

Mariana Gomes Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Doping* e o papel do farmacêutico” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Paula Fernandes, da Dra. Maria Ana Perry Vidal e da Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Imagem de capa:**

[https://www.google.pt/search?biw=1821&bih=817&tbm=isch&sa=I&ei=jgl9W\\_ijElr2UvqCo6gj&q=doping&oq=doping&gs\\_l=img.3..35i39kIl2j0l2j0i67kIj0l5.499328.499987.0.500182.4.4.0.0.0.0.117.315.1j2.3.0....0...1c.1.64.img..1.3.313...0i30kI.0.WsDEPDgs4RE#imgrc=Ws27Dh5nUKCuBM:](https://www.google.pt/search?biw=1821&bih=817&tbm=isch&sa=I&ei=jgl9W_ijElr2UvqCo6gj&q=doping&oq=doping&gs_l=img.3..35i39kIl2j0l2j0i67kIj0l5.499328.499987.0.500182.4.4.0.0.0.0.117.315.1j2.3.0....0...1c.1.64.img..1.3.313...0i30kI.0.WsDEPDgs4RE#imgrc=Ws27Dh5nUKCuBM:)

Mariana Gomes Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Doping* e o Papel do Farmacêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Paula Fernandes, da Dra. Maria Ana Perry Vidal e da Professora Doutora Isabel Barbosa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2018



Eu, Mariana Gomes Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012157706, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doping e o Papel do Farmacêutico” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 10 de julho de 2018.



## **AGRADECIMENTOS**

A toda à equipa da Farmácia de São Martinho, por toda a atenção, apoio, simpatia e acima de tudo pela paciência. Em especial, à Dra. Paula Fernandes pela oportunidade e orientação, foi sem dúvida uma mais-valia para a preparação do meu futuro profissional.

À Dra. Maria Ana Perry Vidal, por toda a orientação, preocupação e atenção ao longo do meu estágio em farmácia hospitalar.

À Professora Doutora Isabel Rita Rebelo Ferreira Barbosa, pela paciência, disponibilidade e todo o auxílio prestado nesta caminhada, um enorme e sincero obrigado.

Aos meus amigos, que foram essenciais ao longo de todo este percurso e um pilar constante no meu quotidiano. Em especial ao tripé, família que Coimbra me deu, e que sem eles nada disto seria possível.

Finalmente um agradecimento muito especial à minha família, em particular aos meus pais e irmão, pelos valores e princípios transmitidos ao longo da minha vida, pela paciência, compreensão e pelas palavras de conforto, essenciais nos momentos menos bons.

## ÍNDICE

### PARTE I - RELATÓRIOS DE ESTÁGIO

|  |    |
|--|----|
| ABREVIATURAS.....                            | 2  |
| 1. INTRODUÇÃO .....                          | 3  |
| 2. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA COMUNITÁRIA ..... | 4  |
| 2.1. PONTOS FORTES .....                     | 4  |
| 2.2. PONTOS FRACOS .....                     | 6  |
| 2.3. OPORTUNIDADES.....                      | 8  |
| 2.4. AMEAÇAS.....                            | 10 |
| 3. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA HOSPITALAR .....  | 11 |
| 3.1. PONTOS FORTES .....                     | 11 |
| 3.2. PONTOS FRACOS .....                     | 13 |
| 3.3. OPORTUNIDADES.....                      | 15 |
| 3.4. AMEAÇAS.....                            | 16 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                 | 18 |
| BIBLIOGRAFIA.....                            | 19 |
| ANEXOS .....                                 | 21 |

### PARTE II - DOPING E O PAPEL DO FARMACÊUTICO

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATURAS.....   | 25 |
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 27 |
| 2. SUBSTÂNCIAS E MÉTODOS DE USO PROIBIDO .....  | 28 |
| 2.1. SUBSTÂNCIAS NÃO APROVADAS OFICIALMENTE .....   | 28 |
| 2.2. HORMONAS PEPTÍDICAS, FATORES DE CRESCIMENTO E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS E MIMÉTICOS ..... | 28 |
| 2.3. $\beta$ -2 AGONISTAS.....  | 29 |
| 2.4. ANTAGONISTAS HORMONAIIS E MODULADORES METABÓLICOS.....                                   | 29 |
| 2.5. DIURÉTICOS E OUTROS AGENTES MASCARANTES.....   | 30 |
| 2.6. ESTIMULANTES .....   | 30 |

|   |    |
|---|----|
| 2.7. NARCÓTICOS .....   | 30 |
| 2.8. CANABINÓIDES.....  | 31 |
| 2.9. GLUCOCORTICÓIDES.....                                      | 31 |
| 2.10. MÉTODOS PROIBIDOS.....                                    | 31 |
| 3. ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÉNICOS .....                     | 32 |
| 3.1. METABOLISMO DOS ESTERÓIDES ANABÓLICOS – ANDROGÉNICOS.....  | 35 |
| 4. ANÁLISE DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES.....                     | 37 |
| 4.1. RÁCIO TESTOSTERONA/EPITESTOSTERONA .....                   | 37 |
| 4.2. PERFIL ESTEROIDAL INDIVIDUAL DOS ATLETAS.....              | 40 |
| 4.3. ANÁLISE CONFIRMATÓRIA COM IRMS.....                        | 41 |
| 5. LIMITAÇÕES DOS PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS .....                | 43 |
| 6. ESTRATÉGIAS USADAS PARA EVITAR A DETEÇÃO DE <i>EAA</i> ..... | 45 |
| 6.1. ADMINISTRAÇÃO DE EPITESTOSTERONA .....                     | 45 |
| 6.2. GONADOTROFINA CORIÓNICA HUMANA (HCG) .....                 | 45 |
| 6.3. AGENTES MASCARANTES.....                                   | 46 |
| 6.3.1. PROBENECIDA .....  | 46 |
| 6.3.2. DIURÉTICOS.....  | 46 |
| 6.3.3. INIBIDORES DA 5 $\alpha$ - REDUTASE.....                 | 46 |
| 6.3.4. CETOCONAZOL.....   | 47 |
| 7. DOPING INADVERTIDO .....                                     | 48 |
| 7.1. SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS CONTAMINADOS.....                 | 49 |
| 7.2. USO DE MEDICAÇÃO POR PARTE DOS ATLETAS.....                | 50 |
| 8. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA LUTA CONTRA O <i>DOPING</i> .....   | 52 |
| CONCLUSÃO .....   | 54 |
| BIBLIOGRAFIA.....   | 55 |
| ANEXOS .....  | 64 |

## RESUMO

O estágio curricular faz parte do programa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tendo como objetivo o enquadramento da componente teórica na prática laboral, levando a um sinergismo entre a faculdade e o mercado de trabalho.

Desta forma, tive oportunidade de estagiar em dois locais distintos, na Farmácia de São Martinho e na Farmácia do Hospital Dr. Nélio Mendonça, proporcionando uma experiência enriquecedora para o desenvolvimento das minhas competências.

O presente documento contém uma análise SWOT dos dois estágios, onde através de uma visão retrospectiva avalio as forças, as fraquezas, as ameaças e as oportunidades relativas ao meu percurso durante o estágio.

Numa segunda parte, abordo o *doping* como uma temática cada vez mais em evolução, não só devido ao aparecimento de novas substâncias e métodos para desenvolvimento da *performance* física, assim como o uso de novas estratégias para evitar a deteção dessas mesmas substâncias.

Os esteróides anabólicos androgénicos apresentam-se como a classe de substâncias mais encontradas nos laboratórios de antidopagem. Apesar disso, a sua deteção mostra-se complexa, especialmente dos esteróides produzidos endogenamente. Estes são analisados com base na interpretação de um perfil esteroidal individual do atleta, através do uso de um modelo estatístico que tem em conta as amostras obtidas anteriormente. Quando a amostra analisada ultrapassa os valores de referência limite, uma análise confirmatória por GC/C/IRMS torna-se necessária, existindo no entanto diversas limitações na sua deteção.

O farmacêutico, como profissional de saúde especialista no medicamento, é um pilar essencial na ajuda ao atleta e toda a equipa envolvente, através do aconselhamento, monitorização e educação acerca das substâncias e métodos considerados ilícitos pelas agências de antidopagem, assim como também atua na prevenção do *doping* inadvertido através do uso de suplementação e medicação.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estágio Curricular; Ciências Farmacêuticas; análise SWOT; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; *Doping*; Papel do Farmacêutico; Esteróides Anabólicos Androgénicos; Perfil Esteroidal; *Doping* Inadvertido;



## **ABSTRACT**

The curricular internship is part of the Integrated Master's Program in Pharmaceutical Sciences, with the purpose of framing the theoretical component in work practice, leading to a synergism between the faculty and the labor market.

In this way, I had the opportunity to practice at two different sites, Farmácia de São Martinho and Farmácia Dr. Nélio Mendonça Hospital, providing an enriching experience for the development of my skills.

This document contains a two-stage SWOT analysis where, through a retrospective analysis, I assess the strengths, weaknesses, threats, and opportunities regarding my path during the internship.

Doping is an increasingly evolving subject, not only due to the appearance of new substances and methods for the improvement of physical performance, as well as the use of new strategies to avoid the detection of these same substances.

Anabolic androgenic steroids are the most common class of substances found in anti-doping laboratories. Although, its detection is complex, especially in endogenously produced steroids. These are analyzed based on the interpretation of an individual steroid profile of the athlete, through the use of a statistical model that takes into account the samples obtained previously. When the analyzed sample exceeds the limit reference values, it leads to a subsequent confirmatory GC / C / IRMS analysis. Though, there are several limitations to its detection.

The pharmacist, as a health professional drug specialist, is a fundamental piece in helping the athlete and all surrounding team through counseling, monitoring and education about substances and methods considered illegal by anti-doping agencies, as well as preventing unintentional doping through the use of supplementation and medication.

**KEYWORDS:** Curricular Internship; Pharmaceutical Sciences; SWOT analysis; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy; Doping; Pharmacist's Role; Anabolic Androgenic Steroids; Steroid Profile; Unintentional Doping;



# PARTE I

## RELATÓRIOS DE ESTÁGIOS



**ABREVIATURAS**

**AINE** – Anti-inflamatório não esteroide

**DCI** – Denominação comum internacional

**FSM** – Farmácia de São Martinho

**HNM** – Hospital Dr. Nélio Mendonça

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento não sujeito a receita médica

**MSRM** – Medicamento sujeito a receita médica

**PA** – Pressão arterial

**PNV** – Plano Nacional de Vacinação

**RAM** – Reação adversa ao medicamento

**SGQ** – Sistema de gestão de qualidade

**SF** – Serviços farmacêuticos

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

**TDT** – Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

**UC** – Unidade curricular

## I. INTRODUÇÃO

Os relatórios presentes são referentes aos estágios em farmácia comunitária e hospitalar e reportam a aplicação prática do amplo espectro de conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, incentivando ao máximo a consolidação de uma aprendizagem progressiva inerente à carreira de farmacêutico. O estágio curricular é o primeiro contacto formal do estagiário com a prática laboral enquanto profissional de saúde, permitindo ter uma consciencialização da realidade prática do farmacêutico na realidade social.

Comecei o meu estágio curricular em outubro de 2017, na Farmácia São Martinho (FSM), à qual pertence a uma empresa proprietária de mais duas farmácias, *Confiança* e *Chafariz*, localizadas no concelho do Funchal. A empresa tem três pontos de venda, virados para a comunidade, com horários de funcionamento alargados.

O plano de estágio consistiu na passagem inicial pelas tarefas de *backoffice*, desde armazenamento e aprovisionamento, análise de parâmetros antropométricos e bioquímicos, preparação de manipulados, organização de receituário, atendimento ao balcão e aconselhamento farmacêutico. Houve também o acompanhamento contínuo durante o estágio por toda a equipa técnica, de forma a aperfeiçoar e a desenvolver capacidades para a prática profissional.

Em março de 2018, iniciei o meu estágio curricular no Hospital Dr. Nélio Mendonça, tendo sido feita inicialmente uma apresentação às instalações e aos diversos serviços farmacêuticos. Desta forma, fui-me familiarizando com todo o circuito do medicamento a nível hospitalar, tendo a oportunidade de conhecer uma realidade muito distinta da que tinha conhecido numa farmácia comunitária.

O presente documento contém uma reflexão crítica ao desempenho e à experiência adquirida em contexto profissional na Farmácia São Martinho e na farmácia hospitalar, baseando-se numa análise SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*.

## **2. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

A análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que se traduz em forças, fraquezas, oportunidades e ameaças, tem como base uma análise feita a dois níveis. A nível interno permite caracterizar os pontos fortes e pontos fracos. A nível externo reconhece as ameaças e oportunidades, com base no ambiente envolvente.

Desta forma, irei fazer uma análise SWOT com base numa reflexão crítica e numa análise retrospectiva relativa aos estágios em farmácia comunitária e hospitalar, onde se segue a minha opinião pessoal quanto à minha experiência, contextualizando a prática profissional e a aprendizagem teórica adquirida no MICEF, na adequação à realidade laboral, fundamentando em pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

### **2.1. PONTOS FORTES**

#### **LOCALIZAÇÃO E INSERÇÃO SOCIOCULTURAL**

A Farmácia de São Martinho (FSM) encontra-se situada no concelho do Funchal, na freguesia de São Martinho, estando a 0,7 quilómetros do Centro de Saúde de São Martinho e a 1,2 quilómetros do Hospital. Está rodeada por estabelecimentos comerciais, escolas, clínicas médicas e posto militar, e insere-se no bairro social da Nazaré. Desta forma, a farmácia apresenta-se numa zona habitacional servida por uma vasta rede de transportes públicos, o que permite que haja elevada procura.

O facto de a farmácia se situar junto a uma zona habitacional, faz com que exista um conjunto de utentes fidelizados o que permite um acompanhamento de proximidade com o utente.

Devido à elevada heterogeneidade populacional que requisita os serviços da farmácia, pude contactar com diferentes realidades e necessidades, o que me permitiu uma aprendizagem mais abrangente. Permitiu-me ainda compreender que o farmacêutico deve ser um profissional versátil, ou seja, um profissional que se adapte a todo o tipo de utentes e situações.

#### **INTEGRAÇÃO NA EQUIPA TÉCNICA**

Desde o primeiro dia de estágio, a equipa técnica, apesar de todo o trabalho diário a que estava exposta, mostrou-se disponível e recetível a todas as minhas questões e dúvidas, proporcionando um maior à vontade e segurança perante a execução das minhas tarefas.

A existência de alguma tolerância perante os erros cometidos foi um fator crucial no meu estágio, permitindo-me ter mais confiança para desempenhar as minhas tarefas. Além disso, o facto de cada farmacêutico estar responsável por um setor e/ou marca na farmácia,

facilitou o esclarecimento de dúvidas mais específicas e o aconselhamento nas áreas em que senti maior dificuldade.

### **APLICAÇÃO DOS CONHECIMENTOS ADQUIRIDOS NO MICF**

O estágio curricular na FSM permitiu criar uma simbiose entre o conhecimento absorvido durante o MICF e a execução prática do mesmo, de forma mais dinâmica e realista. De um modo geral, todas as Unidades Curriculares (UCs) contribuíram para um conhecimento mais alargado e interdisciplinar e, conseqüentemente, para o desempenho das funções inerentes ao exercício da profissão farmacêutica.

Ao longo do estágio foi possível aplicar os vários conhecimentos adquiridos nas diferentes UCs. A aplicação prática da aprendizagem teórica foi, no meu ponto de vista, desafiante e importante para o meu desenvolvimento profissional, levando-me a compreender a importância de todas as UCs. As farmacologias, Farmacoterapia, Intervenção Farmacêutica, Farmácia Clínica e Dermofarmácia e Cosmética foram UCs de enorme relevo para a prática farmacêutica, no sentido de incentivarem ao aconselhamento e ao uso racional do medicamento. Por outro lado, Deontologia e Legislação Farmacêutica foi uma UC que transmitiu conhecimentos fundamentais ao exercício profissional, focando a aplicação de normas éticas e deontológicas.

Todos os casos práticos (Anexo I) permitiram-me aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos, levando a um aperfeiçoamento das minhas competências, não só para o diagnóstico simples, mas também para o aconselhamento.

### **PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS**

A Farmácia de São Martinho tinha um gabinete onde eram prestados diversos serviços, entre eles, consultas de nutrição, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e medicação de parâmetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos, pressão arterial (PA) e glicémia). O gabinete também permitia um acompanhamento mais personalizado e confidencial ao utente.

A medição dos vários parâmetros bioquímicos permitia obter diversas informações relativas ao utente, tais como, a presença ou ausência de doença, o uso de medicação e o objetivo da medição (se apenas para um check-up ou devido a alguma sintomatologia). Desta forma, procedia-se a um acompanhamento farmacêutico personalizado e centrado no utente. Este tipo de prestação de serviços é um ponto forte, pois permite um acompanhamento

mais próximo do utente, onde é possível fundamentar a importância da terapêutica especialmente nos casos crónicos, evidenciando a importância da adesão à terapêutica.

### **ROBOT**

A Farmácia de São Martinho possui um *robot* onde estão armazenados a maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Os medicamentos são introduzidos no *robot* através da leitura do código de barras e respetivo prazo de validade, posteriormente o *robot* deteta as dimensões da caixa consoante os dados recolhidos anteriormente, detetando incompatibilidades no tamanho, como forma de segurança. O *robot* dispensa primeiros os produtos com prazo de validade mais curtos, sendo que também retira automaticamente os medicamentos com validade de apenas 2 meses, de forma a não serem dispensados.

A existência do *robot* na farmácia é um ponto forte, pois não só permite maior rentabilidade do espaço, controlo total sobre o *stock* e validade dos produtos, como também, permite maior disponibilidade para um atendimento personalizado durante a dispensa da receita.

### **SISTEMA DE GESTÃO DE QUALIDADE**

A Farmácia de São Martinho é certificada pela norma ISO:9001 apresentando assim um Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ) estruturado em manuais, procedimentos, listagens, planos, instruções de trabalho e impressos, agindo assim de forma padronizada e organizada. Desta forma, a FSM demonstra um compromisso com a qualidade, impulsionando assim a uma melhoria contínua nos serviços prestados, tendo sempre como base o rigor nas atividades desenvolvidas e a satisfação dos utentes. O facto de a FSM ser certificada pela norma da qualidade foi um ponto positivo para o meu desenvolvimento profissional, uma vez que permitiu-me atuar de uma forma mais organizada segundo padrões normalizados, levando a uma otimização na execução das minhas tarefas.

## **2.2. PONTOS FRACOS**

### **FALTA DE CONTACTO PRÉVIO COM MARCAS COMERCIAIS**

Durante o meu percurso académico, aprendemos os medicamentos pelo seu princípio ativo. Muitas vezes senti dificuldades em associá-lo ao seu nome comercial, uma vez que a maioria das receitas são prescritas por denominação comum internacional (DCI). Compreendo que esta problemática seja inerente á inexperiência do estagiário, sendo que



ao longo de todo estágio procurei sempre formas de tentar conhecer mais, questionando a equipa técnica, ou utilizando suporte informático de forma a poder ultrapassar essa dificuldade.

### **ACONSELHAMENTO NA ÁREA DA DERMOCOSMÉTICA E VETERINÁRIA**

A dermocosmética assume atualmente um papel fundamental em termos de rentabilidade para a farmácia, face à realidade atual. Deste modo, o aconselhamento em dermocosmética, que tem vindo a ser cada vez mais requisitado, foi das áreas em que senti mais dificuldade, visto ser uma área bastante complexa e com ampla variedade de produtos disponíveis, que por sua vez apresentam particularidades dependentes da marca, fator que os diferencia. Apesar dos conhecimentos adquiridos no MICF proporcionarem uma visão abrangente das diversas áreas das ciências da saúde, estes são essencialmente técnicos e científicos, baseando-se sobretudo na estrutura da pele e na galénica dos produtos. Consequentemente, fica em falta uma aplicação mais prática do conteúdo teórico, de forma a adequar o conhecimento adquirido com práticas de aconselhamento.

A área de veterinária nas farmácias atua num nicho de mercado bastante específico que, à semelhança do que ocorre na dermocosmética, tem vindo a aumentar cada vez mais. Sendo o farmacêutico um pilar na prevenção, diagnóstico e tratamento de patologia, é de enorme relevância a existência de uma formação sólida nesta área, de modo a permitir que o aconselhamento farmacêutico seja o mais adequado a cada caso.

Ao longo do estágio senti dificuldade em responder a questões que me eram colocadas pelos utentes relativamente à área veterinária, sendo que necessitei de pedir ajuda aos colaboradores mais experientes nesta vertente.

### **LOTEAMENTO, CONFERÊNCIA E CORREÇÃO DE RECEITUÁRIO**

Ao executar a verificação do receituário, o farmacêutico deve ter em atenção vários critérios, nomeadamente o regime de comparticipação aplicado, portarias e despachos, medicamentos dispensados, assinatura do utente no verso, carimbo da farmácia, data e assinatura do colaborador que aviou a receita.

Ao fim de cada mês, as receitas na sua totalidade têm de ser separadas conforme o organismo de comparticipação e agrupadas em lotes de trinta, para que a farmácia receba o valor da comparticipação<sup>1</sup>.

Durante o meu estágio não me foi possível verificar receitas e proceder ao loteamento das mesmas, devido à incompatibilidade de horários com o responsável por esta função.

## **PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS**

Na FSM, a preparação de manipulados é uma atividade pouco frequente, sendo poucos os manipulados executados. A preparação de um manipulado está sob uma planificação prévia, padronizada e, posteriormente, inscrita na ficha de preparação do produto, para que numa futura preparação deste seja possível garantir maiores resultados de reprodutibilidade das propriedades do medicamento, estando de acordo com as normas das boas práticas<sup>2</sup>.

Na FSM, havia uma farmacêutica responsável pelos manipulados. Uma vez que durante o tempo de estágio não foram pedidos muitos manipulados, acabei por não ter tanto contacto com a preparação dos mesmos como gostaria, fator que considero um ponto fraco do meu estágio.

## **INTERAÇÃO MÉDICO/FARMACÊUTICO**

No seguimento do meu estágio, deparei-me com várias situações nas quais haviam algumas incongruências na prescrição. Na tentativa de comunicar com o médico havia grandes entraves, sendo muitas vezes difícil entrar em contacto e tirar dúvidas relativas à prescrição. Dado isto, considero a articulação entre farmacêutico e médico um ponto fraco, no sentido que dificulta dispensa de MSRM de forma correta e segura.

## **SISTEMA INFORMÁTICO**

A FSM adquiriu o sistema informático 4Digital Care<sup>®</sup>, apresentando-se muito intuitivo, simples e funcional, na qual permite uma melhoria na organização e gestão da atividade farmacêutica. Este sistema possibilita realizar encomendas, gerir stocks, devoluções e prazos de validade, faturar e emitir lotes de receitas, controlar entradas e saídas de medicamentos, controlar movimentos de stock entre as farmácias da empresa, entre outras operações. Todavia, apresenta limitações por não ter secção de interações, sendo que não avisa na eventualidade de se dispensarem dois medicamentos cuja toma concomitante leve a uma interação.

### **2.3. OPORTUNIDADES**

#### **PARTICIPAÇÃO EM FORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

Desde o início do meu estágio na FSM, foi-me dada a possibilidade de participar em diversas formações, tanto internas como externas. As referidas formações revelaram-se fundamentais para o meu desenvolvimento e aprendizagem, permitindo-me responder de forma mais correta e completa às perguntas colocadas pelos utentes. As formações foram dadas por delegados de informação médica, farmacêuticos e médicos, permitindo assim,

adquirir novos conhecimentos em diferentes áreas como: dermocosmética, suplementos alimentares, produtos capilares e MNSRM. Estas formações mostraram ser bastante vantajosas pois não só permitiam a promoção de novos produtos, como também eram dados exemplos práticos das suas indicações. Este último ponto revelou-se de extrema importância e utilidade no meu aconselhamento ao utente.

Na FSM, cada farmacêutico é responsável por desenvolver um trabalho anual, para posterior apresentação aos colegas, o que promove a formação contínua dos mesmos. Neste âmbito, foi apresentado um trabalho sobre laxantes, de forma a seguir normas orientadoras na dispensa de MNSRM no que toca a obstipação. Este tipo de formações internas dadas pelos colegas foram bastante enriquecedoras, não só por haver discussão de ideias entre todos, mas também por ser criado um ambiente propício ao esclarecimento de dúvidas.

### **VALORIZAÇÃO DO ATO FARMACÊUTICO E SERVIÇOS PRESTADOS**

Alguns dos utentes que frequentavam a FSM tinham deficiências motoras, nas quais os impedia de frequentar autonomamente a farmácia. Desta forma, a implementação de um serviço de apoio ao domicílio seria um fator de diferenciação da farmácia, pois iria abranger os utentes com limitações, podendo ir de encontro às suas necessidades, facilitando não só a entrega da medicação, como também o próprio acompanhamento farmacêutico.

Por outro lado, seria também fulcral fazer um acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes polimedicados de forma a evitar duplicação e interações da medicação, sendo esta uma das principais problemáticas desta faixa. Assim, seria uma oportunidade implementar um serviço de acompanhamento personalizado para cada utente, planificando a medicação semanal e avaliando os parâmetros bioquímicos e possíveis reações adversas medicamentosas (RAMs), de modo a proceder a uma avaliação concisa da terapêutica.

Posto isto, o resultado prático seria um aumento da satisfação e qualidade de vida dos utentes e a consequente consolidação da farmácia enquanto prestadora de serviços clínicos.

### **ESTRATÉGIAS DE MARKETING**

O setor farmacêutico em Portugal tem vindo a sofrer alterações tanto a nível científico como socioeconómico, uma vez que as técnicas de venda têm vindo a evoluir e adaptar-se à atualidade. Com a globalização da informação e facilidade em obtê-la, a exigência imposta pelos consumidores também tem vindo a aumentar.

Atualmente, assiste-se a uma promoção do medicamento que incide em bases comerciais, isto é, na publicidade quer por meios de comunicação social, quer pela *internet*.

Deste modo, o *marketing* surge como ferramenta de dinamização das farmácias atuais, fator que aumenta a sua rentabilidade através de técnicas que permitem a divulgação de produtos, promoções e serviços, de forma a fazer face ao incremento da concorrência e também beneficiando o consumidor. O desenvolvimento de uma plataforma digital que favorecesse a divulgação, promoção e venda de produtos e serviços da farmácia, iria permitir uma maior abrangência populacional. Além disso, sendo a população mais jovem assídua no uso das novas tecnologias, seria também uma forma de atrair esta parte integrante da população, o que alargaria o leque de clientes.

Em suma, considero o *marketing* digital uma ferramenta imprescindível e uma oportunidade de crescimento para a farmácia.

## **2.4. AMEAÇAS**

### **MASSIFICAÇÃO DE PONTOS DE VENDA MNSRM**

A entrada no mercado de postos de venda MNSRM com horários alargados, junto de grandes superfícies e com preços cada vez mais competitivos, alicia o utente a recorrer a estes, mesmo sendo desprovidos de profissionais de saúde com competências para o cargo associado. Isto constitui uma ameaça para as farmácias, desfazendo o monopólio do setor do medicamento no qual se enquadravam. Esta problemática poderá levar a graves repercussões económicas para as farmácias, assim como para a saúde pública.

### **DISSEMINAÇÃO DE INFORMAÇÃO ERRADA**

Vivemos numa era em que as tecnologias facilitam cada vez mais o acesso à informação. No entanto, esta nem sempre é a mais correta. Cada vez mais assistimos a uma disseminação de informação errada, quer através de plataformas digitais, quer pelos meios de comunicação. Isto leva a que os consumidores com menor capacidade crítica avaliem incorretamente a sua situação, levando a maus diagnósticos e, por conseguinte, a uma automedicação incorreta.

Durante o meu estágio presenciei várias situações em que o utente revia-se em situações que considerava semelhantes à sua, solicitando a medicação que outrem aconselhou, não sendo o mais indicado para a sua situação. Quando tentava explicar ao utente que o medicamento que pretendia não era o mais indicado, este muitas vezes descredibilizava o meu aconselhamento, pondo em causa os esclarecimentos que lhe eram transmitidos.

Posto isto, esta problemática dificulta não só a prestação de serviços por parte do farmacêutico, como também põe em causa a saúde pública.

## **DESVALORIZAÇÃO DO FARMACÊUTICO**

Durante o meu estágio na FSM, deparei-me com a realidade respeitante a alguma destituição da componente profissional. No meu ponto de vista, isto surge devido a uma política asfixiadora relativamente às margens de comercialização do medicamento, levando assim às entidades patronais a quererem fidelizar clientes a todo o custo. Deste modo, acabam por incentivar o aumento de vendas, não valorizando o ato farmacêutico e os respetivos serviços prestados.

A não renumeração do serviço prestado pelo farmacêutico conduz à desvalorização do ato farmacêutico sendo esta, no meu ponto de vista, uma ameaça à própria profissão, resultante da inexistência de qualquer tipo de diferenciação entre um farmacêutico e um auxiliar técnico sem formação adequada para prestar serviços à comunidade.

## **3. ANÁLISE SWOT – FARMÁCIA HOSPITALAR**

### **3.1. PONTOS FORTES**

#### **PLANEAMENTO DO ESTÁGIO**

No início do estágio, no Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM), foi delineado um planeamento do estágio, sendo que no primeiro dia foi realizada uma visita às instalações e apresentada a equipa técnica. A apresentação dos serviços farmacêuticos foi realizada com recurso ao Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar e ao Manual de Procedimentos dos Serviços Farmacêuticos, de forma a compreender a estrutura organizativa, funcionamento, responsabilidades e missão da instituição SESARAM E.P.E. Isto permitiu que houvesse um enquadramento do estagiário com a organização interna dos serviços, de forma a introduzi-lo da melhor forma possível nos mesmos. Considero que a planificação semanal do estágio foi um ponto positivo visto que permitiu uma orientação prévia das tarefas a executar.

#### **SISTEMA INFORMÁTICO**

O sistema informático ATRIUM foi criado pelo departamento de informática do SESARAM E.P.E., sendo que todo o circuito do medicamento é gerido com base neste sistema. A nível da gestão, o sistema informático ATRIUM, é uma mais-valia pois, permite avaliar os dados de consumo dos diversos produtos farmacêuticos ao longo do ano, assim como os diversos serviços onde são mais requisitados, facilitando a previsão das quantidades necessárias a adquirir para satisfazer as necessidades dos serviços farmacêuticos (SF). Outro

ponto forte do ATRIUM é permitir aceder ao processo clínico do doente, podendo de uma forma mais crítica analisar e validar as prescrições.

### **CEDÊNCIA CONTROLADA DE PSICOTRÓPICOS E ESTUPEFACIENTES**

Considerarei o contacto com o circuito especial de distribuição e armazenamento de psicotrópicos e estupefacientes um ponto positivo no meu estágio, dado que possui legislação e normas específicas. Estes fármacos encontram-se fechados numa sala de acesso restrito, estando organizados por ordem alfabética da sua DCI e por dosagem apresentada, estando devidamente separados e rotulados.

Existe um farmacêutico responsável pelo controlo da prescrição, administração e registo informático da dispensa de acordo com as exigências legais/documentais. Todos os psicotrópicos e estupefacientes são requisitados aos SF em modelo de anexo X (Anexo2), onde consta:

- Designação do medicamento em DCI, com dose, forma farmacêutica;
- Designação/Código do serviço requisitante e o nº de requisição;
- Assinatura do Diretor de Serviço e nº mecanográfico;
- Nome do doente, cama/processo, quantidade prescrita, data e assinatura do enfermeiro que administra o medicamento.

Após a validação das requisições por parte do farmacêutico responsável, a medicação é entregue em mão ao enfermeiro chefe, verificando se as quantidades aviadas estão de acordo com as prescritas e ficando o registo da saída dessa medicação<sup>3</sup>. Estas medidas são de extrema importância de forma a garantir um controlo do consumo destes medicamentos e evitar o seu extravio.

### **NUTRIÇÃO PARENTÉRICA PERSONALIZADA NO RECÉM-NASCIDO**

A preparação da nutrição parentérica no recém-nascido em ambiente estéril, apresenta-se como uma mais-valia dos serviços farmacêuticos, devido a ser feita de forma personalizada consoante as necessidades do prematuro, permitindo controlar a estabilidade e compatibilidade dos elementos em solução. Após a prescrição do médico são feitos cálculos que têm em conta: a estabilidade da preparação, o volume a preparar de macro e micronutrientes prescritos, tendo em consideração o volume total da preparação, e se for o caso, o volume de lípidos e vitaminas lipossolúveis a acrescentar. Todas as semanas há um controlo microbiológico com o fim de validar a técnica assética, sendo esse controlo registado no processo do utente.

**DISTRIBUIÇÃO EM DOSE INDIVIDUAL DIÁRIA E DOSE UNITÁRIA**

Este tipo de distribuição permite a disponibilização da medicação aos doentes hospitalizados, de forma individualizada e em dose unitária. O farmacêutico primeiramente valida a prescrição do médico, analisando ao pormenor de forma a detetar algum erro. Após a validação, o técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) prepara a medicação a dispensar com o auxílio do Kardex (Anexo 3).

O Kardex trata-se de um dispositivo rotativo vertical que movimenta prateleiras, possuindo estas inúmeras gavetas, cada qual contendo um medicamento diferente. A existência deste sistema tem várias vantagens, pois permite: reduzir os erros relativos a trocas ou duplicações, reduzir o tempo de elaboração da tarefa, melhorar a qualidade do trabalho executado e, racionalizar os diversos *stocks* das unidades de distribuição<sup>3</sup>.

Assim este tipo de distribuição apresenta-se como vantagem pois permite aumentar a segurança do circuito do medicamento e, diminuir as necessidades de *stock* nos diferentes serviços clínicos, assim como também permite ao farmacêutico conhecer o perfil farmacoterapêutico do doente podendo intervir de forma prévia, à dispensa da medicação.

**3.2. PONTOS FRACOS****CURTA DURAÇÃO DE ESTÁGIO**

Na minha opinião, a duração do estágio foi curta dada a grande variedade e complexidade dos diferentes sectores inerentes aos SF. Todas as semanas mudei de setor, o que me impossibilitou adquirir autonomia necessária para a execução de tarefas, tendo em conta a complexidade dos diferentes setores e as atividades aí elaboradas. Este fator, assim como, a pouca disponibilidade dos farmacêuticos devido à carga de trabalho a que estavam diariamente expostos, levou a que o estágio tivesse sido muito observacional.

**POUCO CONHECIMENTO EM ÁREAS ESPECÍFICAS**

Durante a minha passagem pelo setor da distribuição tive contacto com os diferentes sistemas de distribuição nos setores hospitalares. Cada farmacêutica, no setor da distribuição, estava encarregue de diversos serviços clínicos, desde a distribuição desse mesmo serviço, à prestação de auxílio, quando necessário, junto da equipa clínica (nomeadamente, para retirar dúvidas relativas à medicação e administração da mesma).

Dado que farmácia clínica é uma área inerente a todos os campos médicos e abrange todos os níveis de cuidados hospitalares, há a necessidade de uma formação interdisciplinar e

aquisição de competências específicas nas diferentes áreas clínicas, dada a grande diversidade de terapêuticas e problemáticas inerentes ao uso da medicação.

Durante o meu estágio tive contacto com diversas questões que eram habitualmente feitas aos SF, sendo muitas delas específicas da administração do fármaco numa situação específica do doente, devido a possíveis incompatibilidades de perfusão de diversos fármacos em simultâneo, assim como alternativas em caso de alergia (exemplo: no bloco operatório foi-nos colocada a questão acerca de uma alternativa ao uso da clorhexidina para a desinfecção da pele, devido a alergia do utente).

Do meu ponto de vista, considero que o farmacêutico deve ter uma formação mais especializada para a área em que vai atuar, dado que cada especialização clínica tem a sua complexidade terapêutica. Deste modo, o farmacêutico consegue ter um conhecimento mais amplo numa área específica. Consequentemente, o farmacêutico é também mais valorizado e útil, conseguindo uma abordagem mais compreensiva dos diferentes esquemas terapêuticos.

### **SISTEMA DE DISPENSA DE MEDICAÇÃO**

A Pyxis é um sistema de dispensa de medicação automatizado, sendo assim uma alternativa aos armários existentes na enfermaria. Este funciona como uma espécie de ‘armário inteligente’, ao qual permite um rastreamento e controlo da medicação que entra e sai, ficando registado no sistema quem a retirou. A Pyxis apresenta-se com acesso restrito a enfermeiros, farmacêuticos e médicos, sendo que cada um tem um código de acesso distinto, havendo assim um maior controlo da medicação.

Devido a fatores orçamentais, não é possível a existência de uma Pyxis em todos os serviços, sendo assim, mais difícil de controlar os níveis de *stock* da medicação em cada serviço.

### **REDE DE FRIO**

A rede de frio consiste num sistema formado por equipamentos, procedimentos e pessoas, tendo como finalidade manter a medicação de frio em condições adequadas à manutenção da sua eficácia ao longo do fabrico, armazenamento, distribuição e administração. Desta forma, é fundamental assegurar as condições de frio exigidas pelos laboratórios de forma a garantir a qualidade, segurança e eficácia desses medicamentos. A temperatura no frigorífico não deve variar para além do intervalo de 2°C a 8°C, pelo que todos os equipamentos devem dispor de um sistema de monitorização contínua de temperatura interna (termógrafo/registo gráfico ou “Data logger”), visor digital exterior e



alarme. Devem ainda dispor de sistema de ventilação e de compressão com capacidade de repor as condições de frio no menor espaço de tempo<sup>4</sup>.

Na minha passagem pelos diversos serviços do HNM, pude verificar que eram ainda usados alguns frigoríficos domésticos, fazendo com que não houvesse rastreabilidade da temperatura e desta forma não havendo registo em caso de quebra da rede de frio.

### **PREPARAÇÃO DOS CITOTÓXICOS**

Uma das funções preponderantes da intervenção do farmacêutico a nível hospitalar está relacionada com um conjunto de práticas responsáveis e adequadas relativamente a medicamentos de alto risco e de margens terapêuticas estreitas<sup>5</sup>.

Durante a minha passagem pelo ambulatório de Hemato-Oncologia no HNM foi possível constatar que a preparação de citotóxicos na câmara de fluxo laminar vertical não é feita por farmacêuticos, mas sim por enfermeiros, o que constitui um ponto fraco. O farmacêutico deveria pelo menos observar a preparação para averiguar se está tudo a ser realizado da melhor forma, o que não se verifica.

### **3.3. OPORTUNIDADES**

#### **GESTÃO E APROVISIONAMENTO DO MEDICAMENTO**

Tendo passado pelo sector da gestão e aprovisionamento do medicamento foi possível observar os parâmetros fundamentais a ter em conta nos processos de aquisição de medicamentos, sendo que as características mais significativas estão focadas na relação custo, qualidade e eficácia. A proximidade que tive com os procedimentos de aquisição foi, na minha opinião, bastante positiva, uma vez que contribuiu para o enriquecimento do meu conhecimento e aprendizagem. Foi possível, desta forma, compreender realmente quais as dificuldades inerentes à gestão com escassos recursos de uma unidade hospitalar central, descentralizada, como é o caso da SESARAM E.P.E., que não só gere o HNM como também o Hospital dos Marmeleiros, o Hospital Dr. João de Almada, diversos centros de saúde, e a unidade de tratamento de longa duração - Atalaia.

#### **LEVANTAMENTO MENSAL DA MEDICAÇÃO – AMBULATÓRIO**

O ambulatório foi o sector dos SF no qual senti maior proximidade com o doente. A prescrição chegava ao ambulatório pelo sistema informático ATRIUM ou por via manual. Por norma, as prescrições eram feitas para 6 meses, sendo que a medicação aviada era apenas para um mês, não só devido a questões internas de gestão de recursos, mas também para avaliação da adesão à terapêutica do doente. O farmacêutico tinha assim oportunidade de

promover o uso racional do medicamento, incentivando o uso responsável do mesmo e mostrando a importância de uma terapêutica contínua e correta, dadas as patologias apresentadas. Quando o doente não adquiria a medicação, o farmacêutico reportava à equipa médica a não adesão terapêutica por parte do doente, para que esta pudesse atuar da melhor forma.

### **REALIZAÇÃO DE UM TRABALHO**

Durante o estágio foi-me proposto a execução de um trabalho juntamente com o meu colega de estágio, sobre Fluidoterapia. O trabalho tinha como objetivo a elaboração de uma análise relativa aos soros usados no HNM, compreendendo o seu uso e a escolha dos mesmos nas diferentes situações clínicas. A realização deste trabalho permitiu-me perceber de forma generalizada, o porquê da utilização de determinados soros em diferentes situações, desenvolvendo uma análise mais crítica sobre o uso dos mesmos.

### **3.4. AMEAÇAS**

#### **BUROCRACIA INERENTE A MEDICAÇÃO - AMBULATÓRIO**

No ambulatório, deparei-me com algumas situações em que os doentes precisavam da medicação e o hospital não tinha *stock* da mesma. No caso concreto, doentes com hepatite em que muitas vezes, devido ao reduzido orçamento disponível, não havia medicação disponível, sendo que esta é restrita a cada doente.

A burocracia intrínseca ao processo de aquisição dos medicamentos e disponibilidade da terapêutica faz com que muitas vezes o medicamento não esteja disponível na altura necessária. A medicação prescrita carece de validação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), sendo que é única para cada doente. Em casos de falecimento do doente, essa mesma medicação fica em quarentena, não podendo ser transferida de forma simples e rápida para um outro doente que esteja a fazer a mesma terapêutica. Este constitui apenas um exemplo das consequências inerentes à evidente existência de processos morosos e burocráticos.

Assisti a casos de doentes que não tinham medicação disponível para iniciar a sua terapêutica enquanto existiam outros que, tendo abandonado a terapêutica, deixavam de necessitar da sua medicação. Contudo, não existem mecanismos para que esta possa ser transferida para doentes que queiram iniciar a mesma terapêutica. Desta forma, é criado *stock* pendente que não pode ser utilizado por outro doente, com a agravante da validade desses medicamentos ser pouco extensa. Este é, sem dúvida, um ponto que considero uma ameaça.

**ATIVIDADES QUE NÃO SÃO COMPETÊNCIA DO FARMACÊUTICO**

Ao longo do meu estágio e durante a minha passagem pelos diversos setores dos SF, fui-me deparando com diferentes realidades. Constatei várias vezes que haviam tarefas que eram realizadas por farmacêuticos e que não deveriam ser da sua competência. No meu ponto de vista, o farmacêutico deveria ter um papel mais preponderante, executando funções que exijam o uso das suas competências de natureza clínica e científica nas diferentes áreas do circuito do medicamento.

O farmacêutico, sendo um profissional de saúde especializado no medicamento, deveria desenvolver um trabalho mais focado no utente, tendo, conseqüentemente, contacto mais próximo com o mesmo. Desta forma, seria criado um maior sinergismo com a equipa médica, proporcionando um envolvimento mais ativo no desenvolvimento de medidas e estratégias terapêuticas que minimizem o risco da medicação, com vista à prestação de cuidados de saúde de forma mais efetiva e focada no doente<sup>6</sup>.

Todavia, com a escassez de recursos humanos, cada vez mais o farmacêutico é sobrecarregado com funções de gestão, avaliação e reposição de níveis de *stock* e consumos. Fator este que impossibilita a execução de tarefas e projetos nos quais o farmacêutico seria mais pertinente devido à sua posição estratégica na deteção e redução de erros na terapêutica<sup>7</sup>. Considero este aspeto uma ameaça uma vez que a escassa intervenção farmacêutica conduz à conseqüente desvalorização do farmacêutico.

**INSULARIDADE**

A situação geográfica da Madeira apresenta limitações a nível do transporte aéreo e marítimo de medicamentos, tendo ainda condicionantes acrescidas como o encerramento do aeroporto ou até mesmo greve de transportes. Considero que este fator pode representar uma ameaça, visto que a insularidade não permite combater situações imprevistas, como por exemplo, a necessidade de medicação urgente.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A realização dos estágios curriculares permitiu a consolidação do conhecimento adquirido nas diferentes unidades curriculares ao longo do MICF, através da aplicação prática do mesmo.

Ambos os estágios foram enriquecedores, não só pela experiência, como também pelos conhecimentos adquiridos, permitindo-me obter uma visão mais realista do mercado profissional.

O estágio na Farmácia de São Martinho foi de extrema importância para a minha formação académica, como também para o meu enriquecimento a nível profissional e pessoal. O contacto próximo com o utente exigiu um desenvolvimento de competências sociais, o que se revelou extremamente desafiante.

Relativamente ao estágio no Hospital Dr. Nélio Mendonça, este possibilitou-me obter uma realidade distinta da farmácia comunitária, na qual o contacto com o utente não é tão próximo e a gestão de recursos é o fator preponderante. O contacto com os diferentes setores de atuação do farmacêutico permitiu-me compreender a complexidade da profissão farmacêutica e a necessidade de uma formação contínua, de forma a conseguir responder eficazmente aos desafios diários.

**BIBLIOGRAFIA**

1. INFARMED - **Portaria n.º 193/2011, de 13 de Maio 2011**. Acedido a 7 de maio de 2018. Disponível na internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113DI\\_Port\\_193\\_2011\\_IALT\\_REV.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113DI_Port_193_2011_IALT_REV.pdf)
2. INFARMED, - **Medicamentos Manipulados**, 2005.Lisboa - ISBN:972-8425-66-X. Acedido a 7 de maio de 2018. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>.
3. Ministério da Saúde -**Manual da Farmácia Hospitalar**. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar 2005. ISBN: 972-8425-63-5.
4. PORTUGAL. Direção Geral da Saúde - **Rede de frio das vacinas**, Lisboa:DGS, 2017. Acedido a 10 de maio de 2018.
5. GOUVEIA, A., SILVA, A., BERNARDO, D., FERNANDES, J., MARTINS, M., CUNHA, M., BORGES, S., SERNACHE, S. - **Manual de Preparação de Citotóxicos**. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Lisboa, 2013. ISBN 978-989-98069-2-4.
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Competências Farmacêuticas em Farmácia Hospitalar**, Lisboa Versão 2.ii.16. Acedido em maio de 2018. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/competencias\\_e\\_especia\\_18767615595bc99d944a3.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/competencias_e_especia_18767615595bc99d944a3.pdf).
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, Decreto-Lei n.o 288/2001**. Diário da República, 2001. Acedido em Maio de 2018. Disponível na internet: <https://dre.pt/application/file/a/607644>.
8. INFARMED, - **Resumo das Características do Medicamento Voltaren 25mg**.2016. Acedido a 7 de maio de 2018. Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=48243&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48243&tipo_doc=rcm).
9. I. V. F. M. M. Castel-Branco, A. T. Santos, R. M. Carvalho, M. M. Caramona, L. M. Santiago, F. Fernandez-Llimos, - **As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos : o caso dos AINEs**, *Acta Farm. Port.*, vol. 2, no. 2, pp. 19–27, 2013.

10. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Imodium Rapid 2mg**. 2016. Acedido a 7 de maio de 2018. Disponível na internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4444&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm).
11. JABA RECORDATI - Portal da Jaba Recordati,- **Bi-Oral Suero® Frutas | Suplemento alimentar | Probiótico | Jaba Recordati**. Acedido a 7 de maio de 2018. Disponível na internet: <https://www.jaba-recordati.pt/produtos-farmaceuticos/probioticos/bi-oral-suero-fruta>

## **ANEXOS**

### Anexo I

#### **CASO PRÁTICO 1**

Uma utente com cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia, referindo estar com dores musculares na zona do músculo deltoide, ao que solicitou Voltaren® 25 mg (MNSRM). Após ter questionado se a dor era recorrente, a utente indicou que apenas surgia quando fazia aulas de ginástica. De seguida, questionei acerca da possível medicação habitual, ao que a utente respondeu mostrando-me duas caixas: olmesartan 20 mg e metformina 850 mg.

Sendo o diclofenac (Voltaren®) um anti-inflamatório não esteroide (AINE), este inibe a síntese renal de prostaglandinas, o que causa retenção de fluidos orgânicos e sódio, antagonizando os efeitos dos fármacos anti-hipertensivos. No caso do uso concomitante com metformina pode ser provocada uma diminuição da função renal, diminuindo a excreção renal da metformina podendo levar a acumulação desta desenvolvendo uma acidose láctica<sup>8,9</sup>.

Não sendo a administração de um AINE por via oral o tratamento mais adequado, aconselhei a forma farmacêutica em gel, pois os efeitos ocorrem maioritariamente a nível tópico, havendo uma absorção sistémica mínima. Por fim, aconselhei a utente a tomar medidas complementares de forma a evitar futuras lesões.

#### **CASO PRÁTICO 2**

Um senhor com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia, solicitando uma caixa de *Imodium rapid*® para o filho de 8 anos que tinha começado a diarreia no próprio dia. Foi questionado se a criança tinha febre ou se as dejeções eram acompanhadas de sangue ou muco, sendo que a resposta foi negativa. A criança não fazia qualquer tipo de medicação nem tinha nenhuma patologia diagnosticada. O pai da criança revelou que na turma havia alguns colegas com os mesmos sintomas.

Dadas estas informações, expliquei que a diarreia é uma situação autolimitada e que a normalidade do trato gastrointestinal se restabelece entre 24 a 48 horas, pelo que, em situações agudas e sem complicações, a terapêutica passa pela reposição dos fluidos e eletrólitos. Recomendei um suplemento para re-hidratação e reposição da flora intestinal *Bi-Oral Suero*®. Salientei a necessidade de ingestão de muita água e recomendei que evitasse o uso de leite e derivados lácteos nas 24h após cura da

diarreia. Para além disso, indiquei a monitorização da temperatura corporal sendo que, caso a situação persistisse ou piorasse, deveria ser acompanhado por um médico<sup>10, 11</sup>.

Anexo 2

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA I-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_ SERVIÇO SALA Código \_\_\_\_\_

| Medicamento (DCI) | Forma farmacêutica | Dosagem | Código |  |  |
|-------------------|--------------------|---------|--------|--|--|
|                   |                    |         |        |  |  |

| Nome do doente | Cama/<br>processo | Quantidade<br>pedida<br>ou prescrita | Enfermeiro que administra o medicamento |      | Quantidade<br>fornecida | Observações |
|----------------|-------------------|--------------------------------------|---|------|-------------------------|-------------|
|                |                   |                                      | Rubrica                                 | Data |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
|                |                   |                                      |   |      |                         |             |
| <i>Total</i>   |                   |                                      | <i>Total</i>                            |      |                         |             |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto<br>_____<br>Data ____/____/____ N.º Mec. _____ | Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto<br>_____<br>Data ____/____/____ N.º Mec. _____ | Entregue por (ass. legível)<br>_____<br>Data ____/____/____ N.º Mec. _____<br><br>Recebido por (ass. legível)<br>_____<br>Data ____/____/____ N.º Mec. _____ |
|---|---|--|

Modelo n.º 1509 (Eclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo X - Documento necessário para requisição dos Psicotrópicos e Estupefacientes.



Anexo 3



**KARDEX**

## **PARTE II**

# ***DOPING E O PAPEL DO FARMACÊUTICO***

**ABREVIATURAS**

**A** - Androsterona

**ABP** - Passaporte Biológico do Atleta

**ACTH** - Hormona adrenocorticotrófica

**ADVR** - Violação das regras de antidopagem

**AMA** - Agência Mundial de Antidopagem

**AND** - Androstenediona

**ATPF** - *Atypical passport finding*

**AUT** - Autorização de utilização terapêutica

**BCAA** - Aminoácidos de cadeia ramificada

**BMPEA** -  $\beta$ -methylphenylethylamine

**CIR** - Rácio do isótopo do Carbono

**CLA** - ácido linoleico conjugado

**CMA** - Código Mundial de Antidopagem

**DHEA** - Di-hidroepiandrosterona

**DHEAS** - Sulfato de di-hidroepiandrosterona

**DHT** - 5 $\alpha$ - di-hidrottestosterona

**EAA** - Esteróides Anabólicos Androgênicos

**ERC** - Compostos endógenos de referência

**ETIO** - Etiocolanolona

**FSH** - Hormona folículo estimulante

**GnRH** - Hormona libertadora de gonadotrofinas

**GSR** - Glândulas Suprarrenais

**GV** - Glóbulos vermelhos

**GC/MS** - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de Massa

**GC/C/IRMS** - Cromatografia Gasosa hifenada com uma interface de Combustão e com um espectrômetro de Massa de Razão Isotópica

**GE** - Gravidade Específica

**hCG** - Gonadotrofina Coriônica Humana

**IRMS** - Espectrômetro de massa de razão isotópica

**LH** - Hormona Luteinizante

**MDMA** - 3,4-metilenodioxo-N-metilanfetamina

**NA** - Nandrolona

**OHA** - 11- $\beta$ -hidroxiandrosterona

**OKG** - Orginitina  $\alpha$ -Cetogluturato

**PAPS** - 3'-Fosfoadenosina-5'-fosfosulfato

**PE** - Perfil esteroidal

**RA**- Recetor androgénico

**RE**- Recetor estrogénico

**SULT**- Sulfotransferase

**T** - Testosterona

**TC** – Compostos alvo

**UGT**- Uridina-5'-difosfoglucorosiltransferase

**5 $\alpha$ -Adiol** - *5 $\alpha$ -Androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol*

**5 $\beta$ -Adiol** - *5 $\beta$ -Androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol*

## I. INTRODUÇÃO

O *doping* é um tema que tem vindo a crescer não só por questões éticas como também de saúde pública. Cada vez mais existem novas substâncias e métodos ilícitos para melhorar e desenvolver a *performance* física. Apesar disso, muitas vezes estas substâncias são usadas inadvertidamente, através de medicamentos ou suplementos, pondo em causa a saúde de quem os consome e, no caso dos atletas de alta competição, levar a testes positivos no controlo de antidopagem. O farmacêutico como profissional especialista do medicamento, e promotor da saúde pública, deve desenvolver um papel preponderante, educando, aconselhando, dispensando e monitorizando, a medicação e suplementos requeridos pelos atletas.

Durante o meu percurso como atleta, presenciei de perto alguns casos de *doping*. Num dos casos a colega ficou suspensa por dois anos da prática desportiva, devido a um teste positivo pela presença de um agente anabolizante, num xarope infantil, que tinha tomado durante a prova. Por isso, este tema despertou-me interesse, especialmente os esteróides anabólicos androgénicos, uma das classes de substâncias mais usadas a nível mundial como *doping*.

A presente monografia tem como finalidade abordar de forma sucinta a temática do *doping*, mencionando de forma generalizada as substâncias e métodos proibidos pelas agências de antidopagem e, de uma forma mais aprofundada, os esteróides anabólicos androgénicos. Estes apresentam-se como a classe de substâncias mais encontradas nos laboratórios credenciados pelas agências de antidopagem. Cada vez mais os atletas procuram maneiras de contornar a deteção destas substâncias. Desta forma, com esta monografia pretendo fazer uma revisão da literatura sobre os esteróides anabólicos androgénicos (EAA), em especial o seu metabolismo, as metodologias analíticas de deteção e, as estratégias usadas para evitar para a sua deteção. Por fim, irei realçar o papel do farmacêutico como elemento crucial para evitar ou diminuir o risco significativo do consumo inadvertido de substâncias ilícitas, quer por uso de medicação quer pelo recurso a suplementos dietéticos.

## 2. SUBSTÂNCIAS E MÉTODOS DE USO PROIBIDO

Em 2003, a Agência Mundial Antidopagem (AMA) publicou o Código Mundial Antidopagem (CMA) que define os critérios para que uma substância ou um método possa ser considerado como dopante, sendo necessário que pelo menos dois dos seguintes critérios estejam presentes:

- Ter potencial para melhorar ou melhora efetivamente o rendimento desportivo;
- Constituir um risco para a saúde do atleta;
- A sua utilização viola o espírito desportivo<sup>1</sup>.

Nas últimas décadas, a lista de substâncias proibidas publicada pela AMA tem vindo a aumentar. Nesta lista, existem várias classes de substâncias onde estão incluídas as substâncias não aprovadas oficialmente, os agentes anabolizantes, as hormonas peptídicas e os fatores de crescimento, as hormonas antagonistas e moduladoras, os diuréticos e os agentes mascarantes, estimulantes, narcóticos, canabinóides, o álcool, os glucocorticoides, os  $\beta$ -2 agonistas e os  $\beta$ -bloqueantes. Também inclui métodos considerados proibidos para melhoria de *performance* como a dopagem genética, a manipulação do sangue ou componentes do sangue e a manipulação química e física.

### 2.1. SUBSTÂNCIAS NÃO APROVADAS OFICIALMENTE

Qualquer substância farmacológica que não tenha sido aprovada por qualquer autoridade reguladora governamental de saúde pública para uso terapêutico em humanos e que não esteja referida na lista de substâncias proibidas pela AMA. Por exemplo, substâncias sob desenvolvimento pré-clínico ou clínico, ou que foram descontinuadas, ou medicamentos aprovados apenas para uso veterinário<sup>2</sup>.

### 2.2. HORMONAS PEPTÍDICAS, FATORES DE CRESCIMENTO E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS E MIMÉTICOS

Estas substâncias atuam como mensageiros no organismo, desencadeando a produção de outras hormonas endógenas como a testosterona, ou através da estimulação do crescimento de órgãos e tecidos. A tabela I mostra alguns desses precursores.

**Tabela I** - Precursores e as suas principais funções.

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Gonadotrofina Coriônica Humana</b> | Estimulação da produção de testosterona; aumenta o volume e potência muscular <sup>3</sup> .                                   |
| <b>Hormona do crescimento</b>         | Promove o crescimento ósseo e muscular, aumenta a lipólise, diminui a massa gorda, melhora VO <sub>2max</sub> , <sup>4</sup> . |
| <b>Hormona Luteinizante</b>           | Estimula a secreção de testosterona <sup>5</sup> .   |
| <b>Eritropoietina</b>                 | Aumenta o número de GV, aumentando a capacidade de transporte de oxigênio <sup>6</sup> .                                       |
| <b>Corticotrofina</b>                 | Aumenta a secreção de glucocorticóides e androgénios a partir do córtex suprarrenal <sup>7</sup> .                             |

### 2.3. $\beta$ -2 AGONISTAS

Os agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos são usados habitualmente para o tratamento de doenças respiratórias como asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Uma vez que a asma é uma patologia comum no mundo do desporto, os atletas podem pedir uma autorização de utilização terapêutica (AUT) à respetiva entidade de antidopagem.

Estas substâncias têm como principal função o relaxamento dos músculos lisos das vias respiratórias e broncodilatação, facilitando a entrada do ar para os pulmões<sup>8</sup>. Todavia, algumas destas substâncias, como o caso do Clenbuterol, contêm propriedades anabólicas que aumentam o músculo-esquelético, inibem o catabolismo proteico e diminuem o tecido adiposo<sup>9</sup>. Em doses elevadas podem aumentar frequência cardíaca, causar arritmias cardíacas e produzir efeitos no sistema nervoso central devido à ativação dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos<sup>10</sup>.

### 2.4. ANTAGONISTAS HORMONAIS E MODULADORES METABÓLICOS

Os antagonistas e moduladores de hormonas são substâncias que influenciam a inibição ou a estimulação de recetores específicos e, além disso, aceleram ou atrasam as reações seletivas pelas enzimas. Este grupo inclui inibidores da aromatase (p. ex. anastrozol, formestano), inibidores seletivos da recaptção estrogénica, (p. ex., tamoxifeno e raloxifeno), outras substâncias antiestrogénicas (p. ex. clomifeno) e agentes modificadores da função da miostatina (p. ex. inibidores da miostatina e moduladores metabólicos)<sup>2</sup>. Os inibidores da aromatase e os anti-estrogénios evitam os efeitos secundários (p. ex. ginecomastia) proveniente do uso de EAA<sup>10, 11</sup>.

A miostatina, é uma miocina produzida pelos miócitos, que atua como um regulador negativo do crescimento muscular. Assim, os inibidores desta substância reprimem essa modulação, levando a um aumento da síntese de proteínas a nível muscular, levando consequentemente a um aumento da força e massa muscular<sup>12</sup>.

## 2.5. DIURÉTICOS E OUTROS AGENTES MASCARANTES

Os diuréticos são substâncias que promovem a excreção renal de água, eletrólitos e outros metabolitos, sendo os mais usados na terapêutica da insuficiência cardíaca, hipertensão, insuficiência renal, síndrome nefrótica e cirrose<sup>13</sup>. Nos desportos em que o peso é um fator de revelo para a escolha da categoria, os diuréticos aparecem como ferramenta para a perda de peso corporal, aumentando a excreção de líquidos. Por outro lado, mascaram substâncias ilícitas, através da diminuição da concentração das mesmas pelo aumento do volume de urina ou através do aumento do pH urinário, reduzindo a excreção de compostos básicos<sup>14,15</sup>.

## 2.6. ESTIMULANTES

Os estimulantes são substâncias que atuam na parte simpática do sistema nervoso central (SNC) na qual, influenciam o processo de neurotransmissão no terminal nervoso. Estes podem atuar: 1) através de uma libertação elevada de neurotransmissores (por exemplo, dopamina, noradrenalina e serotonina) na fenda sináptica, (2) por estimulação direta de recetores pós-sinápticos e (3) por inibição da recaptação de neurotransmissores<sup>16</sup>.

Desta forma os estimulantes são capazes de diminuir fadiga, aumentar o estado de alerta e velocidade de reação, melhorar a concentração e resistência<sup>17</sup>. Neste grupo de substâncias temos as aminas simpaticomiméticas, como é o caso das efedrinas, estando o seu uso associado a constipações, gripes e outras doenças do foro respiratório, sendo que a AMA definiu limites de concentração destas substâncias na urina<sup>2,18</sup>:

- Efedrina e Metilefedrina têm como limite de concentração 10 µg/mL;
- Epinefrina é permitida a administração local, nasal, oftálmica ou associada a anestésicos locais, sendo proibida quando a sua concentração é superior a 10 µg/mL;
- Pseudoefedrina é proibida quando a sua concentração ultrapassa os 150 µg/mL;
- Catina é proibida a uma concentração superior a 5 µg/mL.

## 2.7. NARCÓTICOS

Os narcóticos são considerados substâncias provenientes do ópio ou derivados sintéticos, capazes de alterar o estado psíquico e físico de um organismo de várias formas, desde o sono e total imobilização, até à euforia e excitação<sup>19</sup>. Os seus efeitos diferem entre si dependendo dos recetores em que atuam e da sua estrutura química, exercendo desta forma diferentes alterações no organismo humano. Estes compostos são usados em casos de dor aguda ou crónica pela sua ação analgésica. Para além de reduzir a dor, provocam



dependência, induzem o sono e, podem alterar o humor ou comportamento<sup>20,21</sup>. Em casos excepcionais de lesões graves ou doença estes compostos podem ser usados com recurso a uma AUT.

## 2.8. CANABINÓIDES

Estas substâncias interferem com a maior parte das funções psicomotoras, tais como o tempo de reação, a coordenação motora, a percepção e acuidade visual, relaxamento e sedação. Desta forma o desempenho desportivo e a dependência física/psíquica podem estar comprometidos. Assim, os canabinóides preenchem dois dos três critérios definidos pelo CMA para ser considerada substância dopante, por violarem o espírito desportivo e pelo potencial para lesar a saúde<sup>22</sup>.

## 2.9. GLUCOCORTICÓIDES

Os glucocorticóides são hormonas esteróides produzidas naturalmente ou sinteticamente com capacidade de inibir o processo inflamatório. Os glucocorticóides naturais são produzidos nas glândulas suprarrenais no córtex adrenal através da estimulação da ACTH. Fisiologicamente, também participam em várias regulações metabólicas, especialmente no metabolismo da glucose e dos lípidos, pelo que, são usados para facilitar a recuperação muscular e mascarar a dor<sup>7,21,24</sup>.

## 2.10. MÉTODOS PROIBIDOS

Dopagem genética, manipulação química e física e a manipulação do sangue e seus componentes são os três métodos proibidos pela AMA.

Dopagem genética – resulta na aplicação de técnicas usadas na terapia genética de forma a proceder a uma alteração da expressão genética melhorando o rendimento desportivo<sup>24</sup>.

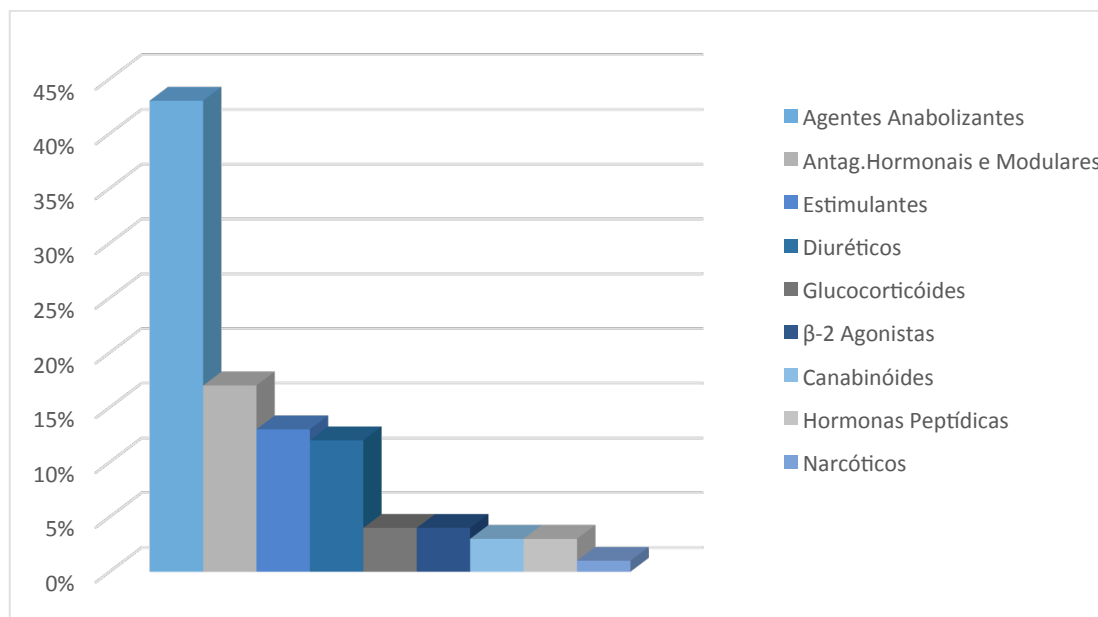
Manipulação química e física – este método corresponde a técnicas de adulteração de amostras de urina ou infusões e/ou injeções intravenosas superiores a 100 mL por um período de 12 horas, de modo a manipular o volume plasmático<sup>25</sup>.

Manipulação do sangue e componentes do sangue – neste tipo de método estão incluídas as transfusões sanguíneas e de produtos eritrocitários, como também qualquer método que envolva o incremento artificial de captação, libertação e transporte de oxigénio, não constando a administração de oxigénio por via inalatória<sup>26</sup>.

### 3. ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS

Segundo a AMA, os agentes anabolizantes fazem parte das substâncias mais comumente utilizadas no *doping*, representando cerca de 40% (Gráfico I) dos achados analíticos adversos (AAF) nos laboratórios credenciados pelas agências de antidopagem. Grande parte dos AAF são relativos a esteróides anabólicos androgênicos (EAA)<sup>27</sup>.

**Gráfico I-** Representa as respectivas percentagens de AAF em cada classe de substâncias de todos os laboratórios certificados pela AMA, reportado em 2016 pela *Anti-Doping Administration and Management System (ADAMS)*<sup>27</sup>.



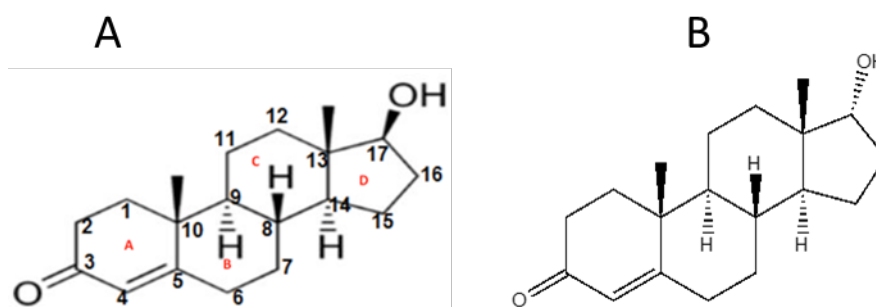
O primeiro uso dos EAA no meio desportivo data as competições Olímpicas na Era da Guerra Fria, tendo sido primeiramente usado pelos atletas russos. O período entre 1960 e 1980 corresponde à época mais crítica da história do *doping* nos Jogos Olímpicos devido ao uso de EAA pelos atletas da República Democrática Alemã<sup>28</sup>.

Os EAA são derivados da testosterona (Figura I) e, contêm propriedades androgênicas e anabólicas. Os efeitos androgênicos estão associados ao desenvolvimento do trato genital, alargamento da laringe causando um aprofundamento da voz, o crescimento dos pelos terminais (principalmente nas regiões púbicas, axilares e faciais), o aumento na atividade das glândulas sebáceas (p. ex., acne) e, efeitos no SNC (p. ex., libido e aumento da agressividade). Os efeitos anabólicos estão relacionados com o crescimento do músculo-esquelético, o aumento da deposição de cálcio no osso, o aumento da concentração de hemoglobina, o aumento da retenção de azoto e redução da massa gorda<sup>29,30</sup>. As propriedades anabólicas demonstram maior interesse no meio desportivo, todavia, nenhum esteróide anabólico está desprovido de propriedades androgênicas<sup>31</sup>. Por isso, a literatura

refere, muitas vezes, a designação ‘esteróide anabólico’ em vez de ‘esteróide anabólico androgénico’.

Na espécie humana, os principais androgénios circulantes são: a testosterona (T), a 5 $\alpha$ -di-hidrotestosterona (DHT), a androstenediona (AND), a di-hidroepiandrosterona (DHEA) e o seu derivado sulfatado (DHEAS)<sup>32</sup>. A sua indicação terapêutica está associada a quadros de hipogonadismo e deficiência do metabolismo proteico<sup>33</sup>. Os EAA são derivados da testosterona, estando compreendidos<sup>31</sup>:

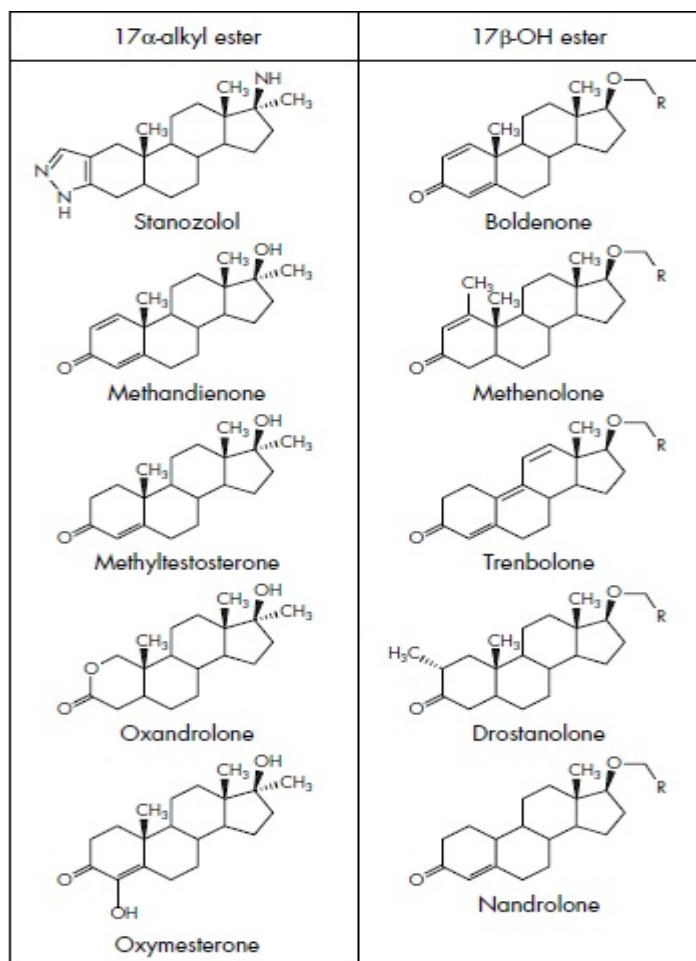
1. Androgénios endógenos e seus precursores, incluindo a própria testosterona e androstenediona;
2. Derivados sintéticos da testosterona, com alterações nas características de ligação ao recetor ou metabolismo;
3. Vários materiais de plantas e animais não caracterizados.



**Figura I** - Estrutura química de A: Testosterona (T) (17 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androst-1-en-3-ona) e B: Epitestosterona (E) (17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androst-1-en-3-ona).

O papel central da testosterona no desenvolvimento dos caracteres masculinos, assim como os seus efeitos benéficos na *performance* física e crescimento muscular, levou ao desenvolvimento de alternativas sintéticas com melhorias farmacológicas. Isto porque a testosterona tem uma fraca biodisponibilidade oral resultante do metabolismo de primeira passagem, assim como a sua conversão em DHT que leva à amplificação da sua atividade androgénica<sup>29</sup>.

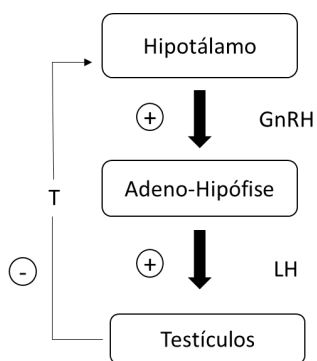
Assim, a maioria das preparações orais de EAA são derivados 17 $\alpha$ -alquilados da testosterona, que são relativamente resistentes ao metabolismo hepático. Também a esterificação do grupo 17 $\beta$ -hidroxilo torna a molécula mais solúvel em vesículas lipídicas usadas para injeção e, portanto, retarda a liberação do esteróide injetado na circulação (Figura 2).



**Figura 2** - Esteróides Anabólicos-Androgénicos: Estrutura molecular dos derivados ésteres 17 $\alpha$ -alquilo e 17 $\beta$ -hidroxilo<sup>34</sup>.

Modificações dos anéis A, B ou C da testosterona (mesterolona, nortestosterona, metenolona, fluoximesterona, metandrostenolona, nortandrolona, danazol, nandrolona, estanozolol) têm como objetivo diminuir o metabolismo, aumentar a afinidade pelo recetor androgénico (19-nortestosterona), resistir à aromatização do estradiol (fluoximesterona, 19-nortestosterona), e diminuir a ligação de metabolitos ao recetor androgénio (metabolitos de 19-nortestosterona, 7 $\alpha$  -19-nortestosterona provenientes da redução da 5 $\alpha$ -redutase)<sup>29, 38, 41</sup>.

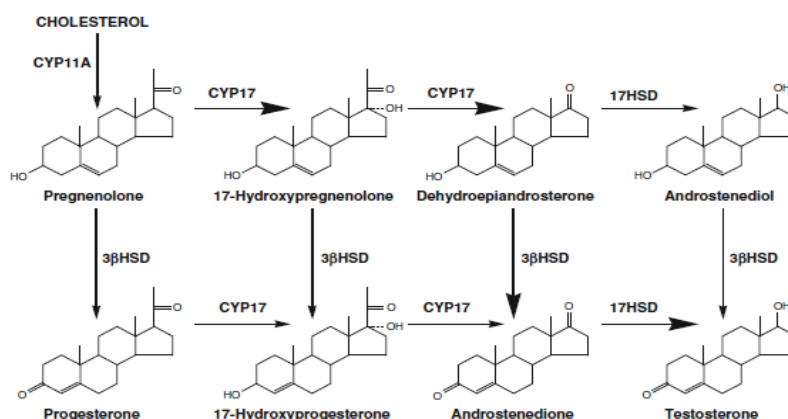
Os EAA endógenos são produzidos maioritariamente nos testículos pelas células de *Leydig* e, uma quantidade menor é produzida pelas glândulas suprarrenais (GSR) regulada pela ACTH. Contrariamente, nas mulheres é produzida nos ovários em quantidades reduzidas. Nos ovários e nas GSR há mais produção de AND e DHEA, sendo responsáveis pela conversão da testosterona ou DHT nos tecidos periféricos<sup>35</sup>. A regulação é feita através de um mecanismo de *feedback* regulado pelo complexo hipotálamo-hipófise (Figura 3). A GnRH estimula a libertação de FSH que posteriormente estimula a gametogénese e a libertação de LH, responsável pela secreção de androgénios nas gónadas<sup>30</sup>.



**Figura 3** - Mecanismo de feedback regulado pelo complexo hipotálamo-hipófise<sup>35</sup>.

Níveis elevados de esteróides endógenos, incluindo estrogénios e progestogénios, assim como esteróides exógenos, levam o complexo hipotálamo-hipófise a diminuir a libertação de GnRH e LH<sup>5,35</sup>.

Os EAA endógenos são sintetizados a partir do colesterol através da ação de várias enzimas (Figura 4). A principal via para a formação de testosterona provém da biotransformação da pregnenolona, DHEA e AND<sup>35</sup>.

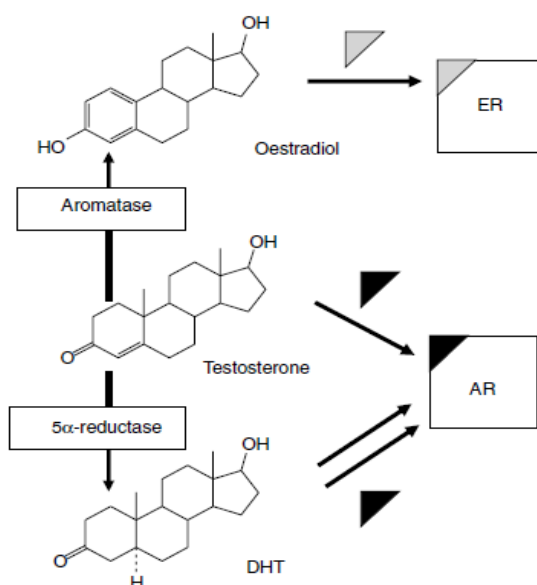


**Figura 4** - A via biossintética dos esteróides para a testosterona e as enzimas envolvidas. As setas a negrito indicam as vias preferenciais<sup>35</sup>.

### 3.1. METABOLISMO DOS ESTERÓIDES ANABÓLICOS – ANDROGÉNICOS

O metabolismo da T pode ser discutido como uma via metabólica básica para todos os EAA sintéticos. As enzimas que convertem a T em seus metabolitos também são ativas nos EAA com grupos e configurações similares<sup>36</sup>. A testosterona exerce diferentes efeitos em diferentes tecidos (Figura 5). Esta pode ligar-se diretamente ao recetor androgénico (RA) nos tecidos-alvo onde estão presentes enzimas intracelulares mediando o seu metabolismo; ser irreversivelmente convertida pela enzima 5 $\alpha$ -reductase em DHT, que se liga com maior afinidade ao RA; ou ser convertida pela enzima aromatase a estradiol, que se liga ao recetor de estrogénico (RE). A T e a DHT também podem ser convertidas em androgénios mais

fracos novamente dependendo se o tecido alvo tem a atividade enzimática necessária (por exemplo, 3 $\alpha$ -hidroxiesteróide desidrogenase, 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase)<sup>29</sup>.



**Figura 5** - Enzimas responsáveis pela conversão da testosterona em DHT e Estradiol e sua ação nos receptores específicos<sup>29</sup>.

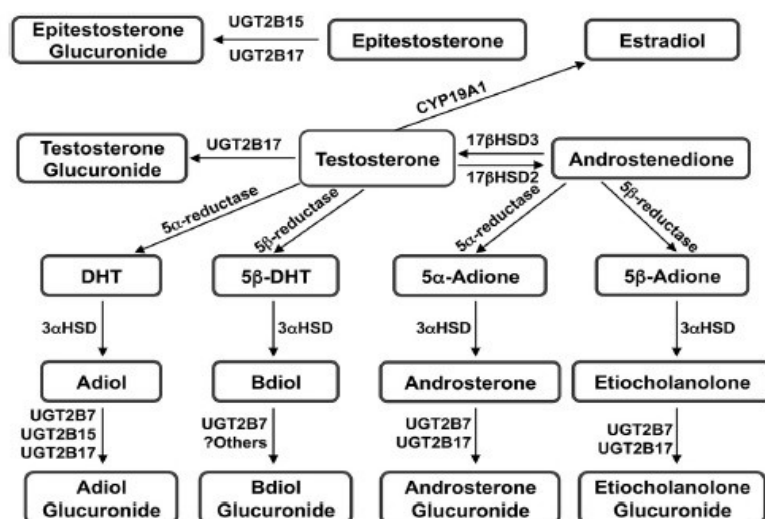
A enzima 5 $\alpha$ -redutase catalisa a conversão T em DHT, sendo que esta apresenta grande atividade androgénica relativamente à T. Foram identificadas duas formas da enzima 5 $\alpha$ -redutase: tipo I presente na pele não genital e no fígado, e a tipo II, encontrada principalmente no tecido urogenital em homens e na pele genital em homens e mulheres. A ação desta enzima não foi detetada no músculo esquelético<sup>35,44</sup>.

A enzima aromatase (*CYP19A1*), responsável por alterar a atividade biológica androgénica para estrogénica, pela conversão da T a estradiol, é encontrada em vários tecidos (osso, cérebro, testículo, adipócitos) sendo derivada de um gene com múltiplos promotores que permite a regulação específica do tecido<sup>38</sup>. Tanto a atividade da 5 $\alpha$ -redutase (diminui atividade anabólica relativamente à androgénica), como da *CYP19A1* (efeitos de feminização) estão associados a efeitos indesejáveis dos EAA<sup>31</sup>.

A oxidação do grupo 17 $\beta$ -hidroxilo da T catalisada pela enzima 17 $\beta$ -hidroxiesteróide, que resulta na AND, assim como, a redução do anel A que resulta nas 5 $\alpha$  e 5 $\beta$ -androstenedionas, que posteriormente com ação das 3 $\alpha$  e 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase leva a formação dos principais metabolitos, androsterona e eticolanolona, representa as reações de fase I responsáveis por tornar os compostos mais polares e inativos, representando um passo de preparação para eliminação (Anexo I). Os EAA também podem sofrer hidroxilação por parte das enzimas do citocromo P450, equivalendo

as reações de fase I (oxidação/redução), aumentando a hidrofília do composto e adicionando grupos hidroxilo para posterior reação de conjugação<sup>35,37</sup>.

As reações de fase II, que também são chamadas de reações de conjugação, atuam para acoplar o EAA ou seu metabolito com ácido glucurónico ou sulfato. A conjugação torna os compostos mais hidrossolúveis ajudando a sua eliminação do organismo. Ambas as reações de conjugação são controladas enzimaticamente pelas Uridina-5'-Difosfoglucosiltransferase (UGT) e sulfotransferases (SULT). A glucuronidação envolve o ácido UDP-glucurónico como co-substrato e na sulfonação o co-substrato é a 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato (PAPS). No homem, os androgénios presentes na urina, são maioritariamente conjugados glicuronídeos. Sendo exceção os esteróides 3 $\beta$ -hidroxilados, que são predominantemente excretados como sulfatos, como o caso do DHEA. Apenas cerca de 1% da T é excretada na urina, sendo maioritariamente excretados os seus metabolitos androsterona (A) e etiocholanolona (ETIO) na forma conjugada (Anexo 2). As isoenzimas UGT2B7, UGT2B15 e UGT2B17 são as principais enzimas de conjugação dos androgénios e seus metabolitos (Figura 6)<sup>35,36,37,39</sup>.



**Figura 6** - Principais vias que envolvem o metabolismo e excreção da testosterona<sup>37</sup>.

## 4. ANÁLISE DE ESTERÓIDES ANABOLIZANTES

### 4.1. RÁCIO TESTOSTERONA/EPITESTOSTERONA

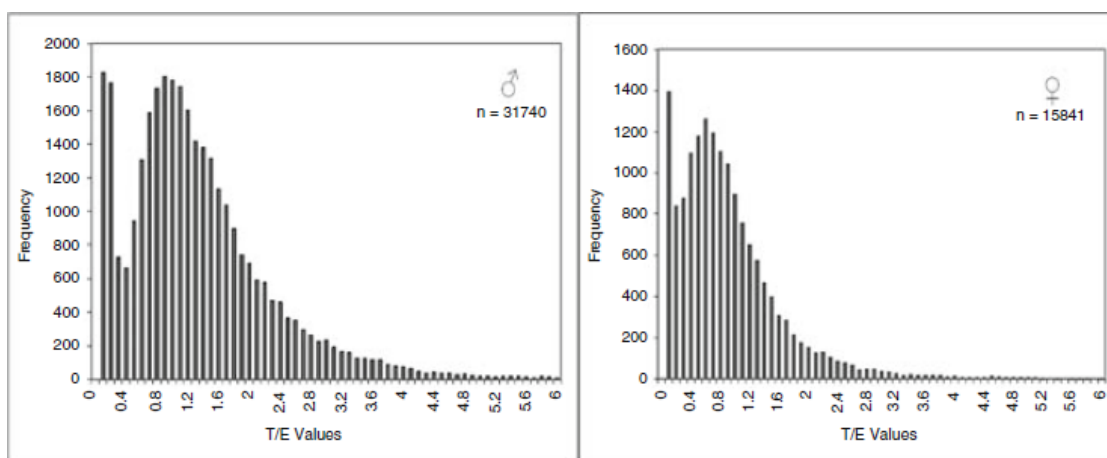
A análise dos EAA contém dois componentes: a análise de EAA sintéticos, que não se encontram normalmente presentes na urina, e a análise esteróides e seus metabolitos endógenos. A cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC/MS) é o método de rotina utilizado para a deteção e identificação destes compostos<sup>36,40,41</sup>.

Sendo a análise de EAA, um teste relativamente direto, muitas vezes são encontrados metabolitos endógenos similares ao composto em questão. Os espectrómetros de massa

quadruplos não conseguem distinguir entre testosterona endógena e sintética porque os seus espectros são idênticos<sup>42</sup>. Assim, o verdadeiro desafio é perceber a origem desses compostos. A avaliação das concentrações fisiológicas destes compostos endógenos (T, epitestosterona, androsterona, eticolanona, 5 $\alpha$ -Adiol e 5 $\beta$ -Adiol) com base em valores referências populacionais mostrou ser limitante devido a existirem diferenças *intra* e *inter* individuais<sup>43, 44, 45</sup>. Por isso, a análise de EAA endógenos é considerada mais complexa, devido ao fato destes compostos estarem normalmente presentes na urina.

Em 1982, o comité olímpico internacional (COI) adotou um método indireto de detecção de T, baseado na razão entre os conjugados glicuronídeos da testosterona e epitestosterona na urina<sup>44</sup>. Este método de análise da administração de T, envolve a medição simultânea da epitestosterona (E; Figura 1), um epímero-17 $\alpha$  da testosterona sem atividade biológica conhecida. Apesar de não haver muito conhecimento acerca da sua via biossintética, sabe-se que esta é produzida em proporção fixa com a T durante a síntese normal de androgénio testicular<sup>36</sup>. A concentração e produção da T é cerca de 15 a 30 vezes maior que a E, não sendo este um metabolito da T. Devido a extensão do metabolismo da T, apenas cerca de 1% é excretada na urina como glicuronídeo, comparado com cerca de 30% da E, resultando em concentrações similares de excreção (T/E de aproximadamente 1)<sup>35</sup>. Com a administração exógena de T, há uma redução na síntese de T e E por mecanismo de *feedback* negativo, resultando desta forma num aumento de T/E<sup>37</sup>. Um valor maior de T/E que 4 pode levar a uma suspeita de violação das normas de antidopagem (ADRV)<sup>46</sup>.

Todavia, verificou-se que existiam indivíduos com o T/E normal superior a 4, como também indivíduos com o T/E inferior a 1, relevando limitações neste parâmetro para levar a uma suspeita de ADVR (Figura 7).



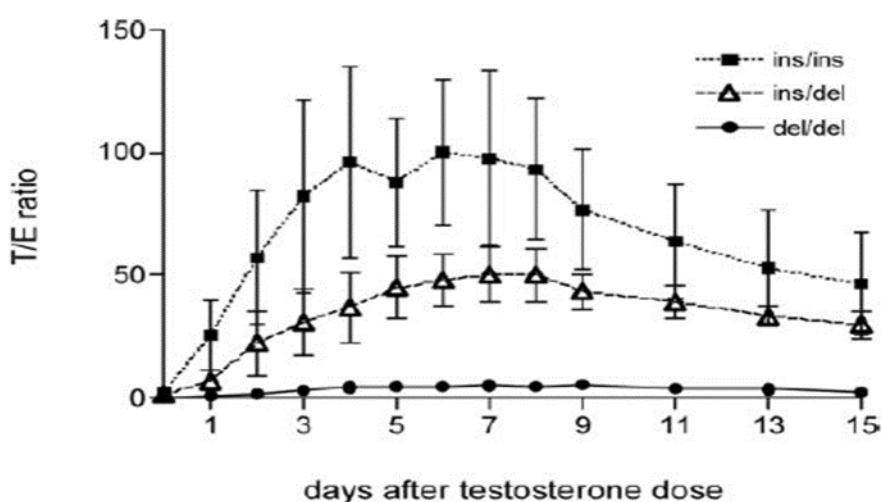
**Figura 7** - Distribuição dos valores de T/E medidos através de amostras de atletas masculinos e femininos<sup>41</sup>.



O estudo feito por Geyer *et al.*<sup>47</sup> mostrou que os intervalos de referência convencionais de T/E baseados na população eram insuficientes para detetar o uso de T, em indivíduos com  $T/E < 1$ . Nestes indivíduos, a administração de T não levava a um aumento de T/E suficiente que levantasse uma suspeita de *doping*, mostrando assim limitações neste método.

A enzima UDP-glucuronosiltransferase 2B17 (UGT2B17) mostrou ter um papel importante no metabolismo da testosterona, no homem, catalizando a transferência da UDP-ácido glucurónico à testosterona aumentando a sua capacidade de excreção. A grande diferença da excreção de testosterona está associada a um polimorfismo de deleção do gene UGT2B17. Este polimorfismo diminui a razão T/E. Em casos de deficiência homozigótica de UGT2B17, deixa de haver excreção de glucuronido de T na urina, baixando geneticamente o rácio T/E, sendo que casos heterozigóticos a redução é menor<sup>37</sup>. Este fenómeno é comum nos asiáticos, sendo que 70% da população asiática apresenta redução do rácio T/E comparativamente a 10% das outras etnias, levando assim a um aumento do risco de possíveis falsos negativos nos testes de antidopagem<sup>48</sup>.

Por exemplo, um individuo com deficiência homozigótica do alelo de UGT2B17, após uma injeção intramuscular de 500 mg de T, conseguem manter o ser rácio T/E inferior a 4 até 15 dias após a administração, enquanto indivíduos heterozigóticos o rácio T/E é maior que 50, e em indivíduos normais, é superior a 100. Desta forma, estes atletas podem dopar-se e continuar com um rácio  $T/E < 4$  (Figura8)<sup>49</sup>.

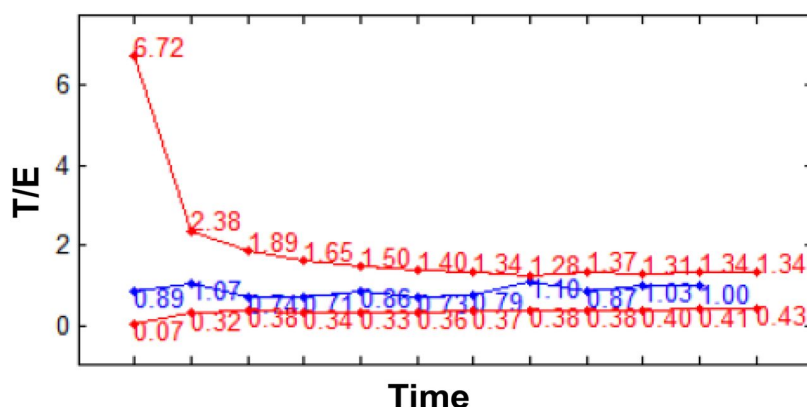


**Figura 8** - Variação do rácio de T/E em diferentes grupos genótipos após a administração de 500mg de enantato de testosterona<sup>49</sup>.

#### 4.2. PERFIL ESTEROIDAL INDIVIDUAL DOS ATLETAS

O T/E foi o método mais usado para a detecção de esteróides relacionados com a T. Posteriormente, mostrou-se que este marcador era insuficiente devido a existência de indivíduos que produziam naturalmente valores T/E superiores ao limite estabelecido, assim como também, foram reportados casos em que os valores T/E eram inferiores a 1, sendo que nesses casos o uso ilícito de esteróides endógenos não seria evidenciado por este método<sup>44,45,47</sup>.

Desta forma surge o conceito de perfil esteroidal (PE) urinário, que visa um acompanhamento longitudinal das concentrações e rácios de vários esteróides, metabolitos e precursores produzidos por via endógena. Este método tem como base o uso de um algoritmo *Bayesiano* que através da análise de um conjunto de amostras colhidas em pontos diferentes (no tempo) reproduz um modelo estatístico onde são estimados valores de referência, com base nas amostras recolhidas anteriormente. Desta forma, são criados limites fisiológicos personalizados e adaptados a cada indivíduo, permitindo reduzir o risco de resultados falsos-positivos (Figura 9).



**Figura 9** - Perfil de T/E retirado do ABP de um indivíduo testado onze vezes. Os pontos azuis na linha azul no centro representa os rácios T/E medidos em cada teste. As linhas vermelhas externas, são os valores de referência individuais calculados através do algoritmo Bayesiano, tornando se mais específico a cada teste<sup>45</sup>.

O PE faz parte de um dos módulos do 'Passaporte Biológico do Atleta' (ABP), com a vantagem de ultrapassar as limitações da variabilidade individual de cada atleta relativamente aos vários parâmetros do perfil esteroidal<sup>50</sup>.

As substâncias que entram para o perfil esteroidal são: T, E, A, ETIO, 5 $\alpha$ -Adiol, e 5 $\beta$ -Adiol. Os seguintes rácios também entram no perfil esteroidal: T/E, A/T, A/ETIO, 5 $\alpha$ Adiol/5 $\beta$ Adiol e 5 $\alpha$ Adiol/E. Estes biomarcadores representam alguns dos esteróides naturalmente presentes na urina, tendo sido selecionados com base em estudos que comprovaram a sua utilidade (estabilidade e sensibilidade relativamente a fatores como

exercício, ciclo menstrual e ritmo biológico) no controlo do *doping*. Quando as concentrações e rácios destas substâncias ultrapassam os limites estabelecidos pelo algoritmo, ocorre um *atypical passport finding* (ATPF) sendo requerida uma análise confirmatória<sup>37,43,51</sup>.

Quando os atletas são testados pela primeira vez, e na qual não têm um perfil esteroidal longitudinal, é utilizado um teste tradicional. Neste caso, as concentrações e rácios dos EAA são comparadas com valores de referência populacionais, sendo que caso ultrapassem os valores estabelecidos (Figura 10), pode servir de suspeita e requerer uma análise confirmatória<sup>40</sup>.

- T/E > 4.0
- A/T < 20
- 5 $\alpha$ Adiol / 5 $\beta$ Adiol > 2.4
- Concentração de **T** ou **E** (ajustada a GE de 1,020) >200 ng/mL nos homens, >50 ng/mL nas mulheres
- Concentração de **A** ou **Etio** (ajustada a GE de 1,020) >10,000 ng/mL
- Concentração de **5 $\alpha$ Adiol** (ajustada a GE de 1,020) >250ng/mL nos homens, >150ng/mL nas mulheres , combinado com **5 $\alpha$ Adiol / E > 10** em ambos os géneros

**Figura 10** - Critérios de suspeita definidos pela AMA, que levam a posterior teste de confirmação com IRMS<sup>40</sup>.

### 4.3. ANÁLISE CONFIRMATÓRIA COM IRMS

Como vimos anteriormente, o perfil esteroidal do ABP usa um modelo adaptativo para identificar um ATPF, levando posteriormente a amostra a um teste de confirmação. Um PE anormal (obtido de uma única amostra de urina) ou um PE longitudinal atípico (incluindo valores obtidos de uma série de “perfis de esteróides” coletados durante um período de tempo) levam a uma posterior análise confirmatória que não é utilizado como método de rotina porque é demasiado fastidioso e sensível<sup>41</sup>. O procedimento de confirmação inclui a quantificação dos biomarcadores do perfil esteroidal bem como a análise por cromatografia gasosa hifenada com uma interface de combustão com um espectrómetro de massa de razão isotópica (GC-C-IRMS)<sup>52</sup>.

Uma questão crítica no controlo de antidopagem é estabelecer a origem da testosterona e outros esteróides tipicamente encontrados na urina humana. De forma a contornar este problema foi desenvolvido um método de análise que avalia o rácio do isótopo do carbono (CIR), pois os esteróides sintéticos têm uma pequena, mas consistente

diferença no conteúdo do  $^{13}\text{C}$  quando comparado com esteróides e metabolitos endógenos. As preparações farmacêuticas de EAA são obtidos por semi-síntese de matérias-primas, como diosgenina e estigmasterol, que são derivados de plantas. Além disso, estes compostos têm menos  $^{13}\text{C}$  do que os seus homólogos endógenos. A determinação da razão dos isótopos ( $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ ) através da análise de espectrometria de massa possibilita a distinção entre esteróides exógenos e endógenos, pois os compostos exógenos contêm menos  $^{13}\text{C}$ , sendo assim usado como método confirmatório<sup>41,53</sup>.

Neste método a composição isotópica dos compostos alvo (TC), são medidos por IRMS e comparados com os compostos endógenos de referência (ERC). A composição isotópica do carbono é apresentada em valores  $\delta^{13}\text{C}$ , sendo reportados em partes por mil (‰) e comparados com um padrão internacional Vienna Pee Dee Belemnite (VPDB), um carbonato rico em  $^{13}\text{C}$ . A sua percentagem em  $^{13}\text{C}$  é 1,1112 e o seu valor  $\delta^{13}\text{C}$  é 0,00‰, assim, consequentemente todos os valores  $\delta^{13}\text{C}$  medidos com base nessa referência vão ser negativos (Equação 1)<sup>41</sup>:

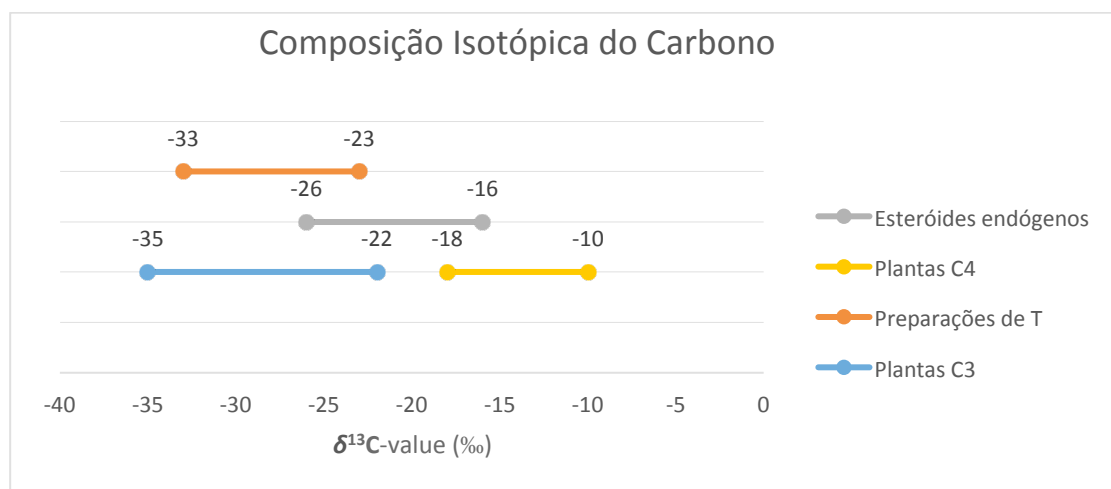
$$\delta^{13}\text{C} \text{ ‰} = \frac{(^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{sample}} - (^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{standard}}}{(^{13}\text{C}/^{12}\text{C})_{\text{standard}}} \times 1000$$

Após a administração EAA, os valores  $\delta^{13}\text{C}$  dos esteróides ou metabolitos na análise encontram-se diminuídos, enquanto os ERC não são afetados, isto porque estes são esteroides urinários resultantes de vias metabólicas independentes dos EAA como por exemplo, o metabolito corticoide 11- $\beta$ -hidroxiandrosterona (OHA). Desta forma, a diferença entre o valor  $\delta^{13}\text{C}$  do ERC e o valor  $\delta^{13}\text{C}$  do TC indica se estamos na presença de um composto sintético, quando um dos seguintes critérios (Figura 11) estiver presente<sup>54,55,56</sup>.

- O valor  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  do par ERC-T e um dos pares ERC-5 $\alpha$ Adiol ou ERC-5 $\beta$ Adiol, serem ambos >3‰;
- Os valores  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  dos pares ERC-5 $\alpha$ Adiol e ERC-5 $\beta$ Adiol serem ambos >3‰;
- [E] > 50 ng/mL nas mulheres ou > 200 ng/mL nos homens e o valor  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  do par ERC-E >4‰;
- O valor  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  do par ERC-A >3‰ **ou** par ERC-ETIO >4‰;
- O valor  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  do par ERC-A estar entre 2-3‰ **ou** ERC-ETIO estar entre 3-4‰, e um dos pares ERC-5 $\alpha$ Adiol ou ERC-5 $\beta$ Adiol >3‰;
- O valor  $\Delta\delta^{13}\text{C}$  do par ERC-5 $\alpha$ Adiol >4‰ e o valor  $\delta^{13}\text{C}$  do 5 $\alpha$ Adiol  $\leq$  -27.

**Figura 11** - Critérios para levar a um resultado positivo no método confirmatório por GC/C/IRMS<sup>56</sup>

Nas plantas o  $\text{CO}_2$  fixa-se por diferentes vias, nomeadamente  $\text{C}_3$  (3-fosfoglicerato ou ciclo de Calvin),  $\text{C}_4$  (oxaloacetato ou *Hatch-Slack*) e CAM (*Crassulean acid metabolism*). Os átomos de carbono presentes nos esteróides produzidos no nosso organismo provem da nossa dieta, através das plantas com  $\text{C}_3$  (trigo, beterraba, cevada e arroz) e com  $\text{C}_4$  (cana de açúcar, milho e painço), com valores  $\delta^{13}\text{C}$  de -22 a -35 ‰ e -10 a -18 ‰, respetivamente. As matérias-primas dos esteróides sintéticos provêm apenas de uma origem vegetal, plantas  $\text{C}_3$ . Devido à diferente composição de ambas as plantas na dieta, os valores  $\delta^{13}\text{C}$  (-26 e -16‰) variam, nas populações de diferentes regiões, pelo facto dos hábitos alimentares serem distintos (Gráfico 2)<sup>41,54,55,56</sup>.



**Gráfico 2** - Composição isotópica do carbono com intervalo de valores  $\delta^{13}\text{C}$  das preparações de testosterona, plantas C4 e C3 provenientes da nossa dieta, e esteróides endógenos<sup>57,60,58,59</sup>.

Todavia, este método tem como desvantagem o facto de existirem algumas preparações de testosterona com composição isotópica similar, aos esteróides endógenos, pelo que nesses casos este método pode não ser suficientemente eficaz para mostrar a administração de T exógena<sup>57,60,58,59</sup>.

## 5. LIMITAÇÕES DOS PROCEDIMENTOS ANALÍTICOS

Apesar dos avanços nos procedimentos analíticos, não só a nível instrumental como também na análise de dados, existem algumas limitações na deteção, como por exemplo:

1. O uso de substâncias ilícitas com curta janela de deteção;
2. A concentração da substância na matriz biológica apresentar-se abaixo dos limites de deteção do método analítico;

3. Similaridade com substância endógena, sendo que é produzida normalmente pelo organismo e apresenta-se na matriz biológica em situações normais, a detecção deste tipo de substâncias torna-se muito difícil;
4. O uso de agentes mascarantes que ainda não sejam reconhecidos como tal, pela AMA, não estando incluídas na lista de agentes mascarantes<sup>37,61</sup>.

O PE presente no ABP é um grande aliado na detecção de perfis anómalos biológicos resultantes do uso ilícito de EAA. Todavia, este método contém algumas limitações, isto é, fatores que podem influenciar biomarcadores presentes no PE, como a etnia, a gravidez, o uso de contraceptivos hormonais, ingestão de álcool e uso de compostos que possam interferir com as vias metabólicas dos esteróides<sup>45</sup>. Existem também compostos que podem interferir com as técnicas analíticas de detecção, como é exemplo o trimetoprim, um antibiótico, no qual os seus metabolitos podem co-eludir e interferir na análise cromatográfica. Outro exemplo, é a Amineptina um antidepressivo tricíclico que pode levar à inibição da hidrólise dos esteróides no momento da preparação da amostra. A atividade bacteriana, proveniente de amostras de urina contaminadas, é outro fator que pode levar a um aumento ou diminuição das concentrações de esteróides endógenos ou mesmo à hidrólise dos metabolitos conjugados da T<sup>44,45</sup>.

Como iremos ver seguidamente nas estratégias usadas para evitar a detecção de EAA, certas substâncias também podem interferir temporariamente na homeostase e nas vias metabólicas dos esteróides endógenos<sup>37,43</sup>.

Para além destes fatores, o teste de confirmação do uso de EAA pelo IRMS, pode muitas vezes não ser suficiente para identificar a administração exógena de EAA, pelo fato de existirem preparações de T com valores  $\delta^{13}\text{C}$  muito parecidos aos valores dos esteróides endógenos.

Estes exemplos mostram que a análise dos EAA é complexa, e requer uma avaliação prévia de possíveis compostos que possam interferir na análise do perfil esteroideal de forma a não levar a falsos resultados positivos/negativos.

Assim sendo, os grandes desafios analíticos do teste de antidopagem baseiam-se, no melhoramento da eficácia do método de análise, ou seja, diminuir ao máximo a percentagem de falsos negativos e/ou falsos positivos. Os principais objetivos dos laboratórios acreditados pela AMA, sobre esta matéria são<sup>61</sup>:

- Alargar o número de substâncias e métodos detetáveis, discriminando, sempre que necessário, se a substância é produzida de forma endógena ou administrada de forma exógena;

- Prolongar o intervalo de tempo, que após administração, da substância e/ou método proibido, podem ser detetados;
- Aumentar a solidez e a reprodutibilidade inter-laboratorial dos resultados analíticos, assim permitindo a aplicação mundial de qualquer método recém-desenvolvido.

## **6. ESTRATÉGIAS USADAS PARA EVITAR A DETECÇÃO DE EAA**

Com a crescente evolução e procura de substâncias de melhoramento do desempenho físico, os atletas procuram, cada vez mais, métodos eficazes para evitar a detecção deste tipo de compostos. Diversos fatores podem influenciar a detecção dos EAA, não só através da administração de compostos produzidos endogenamente, como também através do uso concomitante de substâncias que interfiram no metabolismo dos alvos analíticos. O pouco conhecimento sobre essas substâncias e o seu metabolismo leva a grandes dificuldades em encontrar alvos analíticos para a sua detecção. O uso de enzimas inibidoras da via metabólica do analito alvo, assim como o uso de agentes que levam a diminuição da concentração dos alvos analíticos, são alguns exemplos de estratégias usadas para fugir à detecção do uso ilícito de substâncias. Seguidamente irei abordar exemplos específicos de estratégias usadas para contornar a detecção de agentes dopantes<sup>36,42,59</sup>.

### **6.1. ADMINISTRAÇÃO DE EPITESTOSTERONA**

Como vimos, o rácio urinário de T/E é usado para a detecção de T exógena, quando este é superior a 4. Com a administração de T, a excreção de E é suprimida levando a uma aumento da razão T/E. A excreção de E equivale a 30% da excreção de testosterona, assim, a coadministração de E com T numa proporção de 1:30 irá resultar num rácio normal de T/E<sup>37,63</sup>. Desta forma, a E apresenta-se como um agente mascarante da T, sendo considerada uma substância proibida pelas agências de antidopagem<sup>15</sup>.

### **6.2. GONADOTROFINA CORIÓICA HUMANA (HCG)**

A hCG é uma hormona glicoproteica podendo ser utilizada de forma inadequada no homem para estimular a produção endógena de T e E, ou para prevenir a atrofia testicular durante a administração prolongada de EAA. Isto ocorre através da sua ligação e ativação de recetores da LH, tendo um tempo de semi-vida superior à LH<sup>64</sup>.

No estudo feito por Cowan *et al.*<sup>65</sup> provou-se que a administração de hCG pode resultar no aumento da concentração sérica de T com apenas uma pequena alteração no

rácio T/E. No entanto, também aumenta do rácio T/LH, que também pode ser monitorizado pelo ABP<sup>37</sup>.

Boer *et al.*<sup>66</sup> reportou que o uso de hCG em atletas que administraram T exógena, leva a uma redução rápida de T/E para valores normais. No entanto, a hCG pode estar presente em elevadas concentrações em indivíduos com tumores testiculares, podendo reportar um resultado falso-positivo<sup>3</sup>.

### **6.3.AGENTES MASCARANTES**

#### **6.3.1.PROBENECIDA**

A probenecida é um fármaco usado para o tratamento da gota, sendo um derivado lipossolúvel do ácido benzóico que inibe a reabsorção do urato (sais e esteres do ácido úrico) no túbulo contorcido proximal, aumentando assim a sua eliminação.

Inicialmente, era usado conjuntamente com penicilinas, com o intuito de inibir a sua depuração tubular e desta forma aumentar os seus níveis plasmáticos. No caso concreto dos esteróides, a probenecida atua reduzindo a excreção urinária de esteróides endógenos (T, E, A, entre outros) e exógenos (norandrosterona, noreticolanolona) conjugados. Esse efeito é devido à inibição competitiva pelos mecanismos de transporte ativo com os ácidos orgânicos nos túbulos proximais dos rins. A probenecida é detetada através da análise GC-MS, sendo que a sua identificação apenas, é considerada uma evidência de violação das normas de antidopagem<sup>15,37,44,63</sup>.

#### **6.3.2.DIURÉTICOS**

Os diuréticos são usados na prática clínica para casos de hipertensão ou outras condições associadas a hipervolemia. Os atletas muitas vezes usam diuréticos para conseguir perdas rápidas de peso ou então para aumentar o volume urinário e diluir as concentrações urinárias das substâncias excretadas, incluído EAA e seus metabolitos, ficando estes abaixo dos respetivos níveis de deteção<sup>37</sup>.

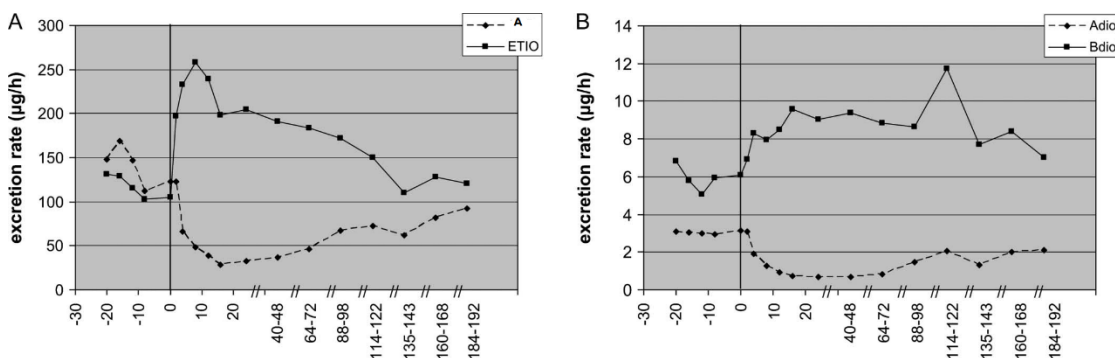
#### **6.3.3. INIBIDORES DA 5 $\alpha$ - REDUTASE**

Este grupo de fármacos que inibem a enzima 5 $\alpha$ -redutase (p.ex., finasterida e dutasterida) são usados para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e alopecia. Os esteróides produzidos endogenamente pela 5 $\alpha$ -redutase, como 5 $\alpha$ -Adiol e androsterona,



fazem parte do perfil esteroidal e passaporte biológico dos atletas, pelo que, a monitorização destes precursores é útil para análise de *doping*.

A administração de inibidores da  $5\alpha$ -redutase leva à alteração dos parâmetros do perfil esteroidal através da redução da excreção de esteróides reduzidos por essa enzima (Figura 12) resultando numa diminuição do rácio destas substâncias relativamente aos esteróides  $5\beta$ -reduzidos (A/ETIO e  $5\alpha$ -Adiol/ $5\beta$ -Adiol). Ou seja, se um metabolito da  $5\alpha$ -redutase for encontrado ou estiver presente na urina, o uso de um inibidor da  $5\alpha$ -redutase irá complicar e prevenir a deteção desse mesmo metabolito<sup>37,67</sup>.



**Figura 12** - Taxa de excreção dos esteróides  $5\alpha$ -reduzidos e  $5\beta$ -reduzidos, após a administração de 5mg de finasterida. Retirado de<sup>67</sup>.

A finasterida dissimula o uso da nandrolona (NA), através da inibição da formação do seu metabolito 19-norandrosterona proveniente da  $5\alpha$ -redutase, evitando assim a sua deteção (Anexo 3)<sup>67</sup>. A pesquisa de metabolitos da finasterida (carboxi-finasterida) é feita através da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa<sup>15</sup>.

#### 6.3.4. CETOCONAZOL

O cetoconazol é um fármaco antifúngico de amplo espectro e um potente inibidor da CYP3A4<sup>68</sup>. Este, juntamente com outros antifúngicos derivados azólicos, atuam como um inibidor da enzima fúngica CYP450 14 $\alpha$ -lanosterol demetilase (CYP51). Devido à falta de seletividade, estes compostos demonstraram vários níveis de interação com os CYPs envolvidos na esteroidogénese e no metabolismo hepático. A administração destes antifúngicos interfere na biossíntese de esteróides a nível endógeno<sup>42,43</sup>.

A principal enzima responsável pelas reações de fase I de biotransformação do estanozolol é a CYP3A4, sendo os antifúngicos azólicos potentes inibidores desta enzima, os metabolitos provenientes desta metabolização não são formados (3'-hidroxi-estanozolol, 4 $\beta$ -hidroxi-estanozolol e 16 $\beta$ -hidroxi-estanozolol) sendo esses os alvos analíticos para a deteção do estanozolol<sup>43, 62</sup>.



dietéticos, visto que muitos desses produtos podem conter substâncias que são proibidas por parte das entidades de antidopagem.

### 7.1. SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS CONTAMINADOS

Estudos indicam que cerca de 40 a 70% dos atletas de alta competição usam pelo menos um suplemento dietético<sup>70</sup>. Os desportistas cada vez mais procuram nos suplementos dietéticos maneiras de recuperar, melhorar a performance, prevenir e tratar enfermidades, e melhorar a saúde. O grande problema surge quando este tipo de suplementos não estão adequadamente regulados pelas entidades governamentais. Como consequência da fraca regulamentação e legislação, torna-se praticamente impossível verificar a precisão e validade da rotulagem, conteúdo, fonte ou fabricante de muitos produtos anunciados. Por isso, muitos suplementos apresentam-se com informação na rotulagem que não corresponde à realidade relativamente às substâncias contidas no produto.

Muitas das substâncias que são ocultadas dos rótulos dos suplementos dietéticos, evidenciam propriedades ilícitas de acordo com as entidades de antidopagem. São produtos frequentemente anunciados com aparente informação pseudocientífica, e “recomendações” incandescentes, levando assim a persuadir e a confundir os atletas para o seu uso<sup>71,72</sup>.

Estima-se que cerca de 14% a 18% de todos os suplementos desportivos estão contaminados com substâncias ilícitas, como, estimulantes, EAA e outras substâncias (Figura 14). Visto que, este tipo de suplementos não só é usado por atletas, como também, por jovens, militares, e público em geral, esta problemática torna-se séria não só pela perspectiva da ética desportiva mas também no que toca à saúde pública. As consequências para a saúde causadas por estes suplementos adulterados são desconhecidas, dado que os efeitos adversos dos mesmos, são subestimados e poucas vezes notificados<sup>73,74</sup>.

| A - Suplementos nutricionais encontrados contaminados com substâncias dopantes   | B - Substâncias contaminantes encontradas nos suplementos nutricionais   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCAA</li> <li>• Carnitina</li> <li>• CLA</li> <li>• Creatina</li> <li>• Glutamina</li> <li>• Guaraná</li> <li>• Minerais</li> <li>• OKG</li> <li>• Proteínas</li> <li>• Piruvato</li> <li>• Ribose</li> <li>• Saw Palmetto (<i>Serenoa Repens</i>)</li> <li>• <i>Tribulus terrestris</i></li> <li>• Vitaminas</li> <li>• Zinco</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-Androsten-3,17-diol</li> <li>• 4-Androsten-3,17-dion</li> <li>• 5-Androsten-3,17-diol</li> <li>• 19-Nor-4-androsten-3,17-diol</li> <li>• 19-Nor-4-androsten-3,17-dion</li> <li>• 19-Nor-5-androsten-3,17-diol</li> <li>• Benzilpiperazina</li> <li>• Cafeína</li> <li>• DHEA</li> <li>• Efedrina</li> <li>• Metandionona</li> <li>• MDMA</li> <li>• Pseudoefedrina</li> <li>• Sibutramina</li> <li>• Estanozolol</li> <li>• Testosterona</li> </ul> |

**Figura 14** - a) Exemplos de suplementos nutricionais contaminados com substâncias dopantes; b) exemplos de algumas substâncias contaminantes encontradas nos suplementos nutricionais<sup>75</sup>.

O uso de suplementos adulterados com EAA e estimulantes apresentam sérios riscos, especialmente quando usados por jovens em fase de crescimento. Os EAA quando usados

em baixas doses podem levar a uma supressão endógena de testosterona, evidenciando: riscos cardiovasculares, fechamento epifisário prematuro, distúrbios no desenvolvimento cerebral, assim como, no funcionamento dos neurotransmissores alterando os seus padrões de comportamento. Relativamente aos estimulantes estes podem provocar aumento de pressão arterial, nervosismo, isolamento social e, podem afetar o crescimento quando usados durante longo período de tempo<sup>10,73</sup>. Grande parte dos estimulantes presentes nestes suplementos, nunca foram testados nem os seus efeitos documentados, como é o caso da *β-methylphenylethylamine* (BMPEA)<sup>76</sup>.

Os suplementos que publicitam propriedades de “aumento de massa muscular” ou “queima gordura”, têm maior risco de conterem substâncias ilícitas. As designações como “produto natural” e “produto herbanário” não significam que o produto seja seguro. Os problemas de contaminação de suplementação dietética são globais estando implícitos em todos os tipos de suplementos, sobre varias formas farmacêuticas (cápsulas, pós, líquidos e comprimidos). O atleta deve procurar usar suplementos proveniente de empresas farmacêuticas com boa reputação no mercado, ou que estejam devidamente certificadas<sup>75</sup>.

## 7.2. USO DE MEDICAÇÃO POR PARTE DOS ATLETAS

Os atletas geralmente são jovens e saudáveis pelo que o uso de medicação por parte destes, não é muito comum. No entanto, alguns atletas podem ter condições médicas de longo prazo, como asma, diabetes, entre outros, que exigem intervenção farmacológica. Além disso, os atletas não estão imunes a pequenas enfermidades, como constipações e gripes. Desta forma, a terapêutica para qualquer uma destas situações requer vigilância especial nos atletas.

Um grande número de atletas com teste positivo no controlo antidopagem, diz ter usado de forma inadvertida um suplemento contaminado, ou medicação. Os MNSRM, mostraram ser uma das fontes de *doping* inadvertido<sup>77</sup>.

Em 2002, o *UK Sport* reportou que dos 100 casos positivos de *doping*, 49 eram estimulantes e que metade destes (fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina e fenilefrina) provinham de MNSRM, usados para o tratamento de gripes, constipações e rinite alérgica<sup>77</sup>. Segundo um estudo realizado por Chester *et al.*<sup>78</sup> concluiu-se que após múltiplas dosagens terapêuticas de fenilpropanolamina ou pseudoefedrina, as concentrações destas na urina permaneciam acima dos limites propostos pela AMA, pelo menos 6 a 16h respetivamente.

Na Tabela 2, estão documentadas algumas condições médicas comuns nos atletas e o tipo de grupo farmacológico recomendado, estando a negrito os grupos farmacológicos que

estão presentes na lista de substâncias proibidas da AMA. Nas condições agudas é preciso ter atenção aos descongestionantes, que contêm estimulantes como metilefedrina, efedrina, pseudoefedrina e fenilefrina, proibidas pela AMA.

**Tabela 2** - Alguns exemplos de condições médicas para as quais os atletas podem necessitar de tratamento farmacológico. Realçando alguns grupos farmacológicos (a negrito) que devem ser tidos em consideração por pertencerem a lista de substâncias proibidas da AMA<sup>79</sup>.

| Tipo de Condição Médica | Condição Médica                       | Grupo Farmacológico            |
|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Condições Crônicas      | Asma                                  | <b>β2-agonistas</b>            |
|                         |                                       | <b>Glucocorticoides</b>        |
|                         |                                       | Modificadores dos Leucotrienos |
|                         |                                       | Anti-colinérgicos              |
|                         | Diabetes mellitus tipo 1              | <b>Insulina</b>                |
|                         | Diabetes mellitus tipo 2              | Antidiabéticos orais           |
|                         | Hipertensão                           | <b>Diuréticos</b>              |
|                         |                                       | <b>Beta Bloqueantes</b>        |
|                         |                                       | ARA                            |
|                         |                                       | IECA                           |
| Condições Agudas        | Alergias / Febre dos fenos            | Anti-histamínicos              |
|                         | Gripe / Constipação                   | Expetorantes*                  |
|                         |                                       | Antitússicos                   |
|                         |                                       | <b>Descongestionantes</b>      |
|                         |                                       | AINES                          |
| Lesões Desportivas      | Inflamação / Dano músculo-esquelético | <b>Analgésicos</b>             |
|                         |                                       | AINES                          |
|                         |                                       | <b>Glucocorticoides</b>        |

No caso dos antitússicos a atenção recai pelo conteúdo de codeína, substância que não está na lista de substâncias proibidas mas, faz parte do programa de monitorização de 2018 para detetar padrões de uso ilícito. No caso dos expetorantes, é preciso ter em atenção que certos fármacos contêm associações com Clenbuterol, sendo este um broncodilatador efetivo que atua através da estimulação seletiva dos recetores β<sub>2</sub>, na qual tem propriedades anabólicas.

O uso de insulina e diuréticos está proibido em todos os desportos dentro e fora da competição. Os β – Bloqueantes, são proibidos apenas em alguns desportos (atividades subaquáticas, automobilismo, bilhar, esqui/snowboard, golfe, setas, tiro, tiro com arco) sendo usados no intuito de diminuir a ansiedade e o tremor, melhorando o desempenho em atividades que dependam especialmente de precisão<sup>2</sup>.

Os glucocorticóides são proibidos em competição quando administrados por via oral, retal ou por injeção intravenosa ou intramuscular. As preparações tópicas embora permitidas devem ser usadas com cautela pois podem ter alguma absorção sistêmica, sendo que nestes casos deve haver uma notificação prévia à autoridade competente. Os analgésicos opióides, excetuando tramadol, codeína e di-hidrocodeína, são proibidos pela AMA, sendo que estes três fazem parte do programa de monitorização de 2018<sup>2,80</sup>.

Os anti-histamínicos apesar do seu uso ser permitido, é importante aconselhar ao atleta que este tipo de medicação, especialmente os anti-histamínicos de 1ª geração podem causar sedação, quando administrados por via oral. O uso de azelastina por via intranasal tem mostrado ser uma boa alternativa na rinite alérgica, visto não mostrar qualquer efeito adverso na *performance*<sup>81</sup>.

Os atletas que precisam de medicamentos proibidos pela AMA para o tratamento legítimo de condições médicas podem solicitar Autorização de Utilização Terapêutica, utilizando o modelo em anexo (Anexo 4).

## **8. PAPEL DO FARMACÊUTICO NA LUTA CONTRA O DOPING**

De forma a poder aconselhar e educar atletas e treinadores, o farmacêutico, tem que estar familiarizado com a lista de substâncias proibidas pela AMA. O papel ativo do farmacêutico nesta temática irá possibilitar uma maior prevenção do uso inadvertido de substâncias proibidas pelas entidades reguladoras.

O farmacêutico apresenta-se como um bom recurso para os atletas que procuram MNSRM e suplementos dietéticos, pois muitos desses produtos podem conter substâncias dopantes<sup>69</sup>.

Em 2005, a Federação Internacional de Farmacêuticos<sup>82</sup> aprovou um documento sobre os critérios do papel do farmacêutico na luta contra o *doping* no desporto. Neste documento constam recomendações para instituições governamentais, associações farmacêuticas, farmacêuticos e indústrias farmacêuticas, salientando o papel de cada um no controlo de *doping*. Assim, o farmacêutico deve:

- Manter-se atualizado sobre o conteúdo do Código da AMA;
- Promover os benefícios do exercício para a saúde, incluindo a participação em atividades desportivas, inclusive para aqueles que sofrem de condições médicas específicas;
- Permanecer vigilante para diferenciar o uso justificado da medicação e a prática ilegítima;

- Quando as circunstâncias o permitem, recusar a fornecer um medicamento quando é claramente destinado a ser usado para melhorar o desempenho de maneira ilegítima;
- Quando tendo conhecimento que o utente é desportista federado, inserir essa informação no registo de medicação do indivíduo;
- Fornecer informações aos desportistas federados, para ajudá-los a reconhecer quais medicamentos contêm substâncias incluídas nas listas do Código da AMA;
- Fornecer informações aos envolvidos nas modalidades desportivas, sobre os benefícios dos suplementos nutricionais e os riscos associados à sua utilização.

## CONCLUSÃO

O farmacêutico, como agente de saúde pública e especialista do medicamento, apresenta um papel imprescindível no aconselhamento, na educação e na monitorização não só dos atletas mas da população em geral. Este tem especial importância na divulgação das consequências do uso de um grupo de substâncias proibidas, assim como na prevenção do uso inadvertido das mesmas.

O perfil esteroideal presente no módulo do ABP, veio trazer um grande desenvolvimento para uma análise mais precisa dos EAA endógenos, conseguindo ir de encontro às limitações provenientes de um método analítico clássico, com base em parâmetros fisiológicos populacionais, influenciados por diversos fatores *intra* e *inter* individuais. Apesar do perfil esteroideal longitudinal poder ultrapassar as limitações relativas a fatores genéticos, existem outras substâncias que podem levar à ocultação do uso de EAA. O uso de fármacos que influenciam a via metabólica dos EAA através de mecanismos de inibição enzimática, são algumas das estratégias usadas para evitar a deteção dessas substâncias. Desta forma, é fundamental o conhecimento de possíveis substâncias que possam interagir farmacologicamente com o metabolismo dos EAA de modo a não haver ocultação dos alvos analíticos na sua deteção.

O *doping* inadvertido, quer por parte do uso de medicamentos ou por suplementos dietéticos, tem mostrado ser um grande inconveniente para os atletas, levando a possíveis ADVR. Por conseguinte, é de extrema importância o desenvolvimento de métodos que possam diferenciar entre *doping* intencional e *doping* inadvertido, especialmente quando sabemos que cada vez mais existem produtos no mercado contaminados com este tipo de substâncias proibidas.



**BIBLIOGRAFIA**

1. AUTORIDADE ANTIDOPAGEM DE PORTUGAL - **Lista de Substâncias e Métodos Proibidos 2018**. Acedido em Abril de 2018. Disponível em: <http://www.adop.pt/media/15309/ADoP - Lista de Substancias e Metodos Proibidos 2018.pdf>.
2. AUTORIDADE ANTIDOPAGEM DE PORTUGAL - **Guia prático sobre a luta contra a dopagem 2016**. Acedido em Abril de 2018. Disponível em: <http://www.adop.pt/media/11046/Guia Prático sobre a Luta contra a Dopagem 2016.pdf>.
3. STENMAN, U. H.; HOTAKAINEN, K.; ALFTHAN, H. - **Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use**. *British Journal of Pharmacology*. ISSN 00071188. 154:3 (2008) 569–583. doi: 10.1038/bjp.2008.102.
4. SAUGY, M. - **Human growth hormone doping in sport**. *British Journal of Sports Medicine*. ISSN 0306-3674. 40:Supplement 1 (2006) i35–i39. doi: 10.1136/bjism.2006.027573.
5. SNYDER, Peter J. - **Androgénios**. In: HARDMAN, J.; LIMBIRD, L. - Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 10ªEd. Rio de Janeiro : McGraw-Hill, 2005. ISBN 85-86804-28-2. p. 1231–1238.
6. NOAKES, T. D. - **Mechanism by which rHuEPO improves submaximal exercise performance**. *European Journal of Applied Physiology*. ISSN 1439-6319. 103:4 (2008) 485–485. doi: 10.1007/s00421-008-0712-z.
7. SCHIMMER, B.; PARKER, K. - **Hormona Adrenocorticotrópica; Esteróides adrenocorticorticais e seus análogos sintéticos; Inibidores da síntese e das ações das hormonas adrenocorticais**. In: HARDMAN, J.; LIMBIRD, L. Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. ISBN 85-86804-28-2. p. 1241–1259.
8. UNDEM, B.; LICHTENSTEIN, L. - **Fármacos usados no tratamento da Asma**. In: LIMBIRD, L.; HARDMAN, J.; GILMAN, A. - Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. 10ªEd. Rio de Janeiro : McGraw-Hill, 2005. p. 551–555.
9. KAMALAKKANNAN, Gayathri *et al.* - **Clenbuterol Increases Lean Muscle Mass but Not Endurance in Patients With Chronic Heart Failure**. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. ISSN 10532498. 27:4 (2008) 457–461. doi: 10.1016/j.healun.2008.01.013.

10. MARAVELIAS, C. *et al.* - **Adverse effects of anabolic steroids in athletes: A constant threat.** *Toxicology Letters*. ISSN 03784274. 158:3 (2005) 167–175. doi: 10.1016/j.toxlet.2005.06.005.
11. EVANS-BROWN, Michael *et al.* - **Is the breast cancer drug tamoxifen being sold as a bodybuilding dietary supplement?** *BMJ (Online)*. ISSN 17561833. 348:February (2014) 1–2. doi: 10.1136/bmj.g1476.
12. SMITH, Rosamund C.; LIN, Boris K. - **Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders.** *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. ISSN 17514258. 7:4 (2013) 352–360. doi: 10.1097/SPC.000000000000013.
13. JACKSON, E. - **Diuréticos.** In HARDMAN, J.; LIMBIRD, L. - *Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica.* - . 10ª Ed. Rio de Janeiro : McGraw-Hill, 2005. ISBN 85-86804-28-2. p. 569.
14. CADWALLADER, Amy B. *et al.* - **The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: Pharmacology, toxicology and analysis.** *British Journal of Pharmacology*. ISSN 00071188. 161:1 (2010) 1–16. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00789.x.
15. VENTURA, R.; SEGURA, J. - **Masking and Manipulation.** In: THIEME, DETLEF; HEMMERSBACH, PETER (Eds.) - *Handbook of Experimental Pharmacology: Doping in Sports.* Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. ISBN 978-3-540-79087-7. p. 327-353.
16. THEVIS, Mario *et al.* - **Stimulants and Doping in Sport.** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. ISSN 08898529. 39:1 (2010) 89–105. doi: 10.1016/j.ecl.2009.10.011.
17. EICHNER, E. Randy - **Stimulants in sports.** *Current Sports Medicine Reports*. ISSN 1537890X. 7:5 (2008) 244–245. doi: 10.1249/JSR.0b013e318186bf44.
18. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **Stimulants | World Anti-Doping Agency.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited/prohibited-in-competition/stimulants>.
19. TECHNICAL UNIVERSITY OF MUNICH - **Doping Prevention: Narcotics.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <http://www.doping-prevention.com/substances-and-methods/narcotics/narcotics.html>.

20. BOTRÈ, F.; PAVAN, A. - **Enhancement Drugs and the Athlete.** *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America.* ISSN 10479651. 20:1 (2009) 133–148. doi: 10.1016/j.pmr.2008.10.010.
21. GUTSTEIN, H.; AKIL, H. - **Analgésicos Opióides.** In: HARDMAN,J.;LIMBIRD,L. - Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª Ed. Rio de Janeiro : McGraw-Hill, 2005. ISBN 85-86804-28-4. p. 427.
22. HUESTIS,M.;MAZZONI,I.;RABIN,O. - **Cannabis in Sport: Anti-Doping Perspective.** *Sports Medicine.* ISSN 08966273. 31:9 (2013) 1713–1723. doi: 10.1109/TMI.2012.2196707.
23. DUCLOS, Martine - **Glucocorticoids: A Doping Agent?** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* ISSN 08898529. 39:1 (2010) 107–126. doi: 10.1016/j.ecl.2009.10.001.
24. MCKANNA, T.; TORIELLO, H. - **Gene Doping: The Hype and the Harm.** *Pediatric Clinics of North America.* ISSN 00313955. 57:3 (2010) 719–727. doi: 10.1016/j.pcl.2010.02.006.
25. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **Chemical and physical manipulation.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited/prohibited-at-all-times/chemical-and-physical-manipulation>.
26. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **Manipulation of blood and blood components.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited/prohibited-at-all-times/manipulation-of-blood-and-blood-components>.
27. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **Anti-Doping Testing Figures Executive Summary 2016.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016\\_anti-doping\\_testing\\_figures.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016_anti-doping_testing_figures.pdf).
28. BASARIA, S. - **Androgen abuse in athletes: Detection and consequences.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* ISSN 0021972X. 95:4 (2010) 1533–1543. doi: 10.1210/jc.2009-1579.
29. KICMAN, A. T. - **Pharmacology of anabolic steroids.** *British journal of pharmacology.* 154:3 (2008) 502–21. doi: 10.1038/bjp.2008.165.

30. SILVA, P.; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M. - **Esteróides anabolizantes no esporte**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. ISSN 1517-8692. 8:6 (2002) 235–243. doi: 10.1590/S1517-86922002000600005.
31. KUHN,C. - **Anabolic Steroids**. Department of Pharmacology and Cancer Biology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina.(2002) Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <http://www.anabolicsteroidcalculator.com/resources/articles/review/article6.pdf>.
32. HANDA, J.R.; PRICE, R.H. - **Androgen Action**. In: FINK, G., ed. Encyclopedia of stress. New York: Academic Press, 2000. v.1, p.183-188
33. CUNHA,T. *et al.* - **Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 40:2 (2004).
34. SAUDAN, C. *et al.* - **Testosterone and doping control**. British Journal of Sports Medicine. ISSN 03063674. 40:SUPPL. 1 (2006) 21–24. doi: 10.1136/bjism.2006.027482.
35. KICMAN, Andrew T. - **Biochemical and Physiological Aspects of Endogenous Androgens**. In: THIEME, D; HEMMERSBACH, P (Eds.) - Handbook of Experimental Pharmacology: Doping in Sports. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. ISBN 978-3-540-79087-7. p. 25–54.
36. SCHÄNZER, Wilhelm - **Metabolism of anabolic androgenic steroids**. Clinical Chemistry. ISSN 00099147. 42:7 (1996) 1001–1020.
37. ALQURAINI, H.; AUCHUS, R. - **Strategies that athletes use to avoid detection of androgenic-anabolic steroid doping and sanctions**. Molecular and Cellular Endocrinology. ISSN 18728057. 464:2016) 28–33. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.028.
38. SIMPSON, Evan R. *et al.* - **Aromatase cytochrome p450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis**. Endocrine Reviews. ISSN 0163769X. 15:3 (1994) 342–355. doi: 10.1210/edrv-15-3-342.
39. KUURANNE, Tiia - **Phase-II Metabolism of Androgens and Its Relevance for Doping Control Analysis**. In: THIEME, DETLEF; HEMMERSBACH, PETER (Eds.) - Handbook of Experimental Pharmacology: Doping in Sports. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. ISBN 978-3-540-79087-7. p. 65–75.
40. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **WADA Technical Document – TD2016EAAS Endogenous Anabolic Androgenic Steroids Measurement**

- and Reporting.** Acedido em Abril de 2018. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2016eaas-eaas-measurement-and-reporting-en.pdf>.
41. AYOTTE, Christiane - **Detecting the Administration of Endogenous Anabolic Androgenic Steroids.** In: THIEME,D.; HEMMERSBACH,P. - Handbook of Experimental Pharmacology: Doping in Sports. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. ISBN 978-3-540-79088-4. p. 77–98.
  42. HOLD, K. *et al.* - **Detection of Nandrolone, Testosterone, and their Esters in Rat and Human Hair Samples.** Journal of Analytical Toxicology. 23:1999) 1–8.
  43. PALERMO, Amelia *et al.* - **Drug-drug interactions and masking effects in sport doping: influence of miconazole administration on the urinary concentrations of endogenous anabolic steroids.** Forensic Toxicology. ISSN 18608973. 34:2 (2016) 386–397. doi: 10.1007/s11419-016-0325-x.
  44. MARECK, Ute *et al.* - **Factors influencing the steroid profile in doping control analysis.** Journal of Mass Spectrometry. ISSN 10765174. 43:7 (2008) 877–891. doi: 10.1002/jms.1457.
  45. KUURANNE, Tiia; SAUGY, Martial; BAUME, Norbert - **Confounding factors and genetic polymorphism in the evaluation of individual steroid profiling.** British Journal of Sports Medicine. ISSN 0306-3674. 48:10 (2014) 848–855. doi: 10.1136/bjsports-2014-093510.
  46. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **Confirmation procedure - Reporting and evaluation guidance for Testosterona, Epitestosterone, T/E ratio and other endogenous steroids.** Acedido em Abril de 2018. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-TD2004-EAAS-Reporting-and-Evaluation-Guidance-for-Testosterone%2C-Epitestosterone%2C-T-E-Ratio-and-Other-Endogenous-Steroids.pdf>
  47. GEYER, H. *et al.* - **The detection of the misuse of testosterone gel.** Institute of Cardiology and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Germany. Acedido em Maio de 2018. Disponível em: [https://www.bisp-surf.de/dokumente/Doping\\_Analysis/2007/articles/pp133-142.pdf](https://www.bisp-surf.de/dokumente/Doping_Analysis/2007/articles/pp133-142.pdf)
  48. SCHULZE, Jenny Jakobsson *et al.* - **Large differences in testosterone excretion in Korean and Swedish men are strongly associated with a UDP-**

- glucuronosyl transferase 2B17 polymorphism.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. ISSN 0021972X. 91:2 (2006) 687–693. doi: 10.1210/jc.2005-1643.
49. SCHULZE, Jenny Jakobsson *et al.* - **Doping Test Results Dependent on Genotype of Uridine Diphospho-Glucuronosyl Transferase 2B17, the Major Enzyme for Testosterone Glucuronidation.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. ISSN 0021-972X. 93:7 (2008) 2500–2506. doi: 10.1210/jc.2008-0218.
50. SOTTAS, P. E. *et al.* - **Bayesian detection of abnormal values in longitudinal biomarkers with an application to T/E ratio.** Biostatistics. ISSN 1465-4644. 8:2 (2007) 285–296. doi: 10.1093/biostatistics/kxl009.
51. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **Athlete Biological Passport Operating Guidelines & Compiation of Required Elements.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines\\_abp\\_v6\\_2017\\_jan\\_en\\_final.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/guidelines_abp_v6_2017_jan_en_final.pdf)
52. SOTTAS, Pierre Edouard; SAUGY, Martial; SAUDAN, Christophe - **Endogenous Steroid Profiling in the Athlete Biological Passport.** Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. ISSN 08898529. 39:1 (2010) 59–73. doi: 10.1016/j.ecl.2009.11.003.
53. CATLIN, D. H. *et al.* - **Performance Characteristics of a Carbon Isotope Ratio Method for Detecting Doping withe Testosterone Based on Urine Diols: Controls and Athletes with Elevated Testosterone/Epitestosterone Ratios.** Clinical chemistry. 47:2 (2001) 319–27.
54. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **WADA Technical Document – TD2004EAAS Reporting and evaluation guidance for testosterone, epitestosterone, T/E ratio and other endogenous steroids.** Acedido em maio de 2018. Disponível em: <https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA-TD2004-EAAS-Reporting-and-Evaluation-Guidance-for-Testosterone%2C-Epitestosterone%2C-T-E-Ratio-and-Other-Endogenous-Steroids.pdf>
55. PIPER, Thomas *et al.* - **13C/12C Ratios of endogenous urinary steroids investigated for doping control purposes.** Drug Testing and Analysis.(2009) doi: 10.1002/dta.15.
56. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **WADA Technical Document -**

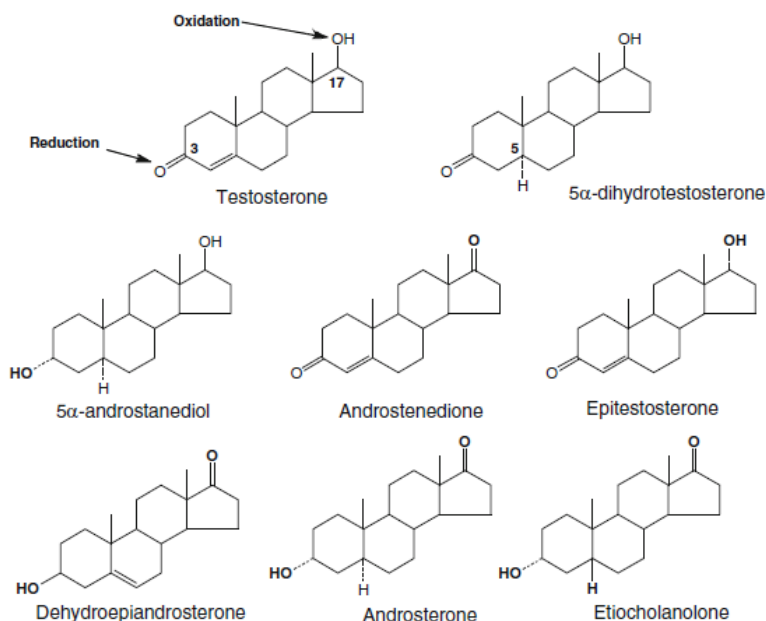
- TD2016IRMS: Detection of Synthetic Forms of Endogenous Anabolic Androgenic Steroids by GC/C/IRMS.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2016irms-detection\\_synthetic\\_forms\\_eaas\\_by\\_irms-en.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-td2016irms-detection_synthetic_forms_eaas_by_irms-en.pdf)
57. SMITH, B. N.; EPSTEIN, S. - **Two categories of c/c ratios for higher plants.** *Plant physiology*. ISSN 0032-0889. 47:3 (1971) 380–4.
  58. BROOKER, Lance *et al.* - **Stable carbon isotope ratio profiling of illicit testosterone preparations - domestic and international seizures.** *Drug Testing and Analysis*. ISSN 19427603. 6:10 (2014) 996–1001. doi: 10.1002/dta.1533.
  59. MULLEN, Jenny - **Urinary Steroid Profiles In Doping Testing -In relation to natural variation and drug administration.** Ph.D Thesis. Division of Clinical Pharmacology Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2018. Acedido em Maio de 2018. Disponível em: [https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46212/Thesis\\_Jenny\\_Mullen.pdf?sequence=1](https://openarchive.ki.se/xmlui/bitstream/handle/10616/46212/Thesis_Jenny_Mullen.pdf?sequence=1)
  60. PIPER, Thomas *et al.* - **Determination of  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  ratios of endogenous urinary steroids excreted as sulpho conjugates.** *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. ISSN 09514198. 24:21 (2010) 3171–3181. doi: 10.1002/rcm.4762.
  61. BOTRÈ, Francesco - **New and old challenges of sports drug testing.** *Journal of Mass Spectrometry*. ISSN 10765174. 43:7 (2008) 903–907. doi: 10.1002/jms.1455.
  62. MAZZARINO, Monica *et al.* - **Drug-drug interaction and doping, part 2: An in vitro study on the effect of non-prohibited drugs on the phase I metabolic profile of stanozolol.** *Drug Testing and Analysis*. 6:10 (2014) 969–977. doi: 10.1002/dta.1608.
  63. KERKHOF, D. H. VAN DE *et al.* - **Evaluation of testosterone/epitestosterone ratio influential factors as determined in doping analysis.** *Journal of Analytical Toxicology*. ISSN 01464760. 24:2 (2000) 102–115. doi: 10.1093/jat/24.2.102.
  64. RAHNEMA, Cyrus D. *et al.* - **Anabolic steroid-induced hypogonadism: Diagnosis and treatment.** *Fertility and Sterility*. ISSN 15565653. 101:5 (2014) 1271–1279. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002.
  65. COWAN, D. A. *et al.* - **Effect of administration of human chorionic gonadotrophin on criteria used to assess testosterone administration in athletes.** *The Journal of endocrinology*. ISSN 0022-0795. 131:1 (1991) 147–54.

66. BOER, D. DE *et al.* - **Doping Control of Testosterone and Human Chorionic Gonadotrophin: A Case Study.** International Journal of Sports Medicine. ISSN 0172-4622. 12:01 (1991) 46–51. doi: 10.1055/s-2007-1024654.
67. THEVIS, Mario *et al.* - **Doping-control analysis of the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor finasteride: Determination of its influence on urinary steroid profiles and detection of its major urinary metabolite.** Therapeutic Drug Monitoring. ISSN 01634356. 29:2 (2007) 236–247. doi: 10.1097/FTD.0b013e31803bb85d.
68. LU, C. *et al.* - **A Novel Model for the Prediction of Drug-Drug Interactions in Humans Based on in Vitro Cytochrome P450 Phenotypic Data.** Drug Metabolism and Disposition. ISSN 0090-9556. 35:1 (2006) 79–85. doi: 10.1124/dmd.106.011346.
69. AMBROSE, Peter J. - **Drug use in sports: A veritable arena for pharmacists.** Journal of the American Pharmacists Association. ISSN 15443450. 44:4 (2004) 501–516. doi: 10.1331/1544345041475698.
70. OUTRAM, Simon; STEWART, Bob - **Doping through supplement use: A review of the available empirical data.** International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. ISSN 15432742. 25:1 (2015) 54–59. doi: 10.1123/ijsnem.2013-0174.
71. FRENKEL, Moshe; BEN-ARYE, Eran - **Nutritional supplements and cancer.** Harefuah. ISSN 00177768. 141:10 (2002) 893–897, 930. doi: 10.1097/01.JSM.0000022725.57614.BB.
72. AUTORIDADE DE ANTIDOPAGEM DE PORTUGAL - **Suplementos Nutricionais P e Rs.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <http://www.adop.pt/media/5300/Suplementos%20Nutricionais%20PR.pdf>
73. EICHNER, Amy.; TYGART, Travis - **Adulterated dietary supplements threaten the health and sporting career of up-and-coming young athletes.** Drug Testing and Analysis. ISSN 19427611. 8:3–4 (2016) 304–306. doi: 10.1002/dta.1899.
74. UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY- **Dietary Supplements - FDA Should Take Further Actions to Improve Oversight and Consumer Understanding.** Acedido em Maio de 2018. Disponível em: <https://www.gao.gov/assets/290/285372.pdf>.

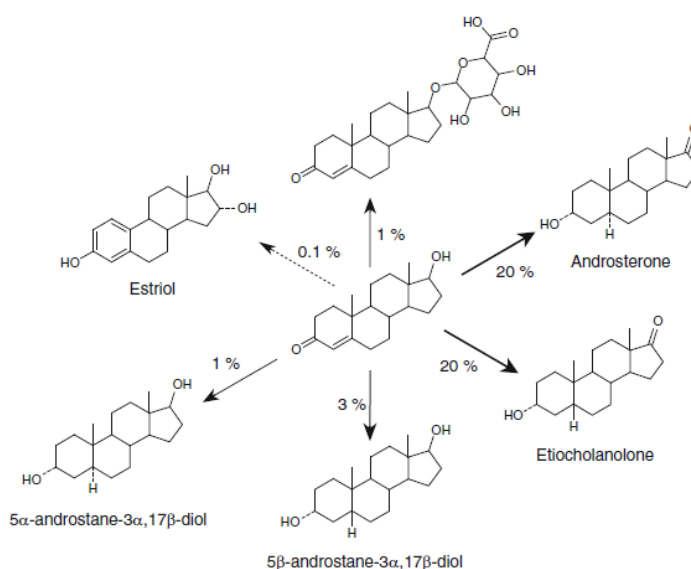


75. HON, Olivier DE; COUMANS, Bart - **The continuing story of nutritional supplements and doping infractions.** *British Journal of Sports Medicine.* ISSN 03063674. 41:11 (2007) 800–805. doi: 10.1136/bjism.2007.037226.
76. COHEN, Pieter A. *et al.* - **An amphetamine isomer whose efficacy and safety in humans has never been studied,  $\beta$ -methylphenylethylamine (BMPEA), is found in multiple dietary supplements.** *Drug Testing and Analysis.* ISSN 19427611. 8:3–4 (2016) 328–333. doi: 10.1002/dta.1793.
77. MOTTRAM, D. *et al.* - **Athletes' knowledge and views on OTC medication.** *International Journal of Sports Medicine.* ISSN 01724622. 29:10 (2008) 851–855. doi: 10.1055/S-2008-1038403.
78. CHESTER, Neil *et al.* - **Elimination of ephedrines in urine following multiple dosing: the consequences for athletes, in relation to doping control.** *British journal of clinical pharmacology.* ISSN 0306-5251. 57:1 (2004) 62–7. doi: 10.1046/J.1365-2125.2003.01948.X.
79. MOTTRAM, David - **Why do Athletes Take Drugs?** *Aspetar Sports Medicine Journal.* 2:4 (2013) 590–596. Acedido em maio. Disponível em: <http://www.aspetar.com/journal/viewarticle.aspx?id=100#.WzVJO9JKjIU>
80. WORLD ANTI-DOPING AGENCY - **The 2018 Monitoring Program.** Acedido em maio de 2018. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/monitoring\\_program\\_2018\\_en.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/monitoring_program_2018_en.pdf)
81. CIOCCA, Mario - **Medication and supplement use by athletes.** *Clinics in Sports Medicine.* ISSN 02785919. 24:3 (2005) 719–738. doi: 10.1016/j.csm.2005.03.005.
82. INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION - **FIP GUIDELINES: The role of the pharmacist in the fight against doping in sport.** (2014) 1–4. Acedido em maio de 2018. Disponível em: [https://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=369&table\\_id=](https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=369&table_id=).


**ANEXOS**



**Anexo I** - Estruturas químicas dos principais androgénios endógenos. Os grupos a negrito destacam as mudanças em comparação com a testosterona e DHT. A testosterona e a 5α-di-hidrotestosterona (DHT) são exibidas na linha superior. A oxidação do grupo 17β-hidroxilo ou redução do grupo 3-oxo desses androgénios, resulta na perda de atividade (linha do meio), assim como a conversão de ambos os grupos (linha inferior). A epitestosterona é um epímero 17α da testosterona e não tem atividade androgénica, assim como, os androgénios 5β-reduzidos, como o etiocolanolona <sup>35</sup>.



**Anexo 2** - Metabolitos da excreção da testosterona <sup>35</sup>.



Autarquia Antidopagem de Portugal

Pág. 1 de 6  
MOD-ADoP-033  
Rev.: 08

Pedido N.º / Application No.: \_\_\_\_\_

### Autorização de Utilização Terapêutica de Substâncias Proibidas

Modelo para solicitação de utilização terapêutica de substâncias proibidas

#### Therapeutic Use Exemptions

Por favor preencha o formulário em letras maiúsculas ou à máquina. O atleta deve completar as secções 1, 5, 6 e 7; o médico deve completar as secções 2, 3 e 4. Os formulários ilegíveis ou incompletos serão devolvidos e devem ser re-submetidos com letra legível e com informação completa.

Please complete all sections in capital letters or typing. Athletes to complete sections 1, 5, 6 and 7; physician to complete sections 2, 3 and 4. Illegible or incomplete applications will be returned and will need to be re-submitted in legible and complete form.

#### 1. Informação sobre o Praticante Desportivo / Athlete Information

Nome Completo/complete name: \_\_\_\_\_

Feminino / Female  Masculino / Male

Data de Nascimento / Date of birth (dd/mm/yy): ..... / ..... / .....

Morada / Address: .....

Localidade / city: ..... Código Postal / Postcode: ..... País / Country: .....

Tm.: / Tel.: ..... (com código internacional / with international code) E-mail: .....

Modalidade / Sport: ..... Disciplina-Posição / Discipline-Position: .....

Organização Desportiva Internacional ou Nacional / International or National Sports Organization; Club/Club: .....

Por favor, assinale o quadrado apropriado / Please mark the appropriate box:

Faço parte do grupo alvo de praticantes desportivos de uma federação internacional / I am part of an International Federation Targeted Testing Pool

Faço parte do grupo alvo de praticantes desportivos de uma organização nacional antidopagem / I am part of a National Anti-Doping Organization Targeting Pool

Participo num evento de uma federação internacional para o qual é requerida uma AUT de acordo com os regulamentos dessa federação internacional / I am participating in an International Federation event for which a TUE granted pursuant to the International Federation's rules is required

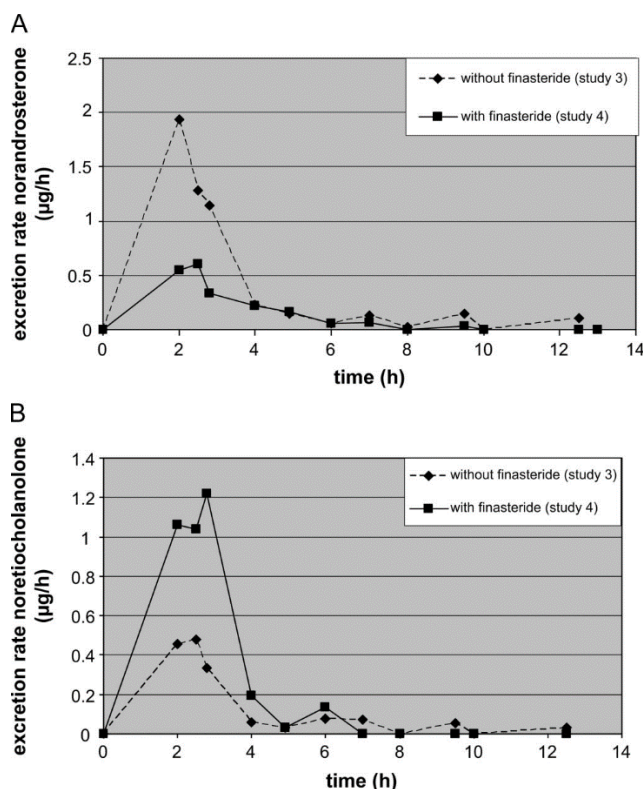
Nome da Competição / Name of the competition: .....

Nenhuma das acima / None of the above

Se for portador(a) de uma deficiência, indique a deficiência / If athlete with disability, indicate disability: .....

CONFIDENCIAL / CONFIDENTIAL

Anexo 3 - Documento para solicitação de utilização terapêutica de substâncias proibidas.



Anexo 4 - Taxas de excreção para (A) norandrosterona e (B) noretiocholalone após administração oral de 20 µg de norandrostenediona sem finasteride (linha descontínua, estudo 3) e com finasterida (linha sólida, estudo 4) <sup>67</sup>.