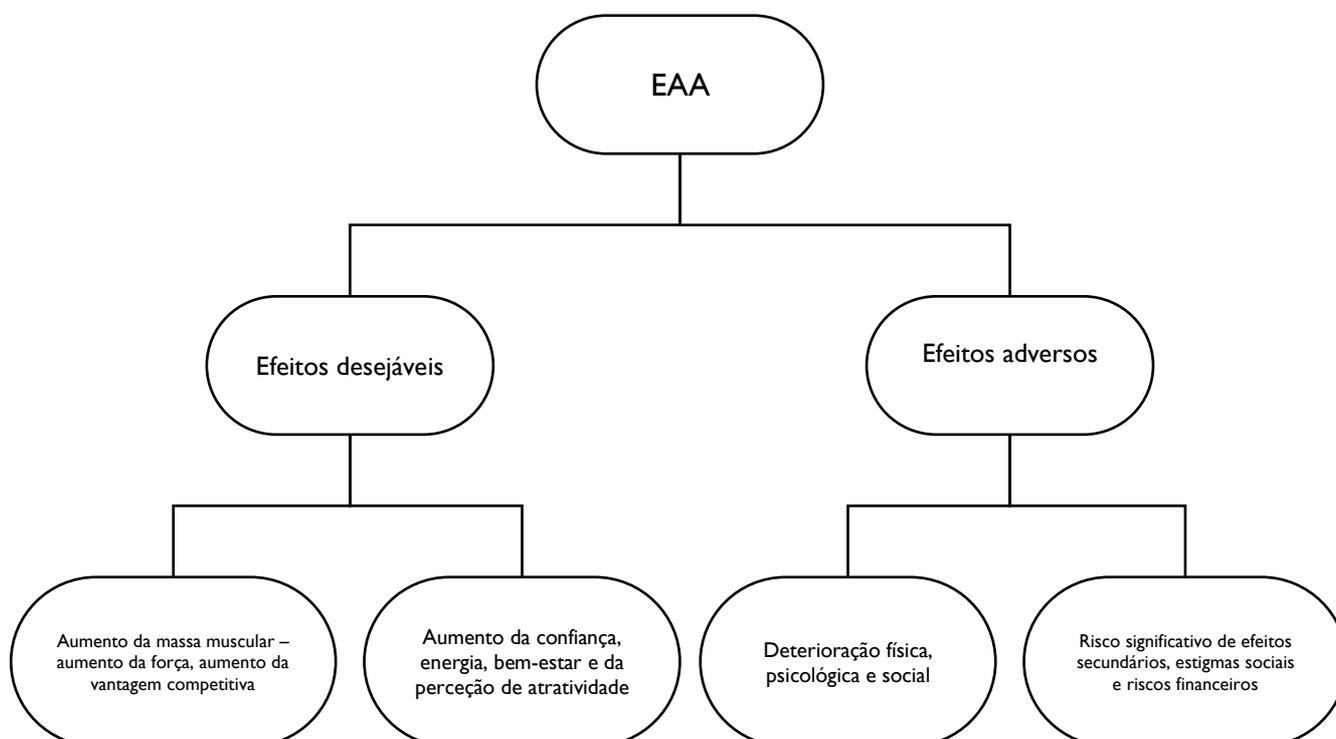


Figura II – Efeitos desejáveis do uso de EAA versus efeitos indesejáveis do abuso de EAA.

4.3. Efeitos farmacológicos

Doses terapêuticas de EAA permitem diversos tratamentos em clínica como por exemplo colmatar défices naturais de androgénios, prevenir e tratar casos de atrofia muscular ou até mesmo reabilitação pós-traumática e cirúrgica (Liu *et al.*, 2019). Assim, medicamentos que contêm na sua composição esteroides androgénicos anabolizantes são autorizados segundo indicações restritas e sujeitos a prescrição médica. Sempre que são usados com fins estéticos, para melhorar o desempenho desportivo ou fins estéticos estamos perante abuso de EAA.

No homem, os androgénios são imprescindíveis para a manutenção normal da função reprodutiva e por isso uma das principais indicações para uso dos EAA é precisamente o hipogonadismo masculino (Kicman, 2008). O tratamento passa pela reposição dos valores fisiológicos de testosterona e é tão mais eficaz quanto mais precoce for o início do tratamento,

permitindo o desenvolvimento e manutenção normal das características sexuais masculinas e o aumento da massa muscular.

Os EEA podem ser úteis no tratamento de queimaduras severas. Nestes casos, desenvolvem-se vários problemas metabólicos, já que o trauma conduz à perda de massa (Recherche Brulologie *et al.*, 2015). Segundo um estudo realizado em vários pacientes com queimaduras graves, o tratamento com oxandrolona permitiu reduzir o tempo de permanência da queimadura por aumento da capacidade de cicatrização. Permitiu ainda a diminuição da perda de peso e massa corporal nestes pacientes que se encontravam especialmente debilitados. Após 12 meses o ganho de massa corporal magra era de 10,78% em pacientes com queimaduras graves que receberam intervenção com o esteroide oxandrolona (Li *et al.*, 2016).

Défices de testosterona parecem estar relacionados a várias comorbidades, como resistência à insulina, obesidade e até mesmo doenças cardiovasculares. Assim, apesar de a terapêutica com EAA parecer eficaz, por se basear na estimulação do crescimento da massa muscular, vai causar regressão assim que a terapêutica for interrompida (Tauchen *et al.*, 2021), obrigando a que estes sejam tratamentos prolongados no tempo. No entanto, os estudos demonstram que os tratamentos a longo prazo com EAA estão associados a inúmeros efeitos adversos (Horwitz *et al.*, 2019). É por isso essencial existir acompanhamento médico e avaliar o risco-benefício sempre que se considerar o uso destas substâncias.

5. Utilização dos esteroides androgénicos anabolizantes no desporto

A imagem física tem atualmente grande impacto na autoconfiança e na integração social. Corpos cada vez mais magros e musculados como os que são diariamente apresentados nas redes sociais raramente existem naturalmente e dificilmente podem ser alcançados seguindo apenas as recomendações de um “estilo de vida saudável” Assim, apesar de inicialmente os EAA terem sido usados apenas para fins terapêuticos, começaram a ser amplamente utilizados por praticantes de desporto que pretendiam obter melhor desempenho desportivo ou o aumento da massa muscular em menos tempo (Hill & Waring, 2019). *Doping* é o termo utilizado para descrever a “*administração aos praticantes desportivos ou o uso por estes de classes farmacológicas de substâncias ou de métodos constantes das listas não aprovadas pelas organizações desportivas nacionais e internacionais*” (DIÁRIO DA REPÚBLICA, 1997).

Apesar de a utilização de esteroides anabolizantes em doses superiores às fisiológicas estar proibida pelo Comitê Olímpico Internacional desde 1967, estes continuam a ser os mais

utilizados no desporto devido à crescente preocupação com a imagem e com base em crenças exageradas e na ausência de conhecimento dos potenciais efeitos adversos (Pope *et al.*, 2014).

A maioria dos utilizadores coadministra vários EAAs em ciclos de uso que duram várias semanas (Ding *et al.*, 2021). Existem dois esquemas principais de toma entre os usuários dependentes deste tipo de substâncias. O primeiro inicia-se com uma administração de AAS durante 6 a 8 semanas (Pope *et al.*, 2014), seguido de um período de pausa de igual ou maior duração, que contrariamente ao período da toma, provoca depressão, irritabilidade, cansaço e insónias (Maravelias *et al.*, 2005). Assim, o segundo esquema surge precisamente para suprir com os sintomas de abstinência relatados anteriormente, e corresponde a um ciclo com dois momentos de administração de AAS – uma administração de doses altas, seguida de uma administração de doses baixas (Mcveigh *et al.*, 2015). Normalmente, seguem ainda padrões de dosagem com vários EAAs diferentes ou outras substâncias químicas que complementem os efeitos desejados ou minimizem os indesejados (Mullen *et al.*, 2020).

A maioria dos utilizadores de EAA são homens e/ou praticantes de desporto (Sagoe *et al.*, 2014). Ao longo dos anos tem-se tornado tendência a utilização destes compostos em idades cada vez mais precoces, sobretudo no sexo masculino, devido sobretudo à vantagem competitiva que conferem, mesmo com menor prática de exercício físico (Mullen *et al.*, 2020).

Em Portugal, a informação relativa à utilização de EAA para melhoria do desempenho é relativamente escassa e por isso é difícil determinar a prevalência do consumo, resultando numa epidemia silenciosa cujas repercussões podem ser irreversíveis. Por esse motivo, a comunidade científica cada vez mais investe no desenvolvimento de metodologias capazes de detetar de forma rápida e fácil o abuso de EAA (Anawalt, 2019).

6. Utilização dos esteroides androgénicos anabolizantes na produção pecuária

O crescente aumento da população a nível mundial tem-se revelado cada vez mais um desafio constante para a produção de alimentação à escala global. A carne e outros produtos de origem animal são dos mais consumidos e por isso os que apresentam também maior procura. Assim, o uso de EAA na pecuária apresenta-se como uma estratégia para suprir essa crescente demanda, já que por estimularem o crescimento muscular vão potenciar o ganho de peso e a produção de maior quantidade de carne em menores períodos de tempo.

O uso de EAA na pecuária levanta preocupações no que respeita à segurança alimentar. Se não houver uma correta administração e controlo em animais tratados, os resíduos de EAA vão permanecer na carne e comprometer a saúde dos consumidores. Por outro lado, a administração de EAA é muitas vezes feita em associação com antibióticos o que pode também

contribuir para o aumento de resistências antimicrobianas nos animais, tornando conseqüentemente os antibióticos menos eficazes no tratamento de doenças em humanos.

Em Portugal, o uso deste tipo de substâncias na pecuária é permitido, no entanto controlado e sujeito a regulamentação específica por parte das autoridades competentes, a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e o Infarmed. O Infarmed, I.P. assegura que os EAA utilizados se encontram registados e cumprem com os requisitos de qualidade e segurança exigidos. À DGAV compete a fiscalização do cumprimento das normas de bem-estar animal.

Por norma, os EAA apenas devem ser administrados sob prescrição de um veterinário e segundo as doses e prazos estipulados, sendo imperativo respeitar os períodos de abstinência, essenciais à eliminação de todas as substâncias do organismo do animal. Desta forma antes do abate deve ser considerado tempo suficiente para eliminação total, de forma a não ocorrer contaminação cruzada por resíduos acumulados na carne de animais tratados.

Riscos para a saúde pública associados ao consumo de carne produzida com auxílio de EAA foram notados e segundo a Organização para a Alimentação e Agricultura, a sua ingestão pode causar alterações ao nível dos sistemas nervoso, imunológico, reprodutor e hormonal, provocando diversos distúrbios endócrinos (FAO/WHO, 2006).

Desta forma, é importante ressaltar que também nesta área a gestão do uso de EAA deve ser feita com responsabilidade e sempre segundo a legislação em vigor, garantindo que as doses são seguras e que a saúde dos animais e dos consumidores não é comprometida.

7. Toxicidade dos esteroides androgénicos anabolizantes

Os EAA possuem efeitos terapêuticos importantes no controlo e tratamento de diversas patologias. No entanto, são sobretudo usados ilicitamente em doses 10 a 100 vezes superiores às clínicas (Kanayama *et al.*, 2009). Devido à sua elevada popularidade nos últimos anos, foram sendo desenvolvidos e aprofundados cada vez mais estudos com o intuito de perceber a toxicidade e conseqüentemente os efeitos adversos associados ao abuso deste tipo de substâncias.

É importante ressaltar que a toxicidade poderá ser variável e vai depender de fatores extrínsecos como dose e duração do abuso e de fatores intrínsecos ao indivíduo. Sabe-se ainda que devido à vasta gama de EAA existentes, cujos mecanismos de ação e perfis farmacocinéticos de semivida diferem entre si, é difícil calcular o impacto das doses nos indivíduos.

A toxicidade decorrente do abuso de EAA pode então afetar diversos órgãos e causar desde problemas físicos a problemas mentais (Hauger *et al.*, 2021). Os mecanismos mais frequentemente envolvidos na toxicidade decorrente do uso de EAA são o *stress* oxidativo, apoptose e alteração da síntese proteica.

a. Efeitos cardiovasculares

Níveis fisiológicos de EAA demonstraram ter efeitos benéficos no sistema cardiovascular, no entanto doses suprafisiológicas são responsáveis por toxicidade cardíaca (Liu *et al.*, 2019).

O efeito dos EAA sobre a função e morfologia vascular foram avaliados em modelos animais e os resultados demonstraram que a administração de altas doses de EAA a longo prazo pode ter efeitos desfavoráveis no endotélio e nas respostas celulares que se encontrem dependentes do músculo cardíaco (Melsom *et al.*, 2022). Estudos demonstraram ainda que administrações suprafisiológicas destas hormonas podem causar alterações na estrutura das paredes vasculares e causar disfunção endotelial que consequentemente condiciona a elasticidade vascular e induz a formação de placa aterosclerótica (Ebenbichler *et al.*, 2001; Horwitz *et al.*, 2019; Rasmussen *et al.*, 2018). O aumento da pressão arterial média foi também um dos efeitos adversos relatados (Melsom *et al.*, 2022). Assim, o uso de EAA afeta o sistema cardiovascular e pode despoletar aumento de casos de HTA e de doenças cardíacas.

Um estudo realizado por Pope *et al.*, 2014 relacionou ainda o uso de esteroides com distúrbios lipídicos associados a acréscimos dos níveis de LDL e diminuição dos níveis de HDL, contribuindo para aumento do risco de aterosclerose e doenças cardiovasculares.

b. Efeitos hepáticos

O abuso de EAA desencadeia diversos mecanismos, desde inflamação e *stress* oxidativo a alterações nos lípidos e *stress* mitocondrial. A combinação de todos esses fatores pode provocar alterações estruturais e funcionais ao fígado, principalmente quando administrados durante longos períodos (Mcveigh *et al.*, 2015).

O abuso de EAA pode desencadear a ativação de enzimas como a NADPH oxidase e consequentemente a produção de maior quantidade de radicais livres. Apesar de serem enzimas naturalmente presentes no nosso organismo, quando superativadas pela administração de EAA vão provocar um desequilíbrio no rácio radicais livres/antioxidantes. Este mecanismo de *stress* oxidativo vai ser causador de inflamação e danos nas células hepáticas. Assim, as alterações decorrentes podem manifestar-se sob aumento das enzimas

hepáticas, icterícia e em casos extremos tumores, hepatite ou insuficiência hepática (Niedfeldt, 2018).

Segundo um estudo, cujo objetivo era avaliar a influência dos EAA na função hepática, tumores hepáticos benignos e malignos foram associados à excessiva administração de esteroides e vários atletas com extenso abuso de EAA morreram de carcinoma hepatocelular ou rutura de tumor hepático (Velazquez & Alter, 2004).

c. Efeitos sobre o sistema reprodutor

O uso de EAA leva ao déficit de testosterona e os efeitos subsequentes são perda de libido e disfunção erétil (El Osta *et al.*, 2016) e podem persistir durante longos períodos, o que sugere que o abuso de EAA pode ser causador de supressão do eixo hipotálamo-hipófise. Desta diminuição de testosterona causada pela supressão do eixo desencadeia-se um mecanismo de *feedback* negativo e diminuição da secreção de FSH e LH, podendo desencadear-se problemas de fertilidade e atrofia testicular. Estes compostos encontram-se ainda associados a casos de anorgasmia e ejaculação precoce (Nieschlag & Vorona, 2015). Em mulheres podem provocar aumentos do clitóris, amenorreia e atrofia uterina (Arazi *et al.*, 2017).

Segundo um artigo que pretendia avaliar as consequências do uso de EAA na saúde dos utilizadores, o diagnóstico de infertilidade foi duas vezes superior e o diagnóstico de disfunção testicular foi dez vezes superior, quando em comparação com não utilizadores de EAA (Horwitz *et al.*, 2019).

d. Efeitos musculoesqueléticos

Com a administração de doses elevadas de EAA é comum o aumento de lesões musculotendinosas, tendinopatias e ruturas de ligamentos já que se vai verificar um decréscimo na síntese de colagénio e um crescimento muscular acentuado, segundo o qual os tendões não se vão conseguir adaptar (Hoffman & Ratamess, 2006; Rocha *et al.*, 2014).

e. Efeitos dermatológicos

Concentrações elevadas de EAA podem desencadear aumentos significativos da atividade secretora das glândulas sebáceas e conseqüentemente da produção de sebo, podendo ocorrer crises severas de acne no rosto, ombros e tronco. Estas alterações são também responsáveis por casos de dermatite seborreica, rosácea e aumento da queda de cabelo (Basaria, 2010).

A pele, nestes casos, não vai ser capaz de acompanhar o rápido crescimento muscular e por isso é comum o aparecimento de estrias principalmente no peito, ombros e pernas (Kersey *et al.*, 2012).

Podemos assim concluir que os consumidores de EAA têm risco aumentado de doença, bem como elevada taxa de efeitos colaterais relacionados, quando comparados com não utilizadores (Horwitz *et al.*, 2019). Deve notar-se que por serem os utilizadores dominantes, a maioria dos dados resultou de estudos incidentes em homens adultos.

7.1. Efeitos neurológicos e psiquiátricos

Os danos para a saúde provocados pelo abuso de EAA podem ser mais ou menos graves, dependendo de diversos fatores. Aqueles que se têm revelado mais preocupantes devido à sua complexidade são os efeitos neurológicos e psiquiátricos.

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos adversos não são totalmente compreendidos e podem ser considerados como multifatoriais. Ainda assim, tal como descrito e provado em diversos estudos, a principal atividade dos EAA no cérebro ocorre devido à ativação dos recetores androgénicos (Clark & Henderson, 2003; Simerly *et al.*, 1990), o que pode explicar os diferentes efeitos que os EAA têm sobre a cognição e função mental (Kildal *et al.*, 2022).

A capacidade dos EAA para alterar a função dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial, bem como dos sistemas regulados por monooxigenase, leva ao desequilíbrio na neutralização dos radicais livres e consequentemente ao *stress oxidativo* (Arazi *et al.*, 2017). Ao nível neurológico, o *stress oxidativo* encontra-se associado ao comprometimento da função cognitiva, bem como a várias doenças neurodegenerativas e apresenta-se como um dos principais mecanismos pelo qual os EAA são capazes de deteriorar o sistema nervoso (Bertozzi *et al.*, 2018). Este processo é ainda responsável pela interrupção da função neuronal normal, e, por conseguinte, pelo aumento da ansiedade e agressividade (Bueno *et al.*, 2017; Kaufman *et al.*, 2019).

Segundo um artigo publicado na revista *Drug and Alcohol Dependence* os utilizadores dependentes de EAA relataram níveis significativamente mais altos de comportamentos agressivos quando comparados com não dependentes (Hauger *et al.*, 2021).

Estes compostos vão também ser capazes de afetar o mecanismo da neurotransmissão, sendo que se a alteração provocar a inibição do neurotransmissor GABA vamos estar perante episódios depressivos. Por outro lado, se a alteração levar a variações dos níveis normais de

serotonina vai resultar num incremento de agressividade (Albano *et al.*, 2021; Hauger *et al.*, 2021).

Estudos recentes apontam que o uso de EAA causa apoptose das células neuronais e por isso humanos que experimentem altas doses de EAA possam desenvolver défices cognitivos. Perante uma vasta gama de testes de tempo de reação, estado de alerta e memória verbal, o desempenho dos utilizadores de EAA foi estatisticamente inferior, o que sustenta a hipótese de que a exposição prolongada pode causar défice da cognição (Kanayama *et al.*, 2013).

Níveis altos de testosterona foram relacionados com maior autoconfiança, medo reduzido e menor capacidade empática (Van Honk *et al.*, 2005). Por conseguinte o processo de tomada de decisão vai ser condicionado e pode culminar em ações violentas e intencionais.

Estudos neurobiológicos recentes apontam que o uso de EAA se encontra associado ao afinamento do córtex, diminuição da massa cinzenta e aumento do tamanho da amígdala direita (Bjørnebekk *et al.*, 2017, 2021; Grönbladh *et al.*, 2016). Assim os consumidores parecem ter o córtex mais fino em regiões amplas, principalmente as que se encontram envolvidas no controlo e regulação emocional – frontal, pré-frontal, temporal, parietal e occipital (Hauger *et al.*, 2019).

As alterações neurológicas associadas ao uso de esteroides em doses superiores às fisiológicas podem então variar consoante a gravidade e impacto e podem ser divididas em mudanças de humor (euforia, agressividade, irritabilidade), transtornos psiquiátricos (delírio, psicose, depressão, ansiedade, TDAH), alterações cognitivas (défice de atenção e memória, fadiga, insónias) e dependência e síndrome de abstinência (Hauger *et al.*, 2021; Horwitz *et al.*, 2019), sendo que a maior parte dos sintomas eufóricos estão associados aos períodos de toma, enquanto os sintomas depressivos surgem nos períodos de abstinência (Pope *et al.*, 2014). Segundo Hauger *et al.*, 2019 a maioria dos participantes que abusava de EAA em algum momento do estudo relatou danos físicos, psicológicos e/ou cognitivos.

É ainda fundamental ressaltar que a ocorrência e a gravidade dos efeitos adversos pode ser condicionada por fatores como a dose e a duração do consumo e que, embora nem todos os consumidores de EAA experienciem efeitos adversos neurológicos graves, há elevado risco de dependência associado, principalmente em casos de doses elevadas e uso prolongado sem acompanhamento. A exposição prolongada a substâncias viciantes, como é o caso dos EAA, induz alterações estruturais no cérebro que vão levar a comportamentos aditivos (Russo *et al.*, 2010). Um estudo recente indica que cerca de um terço dos utilizadores desenvolve dependência e suscetibilidade para abuso de outras substâncias como álcool, tabaco e drogas (Nelson *et al.*, 2022).

8. O papel do farmacêutico

A vulgarização da utilização indevida de EAA aumentou a procura e conseqüentemente a produção destes compostos, bem como o desenvolvimento de um mercado ilegal de aquisição digital. A grande maioria dos EAA é produzida em locais que não cumprem Boas Práticas de Fabrico e com reduzido controlo. São posteriormente vendidos online, por fontes que afirmam ser especializadas em medicamentos e suplementos, no entanto têm sido amplamente identificados como falsificações com publicidade enganosa e dosagens incorretas (Ribeiro *et al.*, 2018). Nestes casos, a segurança do produto encontra-se comprometida e vai ser a causa de inúmeras reações adversas associadas a este tipo de substâncias adquiridas ilegalmente, sem indicação médica ou supervisão farmacêutica.

Dada a facilidade de obtenção de EAA em plataformas online e falta de informação relativa aos efeitos adversos associados ao consumo, é imperativo que os profissionais de saúde tenham um olhar cada vez mais atento. Aqui, o farmacêutico apresenta um papel preponderante não só no reconhecimento de indicadores de abuso, mas também na prestação de serviços de saúde e aconselhamento adequado.

É essencial que seja dada a devida atenção a sinais indicadores para que se possam identificar casos de abuso. Alguns dos sinais que podem levar à identificação são por exemplo aumento significativo da massa muscular num curto espaço de tempo, acne severo, estrias ou agressividade (Kanayama *et al.*, 2009). Assim que seja identificado um caso deve ser feita a história clínica com dados relativos ao tempo e modo de consumo, bem como uma abordagem cautelosa da medicação e suplementos utilizados (Kildal *et al.*, 2022). O diagnóstico determina o sucesso da recuperação e por isso deve ser o mais precoce possível e seguido de referenciação e tratamento.

O farmacêutico desempenha ainda um papel vital na prevenção e consciencialização, principalmente de atletas, uma vez que podem transmitir informação pertinente acerca dos perigos para a saúde associados ao uso de EAA e ainda sugerir mudanças no estilo de vida e alternativas seguras que não comprometam a saúde do utente. No ato da dispensa deve possuir um olhar crítico e garantir que EAA apenas sejam cedidos mediante apresentação de prescrição médica válida.

Em suma, o farmacêutico é importante na prevenção e combate ao uso de esteroides de forma ilícita, promovendo o seu uso de maneira segura e cedendo informação pertinente e sustentada, devendo trabalhar em conjunto com diferentes profissionais da área da saúde para travar esta realidade.

Conclusão

A verdadeira extensão do uso de esteroides androgénicos anabolizantes é desconhecida. No entanto, os dados disponíveis mostram que se encontra em expansão (Mullen *et al.*, 2020).

A complexidade envolta no uso de EAA dificulta os avanços na avaliação dos seus efeitos, sendo possível provar que têm efeitos neurotóxicos significativos e podem desencadear uma grande diversidade de efeitos neurológicos adversos. Os efeitos neurotóxicos podem ser experienciados a curto e longo prazo e, portanto, é fundamental que os profissionais de saúde possuam um olhar atento e que os atletas e público em geral se encontrem conscientes dos riscos.

Em suma, concluo que a utilização de EAA apesar de poder ser benéfica no tratamento de certas patologias, na maioria das vezes apresenta impactos físicos e mentais significativos e por isso o seu abuso deve ser encarado e tratado como um sério problema de saúde pública. Noto ainda, que é necessário o desenvolvimento de mais estudos e pesquisas para que sejam compreendidos todos os mecanismos biológicos envolvidos, de forma que num futuro próximo se possam desenvolver novas iniciativas de saúde pública e redirecionar a legislação para que proíba ou dificulte o acesso destas substâncias.

Referências Bibliográficas

- Albano, G. D., Amico, F., Cocimano, G., Liberto, A., Maglietta, F., Esposito, M., Rosi, G. L., Di Nunno, N., Salerno, M., & Montana, A. (2021). Review adverse effects of anabolic-androgenic steroids: A literature review. In *Healthcare (Switzerland)* (Vol. 9, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010097>
- Anawalt, B. D. (2019). Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 104, Issue 7, pp. 2490–2500). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01882>
- Arazi, H., Mohammadjafari, H., & Asadi, A. (2017). Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men. *Toxicology Reports*, 4, 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.05.005>
- Basaria, S. (2010). Androgen abuse in athletes: Detection and consequences. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 95, Issue 4, pp. 1533–1543). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1579>
- Bertozzi, G., Sessa, F., Albano, G. D., Sani, G., Maglietta, F., Roshan, M. H. K., Volti, G. L., Bernardini, R., Avola, R., Pomara, C., & Salerno, M. (2018). The Role of Anabolic Androgenic Steroids in Disruption of the Physiological Function in Discrete Areas of the Central Nervous System. In *Molecular Neurobiology* (Vol. 55, Issue 7, pp. 5548–5556). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0774-1>
- Bjørnebekk, A., Kaufmann, T., Hauger, L. E., Klonteig, S., Hullstein, I. R., & Westlye, L. T. (2021). Long-term Anabolic–Androgenic Steroid Use Is Associated With Deviant Brain Aging. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 6(5), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.01.001>
- Bjørnebekk, A., Walhovd, K. B., Jørstad, M. L., Due-Tønnessen, P., Hullstein, I. R., & Fjell, A. M. (2017). Structural Brain Imaging of Long-Term Anabolic-Androgenic Steroid Users and Nonusing Weightlifters. *Biological Psychiatry*, 82(4), 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.017>
- Bueno, A., Carvalho, F. B., Gutierrez, J. M., Lhamas, C., & Andrade, C. M. (2017). A comparative study of the effect of the dose and exposure duration of anabolic androgenic steroids on behavior, cholinergic regulation, and oxidative stress in rats. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177623>

- Butnariu, M., Sarac, I., & Samfira, I. (2020). Spectrophotometric and chromatographic strategies for exploring of the nanostructure pharmaceutical formulations which contains testosterone undecanoate. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60657-4>
- Clark, A. S., & Henderson, L. P. (2003). Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 27, Issue 5, pp. 413–436). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(03\)00064-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(03)00064-2)
- Cooper, E. R., McGrath, K. C. Y., & Heather, A. K. (2013). In vitro androgen bioassays as a detection method for designer androgens. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 13, Issue 2, pp. 2148–2163). <https://doi.org/10.3390/s130202148>
- Ding, J. B., Ng, M. Z., Huang, S. S., Ding, M., & Hu, K. (2021). Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. *Journal of Sports Medicine*, *2021*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2021/7497346>
- Ebenbichler, C. F., Sturm, W., Gänzer, H., Bodner, J., Mangweth, B., Ritsch, A., Sandhofer, A., Lechleitner, M., & Patsch, J. R. (2001). Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. In *Atherosclerosis* (Vol. 158). www.elsevier.com/locate/atherosclerosis
- El Osta, R., Almont, T., Diligent, C., Hubert, N., Eschwège, P., & Hubert, J. (2016). Anabolic steroids abuse and male infertility. In *Basic and Clinical Andrology* (Vol. 26, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0029-4>
- Fang, H., Li, X., Wu, Y., & Peng, W. (2020). Single dose testosterone administration modulates the temporal dynamics of distractor processing. *Psychoneuroendocrinology*, *121*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104838>
- Felix Joseph, J., & Kristina Parr, M. (n.d.). *Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Synthetic Androgens as Designer Supplements.*
- Fragkaki, A. G., Angelis, Y. S., Koupparis, M., Tsantili-Kakoulidou, A., Kokotos, G., & Georgakopoulos, C. (2009). Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. In *Steroids* (Vol. 74, Issue 2, pp. 172–197). <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.10.016>
- Grönbladh, A., Nylander, E., & Hallberg, M. (2016). The neurobiology and addiction potential of anabolic androgenic steroids and the effects of growth hormone. In *Brain Research*

Bulletin (Vol. 126, pp. 127–137). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.05.003>

- Hauger, L. E., Havnes, I. A., Jørstad, M. L., & Bjørnebekk, A. (2021). Anabolic androgenic steroids, antisocial personality traits, aggression and violence. *Drug and Alcohol Dependence*, 221. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108604>
- Hauger, L. E., Westlye, L. T., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., & Bjørnebekk, A. (2019). Structural brain characteristics of anabolic–androgenic steroid dependence in men. *Addiction*, 114(8), 1405–1415. <https://doi.org/10.1111/add.14629>
- Herbst, K. L., & Bhasin, S. (2004). Testosterone action on skeletal muscle. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.
- Hill, S. A., & Waring, W. S. (2019). Pharmacological effects and safety monitoring of anabolic androgenic steroid use: differing perceptions between users and healthcare professionals. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 10, 204209861985529. <https://doi.org/10.1177/2042098619855291>
- Hoffman, J. R., & Ratamess, N. A. (2006). MEDICAL ISSUES ASSOCIATED WITH ANABOLIC STEROID USE: ARE THEY EXAGGERATED? In ©*Journal of Sports Science and Medicine* (Vol. 5). <http://www.jssm.org>
- Horwitz, H., Andersen, J. T., & Dalhoff, K. P. (2019a). Health consequences of androgenic anabolic steroid use. *Journal of Internal Medicine*, 285(3), 333–340. <https://doi.org/10.1111/joim.12850>
- Horwitz, H., Andersen, J. T., & Dalhoff, K. P. (2019b). Health consequences of androgenic anabolic steroid use. *Journal of Internal Medicine*, 285(3), 333–340. <https://doi.org/10.1111/joim.12850>
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (66th : 2006 : Rome, I., World Health Organization., & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2006). *Evaluation of certain veterinary drug residues in food : sixty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. World Health Organization.
- Kanayama, G., Brower, K. J., Wood, R. I., Hudson, J. I., & Pope, H. G. (2009a). Anabolic-androgenic steroid dependence: An emerging disorder. In *Addiction* (Vol. 104, Issue 12, pp. 1966–1978). <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02734.x>

- Kanayama, G., Brower, K. J., Wood, R. I., Hudson, J. I., & Pope, H. G. (2009b). Anabolic-androgenic steroid dependence: An emerging disorder. In *Addiction* (Vol. 104, Issue 12, pp. 1966–1978). <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02734.x>
- Kanayama, G., Kean, J., Hudson, J. I., & Pope, H. G. (2013). Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug and Alcohol Dependence*, 130(1–3), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.11.008>
- Kaufman, M. J., Kanayama, G., Hudson, J. I., & Pope, H. G. (2019). Supraphysiologic-dose anabolic–androgenic steroid use: A risk factor for dementia? In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 100, pp. 180–207). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.014>
- Kersey, R. D., Elliot, D. L., Goldberg, L., Kanayama, G., Leone, J. E., Pavlovich, M., & Pope, H. G. (2012). National athletic trainers’ association position statement: Anabolic-androgenic steroids. *Journal of Athletic Training*, 47(5), 567–588. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-47.5.08>
- Kicman, A. T. (2008). Pharmacology of anabolic steroids. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 154, Issue 3, pp. 502–521). <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.165>
- Kicman, A. T., & Gower Address, D. B. (2003). Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives Fifty years of anabolic steroids and sport: an overview. In *Ann Clin Biochem* (Vol. 40).
- Kildal, E., Hassel, B., & Bjørnebekk, A. (2022a). ADHD symptoms and use of anabolic androgenic steroids among male weightlifters. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12977-w>
- Kildal, E., Hassel, B., & Bjørnebekk, A. (2022b). ADHD symptoms and use of anabolic androgenic steroids among male weightlifters. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12977-w>
- Li, H., Guo, Y., Yang, Z., Roy, M., & Guo, Q. (2016). The efficacy and safety of oxandrolone treatment for patients with severe burns: A systematic review and meta-analysis. In *Burns* (Vol. 42, Issue 4, pp. 717–727). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.08.023>
- Liu, J. Di, Wu, Y. Q., & Cui, Y. (2019). Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. In *Chinese Medical Journal* (Vol. 132, Issue 18, pp. 2229–2236). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000407>

- Maravelias, C., Dona, A., Stefanidou, M., & Spiliopoulou, C. (2005). Adverse effects of anabolic steroids in athletes: A constant threat. In *Toxicology Letters* (Vol. 158, Issue 3, pp. 167–175). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.06.005>
- Mcveigh, J., Bates, G., & Chandler, M. (2015). *Steroids and Image Enhancing Drugs 2014 Survey Results*. www.cph.org.uk
- Melsom, H. S., Heiestad, C. M., Eftestøl, E., Torp, M. K., Gundersen, K., Bjørnebekk, A. K., Thorsby, P. M., Stensløyken, K. O., & Hisdal, J. (2022). Reduced arterial elasticity after anabolic–androgenic steroid use in young adult males and mice. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14065-5>
- Morrison, T. R., Ricci, L. A., & Melloni, R. H. (2015). Anabolic/androgenic steroid administration during adolescence and adulthood differentially modulates aggression and anxiety. *Hormones and Behavior*, *69*, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.01.009>
- Mullen, C., Whalley, B. J., Schifano, F., & Baker, J. S. (2020). Anabolic androgenic steroid abuse in the United Kingdom: An update. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 177, Issue 10, pp. 2180–2198). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bph.14995>
- Nelson, B. S., Hildebrandt, T., & Wallisch, P. (2022). Anabolic–androgenic steroid use is associated with psychopathy, risk-taking, anger, and physical problems. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13048-w>
- Niedfeldt, M. W. (2018). *Anabolic Steroid Effect on the Liver*. <http://journals.lww.com/acsm-csmr>
- Nieschlag, E., & Vorona, E. (2015). *Medical consequences of doping with anabolic androgenic 3 steroids (AAS): effects on reproductive functions*. 4 5. www.wada-ama.org
- Pereira de Jésus-Tran, K., Côté, P.-L., Cantin, L., Blanchet, J., Labrie, F., & Breton, R. (2006). Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity. *Protein Science*, *15*(5), 987–999. <https://doi.org/10.1110/ps.051905906>
- Place, C. (2007). *A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States* Jason Cohen †1 , Rick Collins* †2 , Jack Darkes †3,4 and Daniel Gwartney †5. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-4>
- Pope, H. G., Wood, R. I., Rogol, A., Nyberg, F., Bowers, L., & Bhasin, S. (2014). Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. In *Endocrine Reviews* (Vol. 35, Issue 3, pp. 341–375). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1058>

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. (n.d.).

- Rasmussen, J. J., Schou, M., Madsen, P. L., Selmer, C., Johansen, M. L., Hovind, P., Ulriksen, P. S., Faber, J., Gustafsson, F., & Kistorp, C. (2018). Increased blood pressure and aortic stiffness among abusers of anabolic androgenic steroids: Potential effect of suppressed natriuretic peptides in plasma? *Journal of Hypertension*, *36*(2), 277–285. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001546>
- Recherche Brulologie, L. E., DES PROGRES PHYSIOPATHOLOGIE Jewo Pi, R. E., & io, F. (2015). PROGRESS IN BURNS RESEARCH: A REVIEW OF ADVANCES IN BURN PATHOPHYSIOLOGY. In *Annals of Burns and Fire Disasters* (Issue 2).
- Ribeiro, M. V. de M., Boralle, N., Felipe, L. G., Pezza, H. R., & Pezza, L. (2018). I H NMR determination of adulteration of anabolic steroids in seized drugs. *Steroids*, *138*, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.07.002>
- Rocha, M., Aguiar, F., & Ramos, H. (2014). O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, *9*(2), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.09.002>
- Roman, M., Roman, D. L., Ostafe, V., Ciorsac, A., & Isvoran, A. (2018). Computational Assessment of Pharmacokinetics and Biological Effects of Some Anabolic and Androgen Steroids. *Pharmaceutical Research*, *35*(2). <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2353-1>
- Russo, S. J., Dietz, D. M., Dumitriu, D., Morrison, J. H., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2010). The addicted synapse: Mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 33, Issue 6, pp. 267–276). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.02.002>
- Sagoe, D., Molde, H., Andreassen, C. S., Torsheim, T., & Pallesen, S. (2014). The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: A meta-analysis and meta-regression analysis. In *Annals of Epidemiology* (Vol. 24, Issue 5, pp. 383–398). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.009>
- Simerly, R. B., Swanson, L. W., Chang, C., & Muramatsu, M. (1990). Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in situ hybridization study. *Journal of Comparative Neurology*, *294*(1), 76–95. <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>

- Tauchen, J., Jurášek, M., Huml, L., & Rimpelová, S. (2021). Medicinal use of testosterone and related steroids revisited. *Molecules*, 26(4). <https://doi.org/10.3390/molecules26041032>
- Van Honk, J., Peper, J. S., & Schutter, D. J. L. G. (2005). Testosterone reduces unconscious fear but not consciously experienced anxiety: Implications for the disorders of fear and anxiety. *Biological Psychiatry*, 58(3), 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.003>
- Vasiliou, S. K., & Diamandis, E. P. (2019). Androgen receptor: A promising therapeutic target in breast cancer. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (Vol. 56, Issue 3, pp. 200–223). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1575643>
- Velazquez, I., & Alter, B. P. (2004). Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions. In *American Journal of Hematology* (Vol. 77, Issue 3, pp. 257–267). <https://doi.org/10.1002/ajh.20183>