

Tânia Ferreira Ribeiro

Utilização Ilícita de Fármacos no Desporto



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

Tânia Ferreira Ribeiro

Utilização Ilícita de Fármacos no Desporto



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

Utilização Ilícita de Fármacos no desporto

Atesto a originalidade do trabalho

Tânia Ferreira Ribeiro

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Adriana Pimenta

Co-Orientador: Professora Doutora Renata Souto

Sumário

A utilização ilícita de fármacos no desporto não é um fenómeno recente e é uma prática bem conhecida e difundida. São várias as substâncias que alteram a condição física do desportista e que podem melhorar o seu rendimento. A utilização de fármacos com finalidades não terapêuticas, além de ser eticamente reprovável, não é isenta de efeitos adversos na saúde dos atletas. A *World Anti-Doping Agency* (WADA) foi criada devido ao crescente número de casos de *doping* e de acontecimentos trágicos associados ao seu uso no desporto.

A WADA é a entidade responsável pelo controlo anti-*doping* e pela publicação periódica de uma lista de substâncias e métodos proibidos. Esta lista tem vindo a aumentar e, neste momento, apresenta as seguintes classes de fármacos proibidas durante e fora das competições em competição: agentes anabólicos, hormonas e fatores de crescimento, agonistas β_2 , hormonas e modeladores metabólicos, diuréticos e agentes mascarantes. Estão ainda identificadas como classes de fármacos proibidas em competição os estimulantes, os narcóticos, os canabinóides e os glucocorticóides. Os β -bloqueadores e o álcool estão identificados na lista, mas apenas são proibidas em desportos em particular.

Segundo a literatura atual, os fármacos mais utilizados no *doping* são os agentes anabolizantes e os estimulantes. Este padrão de utilização do *doping* também tem sido observado no passado mais recente. Os dados estatísticos emitidos pela WADA desde 2003 mostram que os agentes anabolizantes são os dopantes mais frequentemente detetados e utilizados no desporto. Os atletas recorrem maioritariamente ao uso destas substâncias pelo facto destas proporcionarem um aumento do rendimento tanto nos treinos como em competição, conferindo-lhes uma evolução mais rápida e vantajosa perante os adversários. Também por estas razões, os desportos que apresentam maior taxa de utilização de agentes dopantes são o ciclismo, o atletismo e o futebol.

Com este trabalho pretende-se analisar os dados mais recentes da utilização ilícita de fármacos no desporto e discutir os mecanismos de ação dos principais fármacos que

podem conferir vantagem aos atletas e ainda as reações adversas decorrentes da sua utilização.

Palavras-chaves: *Doping*, Desporto, Anabolizantes, Narcóticos, Glucocorticóides, Canabinóides, Álcool, β -bloqueadores, Estimulantes, Eritropoietina, Diuréticos, Clenbuterol, Agonistas β -2, Hormonas.

Abstract

The illicit use of drugs in sport is not a recent phenomenon and it is a well-known and widespread practice. There are several substances that alter the physical condition of the sportsman and can improve their performance. The use of drugs with no therapeutic purposes as well as being ethically reprehensible, isn't absent of adverse effects on the athletes' Health. The World Anti-Doping Agency (WADA) was created due to the increasing number of cases of doping and tragic events associated with its use in sport.

The WADA is the entity responsible for anti-doping control and the periodic publication of an updated list of banned substances. This list has been increasing and at the moment, has the following classes of drugs: anabolic agents, hormones and growth factors, agonist's β -2, hormones and metabolic modulators, diuretics and masking agents. Still identified as classes of drugs prohibited in-competition are stimulants, narcotics, cannabinoids and glucocorticoids. Other classes such as β -blockers and alcohol are identified in the list, but are only prohibited in particular sports.

According to current literature, the pharmaceuticals which are more widely used in doping are anabolic and stimulant agents. This pattern of usage in doping has also been noticeable in the more recent past. The statistical data issued by WADA since 2003 shows that anabolic agents are the most frequently detected and used doping substances in sports. Athletes resort to the use of such substances mainly due to the fact that they provide a boost in performance, both in training and competition, providing them with a faster and more advantageous evolution than their opponents'. It is also because of the aforementioned reasons that the sports displaying a higher rate of usage of doping agents are cycling, athletics and football.

With this project, one intends to analyse the most recent data concerning the illicit use of pharmaceuticals in sports and discuss the acting mechanisms of the main drugs which may provide athletes with an advantage, as well as the adverse effects arising from their use.

Keywords: Doping, Sport, Anabolics, Narcotics, Glucocorticoids, Cannabinoids, Alcohol, β -blockers, Stimulants, Erythropoietin, Diuretics, Clenbuterol, β -2 Agonists, Hormones

Agradecimentos

À Universidade Fernando Pessoa em especial às minhas orientadoras, Professora Doutora Adriana Pimenta e Professora Doutora Renata Souto, pelo apoio e orientação que me proporcionaram, pelo encorajamento, e os conselhos para o bom desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, por terem acompanhado cada dia desta trajetória, por todo o sacrifício, apoio e dedicação, sem eles nunca teria realizado este sonho.

A todos os meus amigos, em especial à Sara, ao Mário, e ao Filipe, pelas palavras de encorajamento e por sempre acreditarem nas minhas capacidades.

Aos colegas de faculdade que me acompanharam neste longo percurso académico, o meu muito obrigado pela companhia e pelos bons momentos de disposição.

Índice Geral

Sumário.....	i
Abstract.....	iii
Agradecimentos.....	v
Índice Geral.....	vi
Índice de figuras.....	ix
Índice de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas.....	xiii
I Introdução.....	1
II O Doping.....	4
2.1 Perspetiva histórica do <i>doping</i>	4
2.2 Início da luta contra o <i>doping</i>	12
2.3 Definição de <i>doping</i> atual.....	13
III Controlo anti- <i>doping</i>	14
3.1 Código Mundial Anti- <i>Doping</i> (CODE).....	14
3.2 Lista de substâncias e métodos proibidos.....	15
i Critérios de inclusão de substâncias e métodos.....	15
ii Categorias e substâncias proibidas.....	16
iii Métodos proibidos.....	19
3.3 O envolvimento da indústria farmacêutica.....	20
IV Substâncias proibidas durante e fora das competições.....	22
4.1 S1. Agentes anabolizantes.....	22
i Uso no desporto.....	23
ii Mecanismo de ação.....	26
iii Efeitos adversos.....	28
iv Farmacocinética.....	31
4.2 S2. Hormonas pépticas e fatores de crescimento.....	31
i. Gonadotrofina coriónica humana (hCG).....	32
ii. Eritropoietina (EPO).....	34

4.3 S3. Agonistas β -2.....	37
i Uso no desporto.....	38
ii Mecanismo de ação.....	39
iii Efeitos adversos.....	41
iv Farmacocinética.....	41
4.4 S4. Hormonas e modeladores metabólicos.....	42
i Uso no desporto.....	43
ii Efeitos adversos.....	44
4.5 S5. Diuréticos e outros agentes mascarantes.....	44
i Uso no desporto.....	45
ii Mecanismo de ação.....	46
iii Efeitos adversos.....	49
iv Farmacocinética.....	49
V Substâncias proibidas em competição.....	50
5.1 S6. Estimulantes.....	50
i Uso no desporto.....	51
ii Mecanismo de ação.....	52
iii Efeitos adversos.....	54
iv Farmacocinética.....	55
5.2 S7. Narcóticos.....	56
i Uso no desporto.....	57
ii Mecanismo de ação.....	58
iii Efeitos adversos.....	59
iv Farmacocinética.....	59
5.3 S8. Canabinóides.....	60
i Uso no desporto.....	60
ii Mecanismo de ação.....	61
iii Efeitos adversos.....	62
iv Farmacocinética.....	63

5.4 S9. Glucocorticóides	64
i Uso no desporto.....	65
ii Mecanismo de ação	65
iii Efeitos adversos	66
iv Farmacocinética	67
VI Substâncias proibidas em desportos em particular.....	68
6.1 P1. Álcool	68
6.2 P2. β - Bloqueadores	69
VII Conclusão.....	71
Bibliografia.....	74
Anexo	89

Índice de figuras

Figura 1 Apresentação gráfica do número de testes positivos por categorias de substâncias proibidas desde o ano 2003 ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2015 ^g).	7
Figura 2 Percentagem de casos positivos por classe de substâncias proibidas a nível mundial referente ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).....	8
Figura 3 Representação gráfica do total de casos positivos reportados desde 2003 até 2013 (World Anti-Doping Agency, 2015 ^g)	9
Figura 4 Percentagem de casos reportados por classe de substâncias proibidas em Portugal no ano 2013 (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2014).	10
Figura 5 Percentagem de casos reportados por classe de substâncias proibidas em Portugal no ano 2014 (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2014).	11
Figura 6 Representação esquemática das categorias S0-S5 e os desportos associados (Adaptado de Gettyimages, 2015; Antidoping, 2015 ^a).	16
Figura 7 Representação esquemática das categorias S6-S9 e respetivos desportos (Adaptado de Gettyimages, 2015; Antidoping, 2015 ^a).	17
Figura 8 Representação esquemática das categorias P1 e P2 e respetivos desportos (Adaptado de Gettyimages, 2015; Antidoping, 2015 ^a).	18
Figura 9 Estrutura molecular da testosterona (Retirada de Fragki <i>et al.</i> , 2013).....	22
Figura 11 Mecanismo de ação dos esteroides anabólicos (Adaptado de Fisiologia animal, 2015).	28

Figura 12 Interação da EPO com as células tronco da medula óssea e desencadeamento da eritropoiese (Adaptado de Jelkmann, 2004).	35
Figura 13 Estrutura química de alguns agonistas β -2 de curta duração de ação (salbutamol, terbutalina e fenoterol) (Retirado de Fragki <i>et al.</i> , 2013).	37
Figura 14 Estrutura química dos agonistas β -2 de longa duração de ação (salmeterol e formeterol) (Retirado de Fragki <i>et al.</i> , 2013).	37
Figura 15 Mecanismo de ação dos agonistas β -2 (Retirado de Filho, 2015).	40
Figura 16 Classes diuréticas e os seus respetivos locais de ação (Adaptado de Centro de Estudos em Farmacovigilância da Universidade Federal de Alfenas, 2014).	47
Figura 17 Mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos; P- Bomba de sódio; C ₁ – Co-transporte de sódio e cloreto; C ₂ – Co-transporte de cloreto e potássio (Adaptado de Rang <i>et al.</i> , 2008 ^d).	47
Figura 18 Estrutura química da hidroclorotiazida (Retirado de Cadwallader <i>et al.</i> , 2010).	48
Figura 19 Mecanismo de ação dos diuréticos da ansa de Henle (Adaptado de Rang <i>et al.</i> , 2008 ^d).	48
Figura 20 Estrutura química da furosemida (Retirado de Cadwallader <i>et al.</i> , 2010).	49
Figura 21 Estrutura química da adrenalina (Retirado de Drug Banck, 2013).	50
Figura 22 Inibição da captação da dopamina pela ação da cocaína (Adaptado de The lundbeck institute, 2014).	53
Figura 23 Estrutura química da cocaína (Retirado de Waleed, 2011).	53

Figura 24 Estrutura química da anfetamina (Retirado de Waleed, 2011).	54
Figura 25 Estrutura química da morfina (Retirado Drug Banck, 2013).	56
Figura 26 Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com os recetores canabinóides CB1 (cerebrais) e CB2 (periféricos) (Retirado de Honório, 2006).	62
Figura 27 Mecanismo de inibição da fosfolipase A ₂ pela ação dos glucocorticóides. ...	66
Figura 28 Estrutura molecular do Propranolol (Retirado de Drug Banck, 2013).	70

Índice de tabelas

Tabela 1 Percentagem de agentes anabolizantes esteróides mais vezes identificados no controlo anti- <i>doping</i> referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).....	24
Tabela 4 Percentagem de agonistas β -2 mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	39
Tabela 5 Percentagem de hormonas e fatores metabólicos mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	42
Tabela 6 Percentagem de diuréticos mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	46
Tabela 7 Percentagem de estimulantes mais frequentemente detetados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	52
Tabela 8 Percentagem de narcóticos mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	58
Tabela 9 Percentagem de canabinóides mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	61
Tabela 10 Percentagem de glucocorticóides mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	65
Tabela 11 Percentagem de β -bloqueadores mais utilizados referentes ao ano 2013 (<i>World Anti-Doping Agency</i> , 2013).	69

Lista de abreviaturas

AAF, “Achados Analíticos Adversos”, do inglês *Adverse Analytical Findings*

ADAMS, Administração e Sistema de Gestão Anti-Doping, do inglês *Anti-Doping Administration and Management System*.

ADOP, Autoridade Antidopagem de Portugal

AF, “Achados Atípicos” do inglês *Atypical Findings*

CODE, Código Mundial Anti-doping, do inglês *World Anti-Doping Code*

COI, Comité Olímpico Internacional

DHT, Dihidrotestosterona

EPO, Eritropoietina

FSH, Hormona Folículo Estimulante, do inglês *Follicle Stimulating Hormone*

hCG, Gonadotrofina Coriônica Humana, do inglês *Human Chorionic Gonadotropin*

LH, Hormona Luteinizante, do inglês *Luteinizing Hormone*

PBA, Passaporte Biológico do Atleta

WADA, Agência Mundial Anti-doping, do inglês *World Anti-Doping Agency*

I Introdução

O organismo do ser humano evoluiu ao longo do tempo de forma a manter a homeostasia dos processos fisiológicos. A utilização de fármacos altera essa homeostasia e o seu uso terapêutico requer uma prévia e cautelosa avaliação científica e clínica de forma a obter um fim benéfico. Contudo, na prática desportiva, vários fármacos são usados de forma ilícita com a finalidade de produzir uma “vantagem” injusta e não aprovada no desporto e sem qualquer avaliação de potenciais riscos derivados da sua administração (McGrath, 2008).

A utilização de fármacos para o aumento do desempenho no desporto ocorre há várias décadas e com crescente número de utilização e de acontecimentos trágicos associados à sua prática. É exemplo, o caso da morte do ciclista dinamarquês Knut Enemar Jensen nos Jogos Olímpicos de 1960 que despoletou todo o interesse no controle do uso destas substâncias e, com isto, o surgimento de organizações para combater o *doping* (Mazzoni *et al.*, 2011; Murray, 2008).

A Agência Mundial Anti-*doping* (WADA) foi criada em 1999 pelo movimento internacional do desporto com o objetivo de promover, coordenar e monitorizar globalmente a luta contra o *doping* no desporto (Rabin, 2011). Neste contexto, a WADA publica anualmente uma lista atualizada de substâncias e métodos proibidos em seguimento de uma lista criada, primeiramente, pelo Comité Olímpico Internacional (COI) em 1963 (ADoP, 2014; Mazzoni *et al.*, 2011; Thevis *et al.*, 2012).

Inicialmente, esta lista continha como substâncias proibidas os estimulantes e os narcóticos, pois eram as substâncias mais utilizadas na época (MacAuley, 1996). Contudo, com o avanço da ciência, surgiram novas moléculas e um consequente aumento do uso das mesmas para melhorar o desempenho desportivo. Assim, ao longo do tempo, novas categorias de substâncias foram progressivamente adicionadas à lista (McGrath, 2008).

Atualmente estão presentes na lista onze classes de fármacos distintas divididas em três categorias: substâncias proibidas durante e fora do período de competição, substâncias proibidas em competição e substâncias proibidas em alguns desportos em particular. Pertencem à categoria das substâncias proibidas em competição e nos períodos de treino as seguintes classes de fármacos: S0 – Substâncias não aprovadas; S1 – Agentes anabolizantes; S2 – Hormonas e fatores de crescimento; S3 – Agonistas β -2; S4 – Hormonas e modeladores metabólicos; S5 – Diuréticos e agentes mascarantes. Para além das classes S0- S5, na categoria de substâncias proibidas em competição estão presentes: S6 – Estimulantes; S7 – Narcóticos, S8 – Canabinóides; S9 Glucocorticóides. O álcool e os β -bloqueadores pertencem à lista, no entanto, apenas são proibidos em alguns desportos em particular (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

Como os fármacos não são os únicos alvos de abuso para o aumento do *desempenho desportivo* desportiva, constam também na lista métodos proibidos, como a manipulação do sangue e dos seus componentes, manipulação química e física das amostras recolhidas e o *doping* genético (Mc Auley, 1996; World Anti-Doping Agency, 2015^d).

É importante referir que os atletas têm o direito de utilizar substâncias ou métodos proibidos sempre que se justifique terapeuticamente. Para tal, existe uma norma internacional que define todos os aspectos a seguir para a obtenção da autorização de utilização terapêutica (TUE) (World Anti-Doping Agency, 2015^b).

No âmbito da luta contra o *doping* no desporto a WADA criou o passaporte biológico do atleta (PBA). Este conceito começou a ser discutido em 2002 e baseia-se na monitorização personalizada de determinados parâmetros biológicos, através de uma amostra de urina e sangue que, indiretamente, revelam os efeitos da utilização de substâncias ou métodos proibidos. Esta monitorização de biomarcadores do *doping* ao longo da carreira desportista torna praticamente impossível a utilização de determinadas substâncias e métodos proibidos, pois a existência de perfis biológicos anómalos faz com que o atleta seja submetido a controles de *doping* específicos. Pretende-se ainda estabelecer um perfil hematológico e endócrino do desportista, assim como valores de referência de normalidade baseados nos resultados do praticante. O PBA passou a ser

uma regra no desporto e tem de ser apresentado antes das competições para demonstrar que o atleta entra em competição com uma condição fisiológica saudável (IPDJ, 2011; Sottas *et al.*, 2011).

Face ao exposto, neste trabalho realizou-se uma pesquisa bibliográfica do tema com o objetivo de se conhecer as classes dos fármacos usadas no *doping*, apresentar o estudo dos seus mecanismos de ação farmacológica envolvidos no aumento do rendimento do atleta e ainda questões como farmacocinética, efeitos adversos associados à sua utilização e uma breve abordagem quanto a sua epidemiologia. A escolha do tema explica-se em termos pessoais pela curiosidade e interesse no estudo da utilização ilícita de substâncias e os seus mecanismos envolventes na prática desportiva.

Em termos metodológicos e com base nos objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, num período compreendido entre os meses de setembro de 2014 e junho de 2015, utilizando como fontes de pesquisa científicas: a PubMed, a Science Direct e a b-On e em motores de busca, tais como o Google Académico. A escolha destas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica prende-se com o facto de serem as fontes que, em regra, compilam o maior número de artigos científicos recentemente publicados na área da saúde e do desporto. As palavras utilizadas na pesquisa foram: *Doping*, Desporto, Anabolizantes, Narcóticos, Glucocorticóides, Canabinóides, Álcool, β -bloqueadores, Estimulantes, Eritropoietina, Diuréticos, Clenbuterol, Agonistas β -2, Hormonas.

A informação e os dados que conduziram à escrita desta tese foram retirados dos artigos e estudos científicos resultantes da pesquisa, adoptando como critérios de seleção o facto de estarem escritos em inglês, português e espanhol e terem data de publicação inferior a um período de 10 anos. Em algumas situações foram também considerados artigos de anos anteriores cujo conteúdo era muito relevante para a elaboração do trabalho.

II O Doping

O uso de substâncias e métodos com capacidade para aumentarem o rendimento é uma prática bastante antiga e utilizada em diferentes contextos e culturas. No desporto, os atletas recorrem ao *doping* de forma a ganharem vantagem perante os colegas, procurando ser mais fortes, mais rápidos, mais precisos e para melhorarem o desempenho intelectual (Yesalis, 2002).

2.1 Perspetiva histórica do *doping*

Na mitologia Nórdica existem registos do uso da *Amanita muscaria*, pelos guerreiros Bersekers de forma a aumentarem até doze vezes a sua força em combate devido à ação do alcaloide muscarina (Yesalis, 2002).

Na cultura chinesa existem referências do uso de plantas como a *Ephedra sinica* (que concentra grandes quantidades de efedrina) e de outras plantas, entre elas a raiz de ginseng (*Panax ginseng*), todas elas com efeitos estimulantes (Abourashed, 2003; Mallén, 2005).

No continente americano, os povos do Peru, Bolívia e México recorriam ao uso de Coca (*Erythroxylon coca*). As folhas desta planta apresentam o alcaloide cocaína, responsável pelos seus efeitos estimulantes. Os indígenas usavam-na para combater a fadiga (Gordillo, 1999).

A planta africana *Catha edulis* da qual se extrai a catina, estimulante psicomotor com efeitos semelhantes aos da norefedrina, era utilizada pelos povos desta região para aumentar a força e retardar o aparecimento da fadiga (Yesalis, 2002).

Já os gregos bebiam várias misturas de vinhos e comiam sementes de gergelim e cogumelos de forma a aumentarem o desempenho (Voy, 1991).

Os desportistas não ficaram alheios a esta situação e, nos primeiros Jogos Olímpicos na Grécia antiga, os atletas tomavam diversas substâncias para melhorar o seu rendimento.

O mesmo aconteceu na antiga Roma em que os gladiadores também usaram substâncias dopantes para aumentarem o rendimento na arena (Voy, 1991).

O uso de substâncias, nomeadamente estimulantes, também passou a ser comum entre os atletas, desde nadadores, ciclistas e corredores de longa distância, para alcançarem vantagem perante os seus adversários (Voy, 1991; Yesalis, 2002).

É nesta altura, nomeadamente no último terço do século XIX, que ocorre um grande desenvolvimento da medicina e, conseqüentemente um aumento do número de fármacos e da utilização dos mesmos nas competições para melhorarem o desempenho dos atletas. Esta época é marcada pela ênfase dada aos estimulantes e pelo início do estudo e experimentação de hormonas e os seus possíveis efeitos anabólicos (Yesalis, 2002).

No século XX, nos Jogos Olímpicos foram reportados casos de utilização conjunta da estricnina com álcool, como é o caso de Thomas Hicks, o vencedor da maratona do ano 1904. Ainda nesta época, em 1932, o uso da oxigenoterapia, pelos nadadores japoneses, durante os intervalos de competição é reportado (Yesalis, 2002).

Durante os confrontos bélicos, que exigiam permanente vigília foram utilizadas as anfetaminas. Estas permitiram aos participantes da Segunda Guerra Mundial beneficiarem dos seus efeitos estimulantes (Voy, 1991).

Com o objetivo de melhorar o rendimento a qualquer custo, os desportistas começaram não só a consumir drogas, como também a combiná-las. Entre elas destaca-se a cocaína, a cafeína, o álcool e a estricnina. A falta de conhecimento acerca dos efeitos colaterais provocou morte por dopagem de um ciclista Inglês em 1886 (Thieme, 2010^c).

Após a Segunda Guerra Mundial, o uso da estricnina descaiu e as anfetaminas passaram a ser a droga de eleição. Contudo, o uso das anfetaminas foi substituído aos poucos pelos esteróides anabólicos nas modalidades que exigiam força e potência, como o halterofilismo (Lippi *et al.*, 2008).

O primeiro caso de *doping* com estas substâncias foi reportado nos Jogos Mundiais de Moscovo, em 1956. O uso destas substâncias difundiu-se entre os atletas e passou a ser amplamente utilizados apesar dos seus efeitos secundários serem altamente nocivos (Voy, 1991). No final dos anos de 60, as dosagens de esteróides anabolizantes usados pelos atletas eram duas a cinco vezes superiores às recomendações terapêuticas, para terapia de substituição, e a variedade de esteróides utilizados também aumentou (Yesalis, 2002).

A partir do século XX, novas substâncias passaram a ser utilizadas, como as hormonas peptídicas, os factores de crescimento e substâncias relacionadas, tais como os agentes estimulantes da eritropoiese, insulinas, corticotrofinas e hormonas do crescimento (Gordillo, 2000).

Fazendo uma breve retrospectiva aos dados estatísticos relativos ao controlo anti-*doping* emitidos pela Administração e Sistema de Gestão Anti-Doping (ADAMS) e publicados no *sítio* oficial da WADA desde 2003, verifica-se que os agentes anabolizantes sempre representaram o maior número de casos positivos em relação às restantes categorias. De ano para ano o uso destas substâncias tem vindo a aumentar, nomeadamente a partir de 2008 e, em contrapartida, só se verifica uma ligeira diminuição no ano 2012, como se pode verificar na Figura 1. As ocorrências detetadas correspondem aos “Achados Analíticos Adversos” (AAF) e aos “Achados Atípicos” (AF). De acordo com o relatório, os casos AAF e os AF não devem ser confundidos com violações da regra anti-doping adjudicados ou sancionados. O AAF é definido como um relatório de um laboratório, ou outra entidade aprovada pela WADA, consistente com a Norma Internacional para Laboratórios e Documentos Técnicos relacionados, que identifique numa amostra a presença de uma substância proibida, ou os seus metabolitos, ou marcadores (incluindo elevadas quantidades de substâncias endógenas), ou evidência do uso de um método proibido. O AF é paralelamente definido no Código Mundial Anti-Doping como um relatório de um laboratório ou outra entidade aprovada pela WADA que requer uma investigação mais aprofundada, tal como previsto pela Norma Internacional para Laboratórios ou Documentos Técnicos relacionados, antes de ser considerado um AAF (World Anti-Doping Agency, 2015^g).

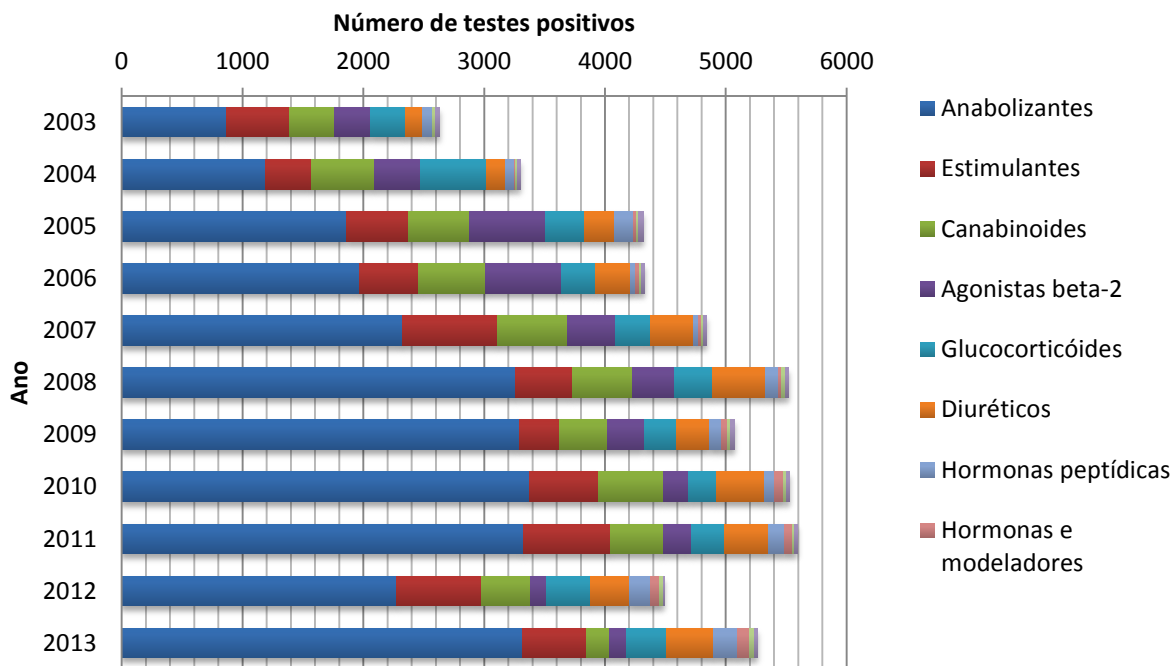


Figura 1 Apresentação gráfica do número de testes positivos por categorias de substâncias proibidas desde o ano 2003 ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2015^g).

O mesmo acontece com os estimulantes que, tal como demonstra a Figura 1, praticamente todos os anos representam o segundo maior número de ocorrências positivas. A par destes, estão quase sempre os canabinóides que evidenciam valores muito idênticos de ano para ano, à exceção do ano 2013 que obteve o número mais baixo de sempre. Os agonistas β -2 e os glucocorticóides também representam um número significativo de casos positivos, embora que a sua utilização tenha vindo a decrescer de ano para ano. Ao contrário destes, os diuréticos apresentam números de utilização e deteção cada vez maiores, nomeadamente a partir do ano 2008. A classe das hormonas peptídicas e a classe das hormonas e modeladores metabólicos exibem um número de ocorrências baixas, mas tem aumentado particularmente desde o ano 2011 e 2010 respetivamente. Os narcóticos, os β -bloqueadores e o álcool são as categorias com menos utilização e deteção e apresentam valores pouco variáveis de ano para ano (World Anti-Doping Agency, 2015^g).

Avaliando os dados estatísticos mais recentes, referentes ao ano de 2013, verifica-se, tal como dito anteriormente, que os agentes anabolizantes e os estimulantes são as classes de fármacos mais utilizadas como agentes dopantes pelos atletas a nível mundial (Figura 2) (World Anti-Doping Agency, 2013).

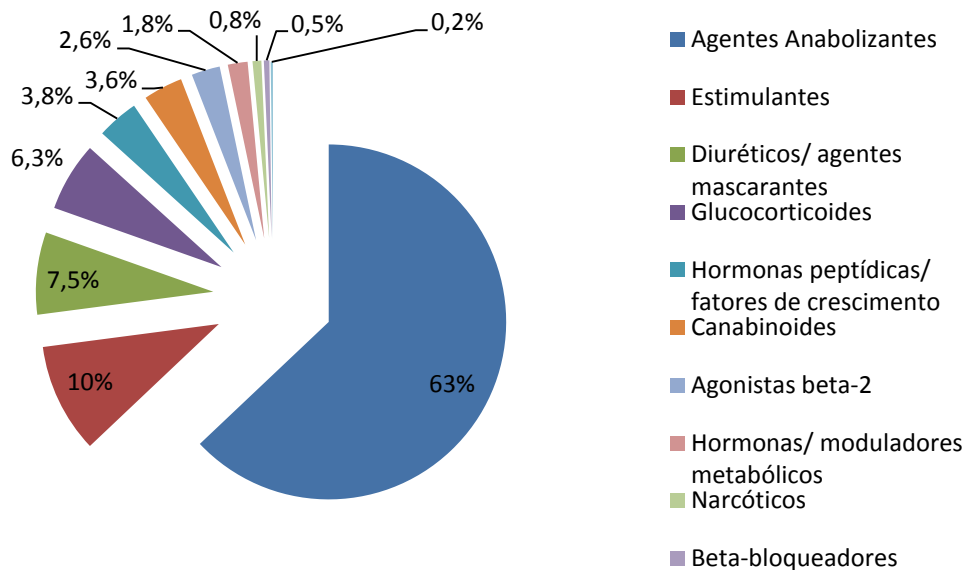


Figura 2 Percentagem de casos positivos por classe de substâncias proibidas a nível mundial referente ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Segundo uma abordagem geral e não em específico para cada substância verifica-se pela análise da Figura 3 que o número total de casos reportados de *doping* não demonstra decréscimos acentuados ao nível das deteções. Ainda com base nos dados estatísticos evidencia-se que os desportos que mais contribuem para o aumento destes números são o ciclismo, o atletismo, o futebol, o halterofilismo e o culturismo (World Anti-Doping Agency, 2015^g).

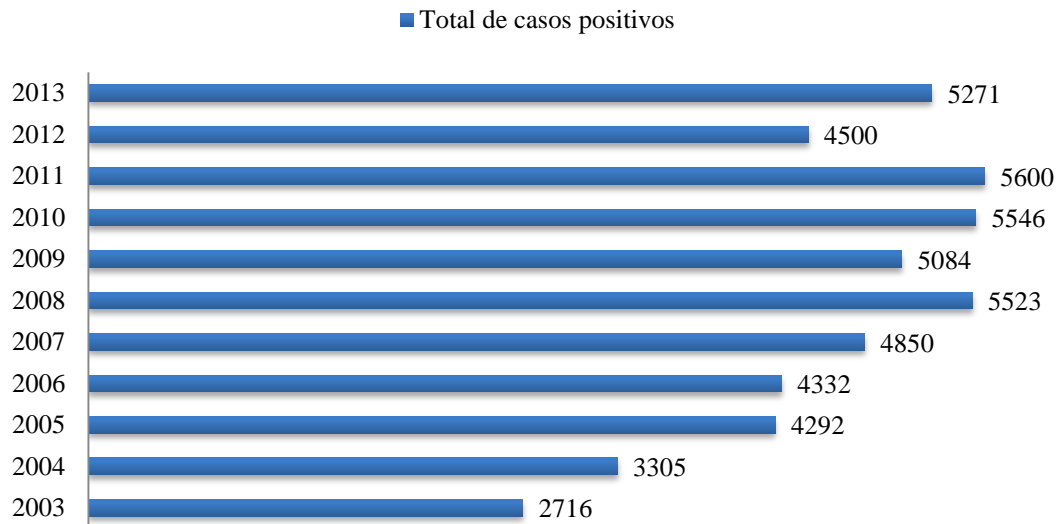


Figura 3 Representação gráfica do total de casos positivos reportados desde 2003 até 2013 (World Anti-Doping Agency, 2015^g).

Em Portugal, segundo as estatísticas da Autoridade Anti-dopagem de Portugal (ADoP) e conforme representado na Figura 4, relativa aos casos positivos de 2013 e reportados por tipo de substância proibida, verifica-se que a maioria dos casos resulta da deteção de canabinóides (25,0%), de estimulantes (25,0%) e de agente anabolizantes (25,0%). Os diuréticos e outros mascarantes (12,5%), as hormonas peptídicas (4,2%), os moduladores hormonais (4,2%) e os agonistas β -2 (4,2%) ocupam um plano secundário dentro das substâncias detetadas.

Utilização Ilícita de Fármacos no Desporto

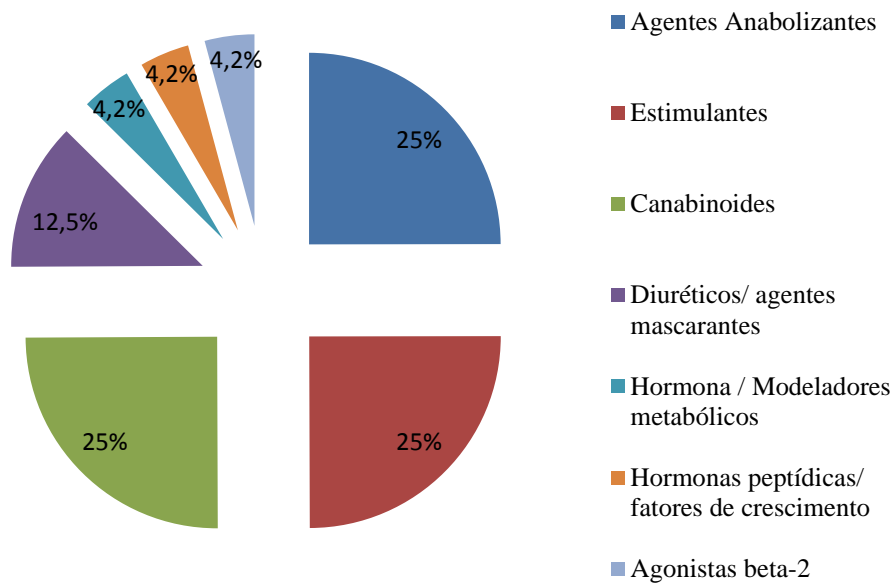


Figura 4 Percentagem de casos reportados por classe de substâncias proibidas em Portugal no ano 2013 (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2014).

No entanto, as estatísticas mais recentes, relativas ao ano 2014, apresentam algumas alterações. Na Figura 5 podem ser comparados os casos positivos reportados por tipo de substâncias proibidas em 2014. Verifica-se que, comparando com o ano 2013, houve uma diminuição percentual de casos de deteção de canabinóides (15%), estimulantes (15%), agentes anabolizantes (15%) e com uma ausência de casos relativos à deteção de hormonas. Assiste-se igualmente a um percentual mais elevado para a deteção de diuréticos (35%) e agonistas β -2 (15%) e um valor pouco acentuado as hormonas e modeladores metabólicos (5%). Verifica-se a existência de casos relativos à deteção de glucocorticóides (5%) (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2014).

Utilização Ilícita de Fármacos no Desporto

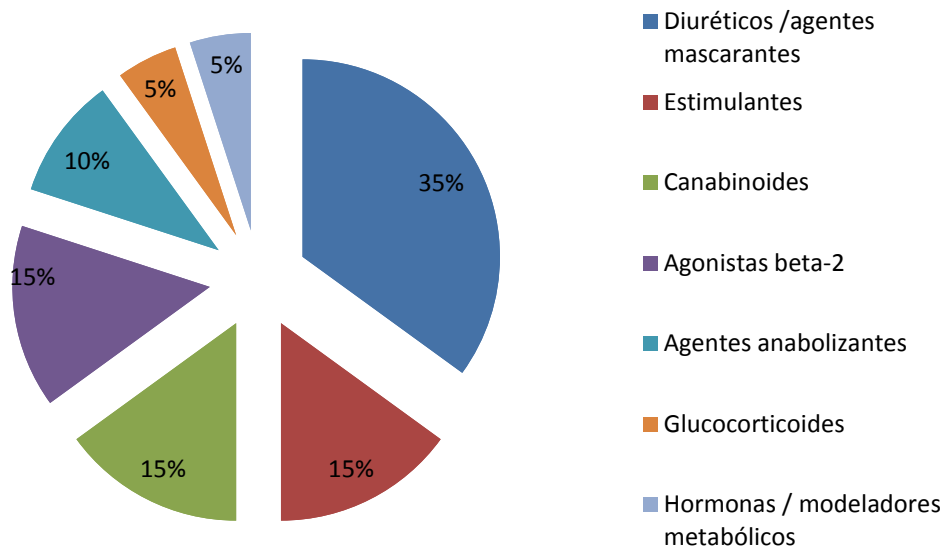


Figura 5 Percentagem de casos reportados por classe de substâncias proibidas em Portugal no ano 2014 (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2014).

O aumento do percentual de algumas substâncias pode eventualmente ser explicado por uma maior eficácia do Plano Nacional Antidopagem (PNA) caracterizado pela realização de controlos fora de competição em momentos considerados de maior risco, envolvendo tipos de amostras (urina e/ou sangue), quantidade de substâncias a detetar e por uma otimização dos procedimentos analíticos realizados no Laboratório de Análises de Dopagem (LAD) (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2013). No caso dos canabinóides, esta diminuição deve-se à decisão da Agência Mundial Antidopagem (AMA) de alterar o limite de deteção para essas substâncias de 15 ng/mL para 150ng/mL (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2013).

2.2 Início da luta contra o *doping*

Nos Jogos Olímpicos de 1960, em Roma, ocorreu a morte de um ciclista dinamarquês, Knut Enemar Jesen, pelo uso abusivo de anfetaminas, com o objetivo de melhorar os tempos de realização das suas provas (Kayser *et al.*, 2007; Lippi *et al.*, 2008; Mazzoni *et al.*, 2011).

Após este acontecimento, assim como de outros anteriores, foram implementadas medidas anti-*doping*. As federações desportivas como: a Federação Internacional de Futebol (FIFA), a União Ciclista Internacional (UCI) e a União Internacional de Pentatlo Moderno (UIPM), começaram a compilar as primeiras listas de substâncias ilícitas para os respetivos desportos (Mazzoni *et al.*, 2011). Por outro lado, COI estabeleceu uma comissão médica para controlar o *doping* e aperfeiçoar os métodos de deteção das substâncias proibidas no desporto (Bella *et al.*, 2009; Kayser *et al.*, 2007).

Posteriormente, a comissão médica do COI emitiu a primeira lista de substâncias proibidas para os Jogos Olímpicos de 1968 em Grenoble (Jogos de Inverno) e México (Jogos de Verão) (Mazzoni *et al.*, 2011; Thieme, 2010^c).

Em 1999, criou-se Agência Mundial Anti-doping (WADA) ligada ao COI com o intuito de combater o *doping* Mundial, formular meios de pesquisa para a deteção de substâncias e métodos proibidos e também para unificar todas as regras e irregularidades (Bella *et al.*, 2009; Kayser *et al.*, 2007).

2.3 Definição de *doping* atual

Segundo o COI, o *doping* foi definido pelo “uso de qualquer substância endógena ou exógena em quantidades ou vias anormais com a intenção de aumentar o desempenho do atleta numa competição.” Esta definição foi proposta e elaborada a Outubro de 1964, em Tóquio, ministrada pela Federação Internacional de Medicina Desportiva (FIMD) e pelo COI.

Nos dias de hoje, a mesma definição tornou-se mais complexa e passou a ser considerado *doping* não só a utilização de substâncias, mas também o recurso a métodos capazes de aumentarem o desempenho dos atletas. Para além disto, é ainda considerado *doping*, segundo a Agência Mundial Anti-doping (WADA), a infração de uma ou mais das seguintes regras:

- Presença de uma substância proibida, dos seus metabolitos ou de marcadores numa amostra de sangue ou urina;
- Uso ou tentativa de uso de uma substância ou método proibido;
- Recusa ou falha a uma colheita de amostras após notificação;
- Violação ou tentativa de alteração da amostra ou parte da amostra para o controle de *doping*;
- Posse de uma substância proibida ou método proibido;
- Tráfico ou tentativa de tráfico de qualquer substância proibida ou método proibido;
- Cumplicidade (World Anti-Doping Agency, 2015^c).

III Controlo anti-*doping*

3.1 Código Mundial Anti-*Doping* (CODE)

Conforme referido anteriormente, a WADA é uma organização internacional e independente, criada em 1999, pelo movimento desportivo e pelas várias entidades governamentais, com o objetivo de promover, coordenar e monitorizar a luta contra a utilização ilícita de fármacos no desporto. Para este fim, desenvolveram o Código Mundial Anti-*Doping* (CODE), um documento universal que estabelece regras e programas anti-*doping* garantindo que todos os atletas, não importando o tipo de desporto, a nacionalidade ou o país em prática, beneficiem das mesmas políticas e procedimentos anti-*doping* (World Anti-Doping Agency, 2015^{b,c}). Este foi desenvolvido após vários processos de consulta com as diferentes partes interessadas, incluindo as organizações desportivas, atletas, laboratórios, governos, entre outros. Foi aprovado em março de 2003, por unanimidade, na segunda conferência mundial anti-*doping* e entrou em vigor em janeiro de 2004 (World Anti-Doping Agency, 2015^b).

O CODE age em conjunto com cinco diretivas internacionais:

- Lista de substância e métodos proibidos (identifica todos os métodos e substâncias proibidos).
- Norma internacional para testes e investigações (consiste num planeamento eficaz de forma a manter a integridade e a identidade das amostras desde a notificação do atleta ao transporte das amostras para análise).
- Norma internacional para laboratórios (garante que os resultados dos testes anti-*doping* são válidos, uniformes e feitos em laboratórios acreditados).
- Norma internacional para autorização de uso terapêutico (rege a utilização de medicação por prescrição médica de igual forma em todos os países e desportos).
- Norma internacional para proteção de informação privada (assegura que todas as partes envolvidas na luta contra o *doping* aderem às normas de privacidade quando usam ou obtêm informações relativas aos atletas) (World Anti-Doping Agency, 2015^{b, e}).

3.2 Lista de substâncias e métodos proibidos

Na sequência da adoção do primeiro CODE, a WADA assumiu a responsabilidade de manutenção, atualização e publicação da lista de substâncias e métodos proibidos no desporto (Anexo I). A lista faz parte de uma das normas desenvolvidas para garantir uma boa prática desportiva e é publicada pelo menos uma vez no ano. O seu processamento e desenvolvimento envolvem peritos científicos (como farmacologistas, toxicologistas, fisiologistas, químicos e biólogos), médicos especializados, federações de desporto e membros dos governos que reúnem três vezes por ano (World Anti-Doping Agency, 2015^c; Mazzoni *et al.*, 2011).

i Critérios de inclusão de substâncias e métodos

Segundo o Código Mundial Anti-*Doping*, as substâncias e os métodos proibidos têm que cumprir pelo menos dois dos seguintes critérios para serem incluídos na lista:

- Potencial da substância ou método para isoladamente ou em combinação com outras substâncias ou métodos melhorar o desempenho desportivo do atleta.
- Evidência científica médica ou efeitos farmacológicos que o uso da substância ou método apresenta um risco para a saúde do atleta.
- A utilização viola o espírito do desporto (Mazzoni *et al.*, 2011).

Ainda foi posto em causa que o principal critério deveria ser o aumento do desempenho desportivo mas, dessa forma, os meios fisiológicos que implicam esse melhoramento, incluindo o exercício e a própria dieta adequada, poderiam ser considerados proibidos. Assim, qualquer um destes critérios isolados não é suficiente para considerar a inclusão da mesma substância ou método na lista (Mazzoni *et al.* 2011). São ainda incluídos na lista, substâncias e métodos que demonstram evidências científicas médicas e farmacológicas quanto à capacidade de mascararem o uso de outras substâncias ou métodos proibidos (World Anti-Doping Agency, 2015^c).

ii Categorias e substâncias proibidas

A lista está dividida em diferentes categorias segundo a proibição durante ou fora das competições e a proibição exclusiva para determinados desportos da seguinte forma:

- **Substâncias proibidas durante e fora das competições** divididas nas seguintes categorias, Figura 6 (McGrath, 2008; World Anti-Doping Agency, 2015^d).



Figura 6. Representação esquemática das categorias S0-S5 e os desportos associados (Adaptado de Gettyimages, 2015; Antidoping, 2015^a).

A categoria S0 - Substâncias não aprovadas oficialmente ou seja, abrange todas as substâncias farmacológicas que não estejam referenciadas em nenhuma das secções subsequentes desta lista e sem aprovação em curso pela autoridade governamental regulamentadora da saúde para uso terapêutico em humanos (ex.: fármacos em

desenvolvimento pré-clínico ou clínico ou descontinuadas, substâncias apenas aprovadas para uso veterinário); S1 - Agentes anabolizantes, como a nandrolona e o clenbuterol, usados nomeadamente para o aumento da massa muscular; S2 - Hormonas peptídicas, como a eritropoietina e hormona coriónica humana, usadas para o aumento do transporte de oxigénio e aumento da massa magra com redução da massa gorda corporal, respetivamente. Pertencem ainda a esta categoria os fatores de crescimento que potenciam diretamente o crescimento de órgãos e tecidos ou servem de mediadores para a estimulação de outros fatores de crescimento; S3 - β_2 -Agonistas, como o salbutamol, maioritariamente utilizado pela ação broncodilatadora e com isto, aumento da oxigenação (Rang *et al.*, 2008^g); S4 - Hormonas e modeladores metabólicos, agentes com atividade anti-estrogénica, como o tamoxifeno e os inibidores da aromatase, usados para mascarar o efeito causado pelos anabolizantes como a ginecomastia (Handelsman, 2008); S5 - Diuréticos e outros agentes mascarantes, como a furosemida e as tiazidas usados para perda de peso ou para mascararem a utilização de outras substâncias proibidas (Mc Auley, 1996; Rang *et al.*, 2008^g).

- **Substâncias proibidas em competição**, Figura 7 (McGrath, 2008; World Anti-Doping Agency, 2015^d):



Figura 7 Representação esquemática das categorias S6-S9 e respetivos desportos (Adaptado de Gettyimages, 2015; Antidoping, 2015^a).

Para além das classes S0-S5, na categoria das substâncias proibidas em competição estão presentes as seguintes classes: S6 – Estimulantes, como as anfetaminas e a cocaína, que através da sua utilização aumentam a força muscular e o desempenho em desportos que necessitam de resistência (Avois *et al.*, 2006; Rang *et al.*, 2008^g); S7 – Narcóticos, como a morfina, muitas vezes utilizados para mascarar a dor associada a lesões (MacAuley, 1996); S8 - Canabinóides, usados pelos seus efeitos sedativos e relaxantes que indiretamente proporcionam ao atleta uma melhoria do desempenho (Saugy *et al.*, 2006); S9 – Glucocorticóides, como a prednisolona que permitem através da atividade anti-inflamatória a participação em competições com lesões (IPDJ, 2004).

- **Substâncias proibidas em desportos particulares**, Figura 8 (McGrath, 2008; World Anti-Doping Agency, 2015^d):



Figura 8 Representação esquemática das categorias P1 e P2 e respetivos desportos (Adaptado de Gettyimages, 2015; Antidoping, 2015^a).

O álcool e os β-bloqueadores também pertencem à lista no entanto, apenas são proibidos em alguns desportos em particular. O álcool, pertencente à categoria P1, pode provocar a diminuição da atenção, da concentração, dos reflexos, das capacidades visuais e de raciocínio ou da coordenação motora e um aumento do tempo de reação do atleta, podendo estes fatores ser determinantes de acidentes em desportos, como automobilismo, desportos aéreos, motociclismo, motonáutica e tiro com arco. Por esses motivos o álcool é proibido em competição nesses desportos. Os β-Bloqueadores, da categoria P2, reduzem o tremor e a ansiedade, estando proibidos em determinados

desportos que implicam precisão, em competição e fora de competição, como é o caso do autofilismo, bilhar, esqui e golfe, entre outros (Mc Auley, 1996).

É necessário mencionar que na lista de substâncias e métodos proibidos existem classes de substâncias em “aberto” devido à necessidade de atualização constante e pela existência de novos fármacos e drogas sintéticas de abuso (*designer drugs*) que, por não estarem mencionadas na lista, poderiam ser consideradas não proibidos. Assim, estas classes estão representadas pelas moléculas mais conhecidas e as outras substâncias estão cobertas sob frases como: “todas as outras substâncias com estrutura química similar ou efeitos biológicos semelhantes”, “incluindo mas não se limitando a...” ou “e os seus fatores de libertação”, quando se referem a substâncias produzidas endogenamente após metabolização (Mazzoni *et al.* 2011).

iii Métodos proibidos

Na lista estão também descritos os métodos proibidos, sendo estes (World Anti-Doping Agency, 2015^d):

- **M1 - Manipulação do sangue e dos seus constituintes**

Consiste na proibição da administração ou reintrodução de qualquer quantidade de sangue autólogo, alogénico, (homólogo) ou heterólogo ou de produtos eritrocitários de qualquer origem no sistema circulatório; Incremento artificial da captação, transporte ou libertação de oxigénio, incluindo mas não limitado a perfluoroquímicos, efaproxiral e produtos modificados da hemoglobina (ex.: Substitutos de sangue baseados na hemoglobina, produtos de hemoglobina micro encapsulada), excluindo a administração de oxigénio por via inalatória; Qualquer forma de manipulação intravascular do sangue ou dos componentes do sangue por meios físicos ou químicos (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2013).

- **M2 - Manipulação química ou física**

Abrange a adulteração, ou tentativa de adulteração, das amostras recolhidas nos controlos de dopagem de forma a alterar a integridade e validade (ex. Protéases) (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2013).

- **M3 - *Doping* genético**

Consiste na transferência de polímeros de ácidos nucleicos ou de análogos de ácidos nucleicos e/ou do uso de células normais ou geneticamente modificadas com o intuito de melhorar o rendimento desportivo (Autoridade Antidopagem de Portugal, 2013; Wells, 2008).

3.3 O envolvimento da indústria farmacêutica

Um dos principais desafios para as autoridades anti-*doping* está na avaliação da potencial capacidade de *doping* dos fármacos e métodos em desenvolvimento pela indústria farmacêutica e pela indústria de biotecnologia (Rabin, 2011).

Atualmente as autoridades envolvidas na luta contra o *doping* são confrontadas com quatro classes principais de substâncias e métodos que são potenciais alvos de abuso pelos atletas. São elas: substâncias e métodos de referência usados em tratamentos médicos; substâncias em fase de desenvolvimento clínico pela indústria da saúde; drogas sintéticas de abuso, que têm vindo a aumentar ano após ano, vulgarmente produzidas em laboratórios clandestinos, muitas vezes sintetizadas a partir de outras substâncias químicas que já possuam atividade biológica conhecida (Lanaro *et al.*, 2010) e o *doping* genético (Rabin, 2011).

Grande parte delas são substâncias de origem farmacêutica, desviadas das suas aplicações terapêuticas que requerem métodos de deteção diferentes e imprescindíveis para um bom programa anti-*doping* (Murray, 2008; Rabin, 2011).

A WADA esclarece que o número de casos de atletas a utilizarem este tipo de substância, mesmo que ainda estejam em fase de estudos pré-clínicos sem testes de segurança e eficácia, tem aumentado e são de interesse para os atletas. Informam também que à medida que as substâncias em estudo passam para as fases II e III, tornam-se mais suscetíveis a desvios a partir dos ensaios clínicos sendo ilegalmente fornecidas aos atletas (Rabin, 2011).

Para a indústria farmacêutica, contrariamente à percepção comum do público, esta colaboração torna-se uma mais-valia. É do seu interesse assegurar que os medicamentos desenvolvidos sejam usados correta e exclusivamente para os devidos fins terapêuticos. Escândalos de *doping* relacionados com o abuso de determinada substância podem afetar negativamente a percepção do público sobre as suas aplicações médicas (Rabin, 2011).

IV Substâncias proibidas durante e fora das competições

4.1 S1. Agentes anabolizantes

A categoria S1 – Agentes Anabolizantes, inclui os esteróides anabolizantes exógenos e endógenos e outros agentes anabolizantes que não pertencem à família dos esteróides como o clenbuterol e os moduladores seletivos do recetor androgénio – andarine, ostarine, tibolona, zeranol e zilpaterol (ADoP, 2014; World Anti-Doping Agency, 2015^d).

Entre estes, destacam-se os compostos esteróides, pois são os que apresentam maior número de casos reportados nos controlos anti-*doping*. Os esteróides anabolizantes são substâncias naturais, sintéticas ou semi-sintéticas derivadas da testosterona, principal hormona masculina. A testosterona, Figura 9, é um esteróide androgénico e anabólico e, como tal, atua numa extensa variedade de tecidos alvos, incluindo o sistema reprodutor, o sistema nervoso central, a glândula pituitária anterior, os rins, o fígado, os músculos, o coração, entre outros (Fragki *et al.*, 2013).

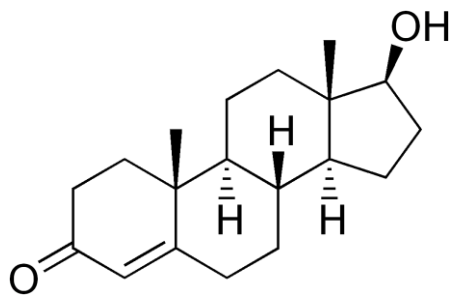


Figura 9 Estrutura molecular da testosterona (Retirada de Fragki *et al.*, 2013).

Mais concretamente, os esteróides têm capacidade para estimular o amadurecimento e a atividade do sistema reprodutor masculino, através de uma ação androgénica e da estimulação do crescimento muscular, por ação anabólica (AbbasYavar, 2009; Rocha, 2014).

A extensa metabolização hepática da testosterona quando administrada por via oral determina a sua limitada eficácia e, por isso, foram desenvolvidos vários compostos através de modificações na estrutura molecular. Assim sendo, surgiram os análogos sintéticos da testosterona e derivados que têm como finalidade aprimorar as características anabólicas e minimizar os efeitos androgénicos (Kuhn, 2002). A diminuição do efeito androgénico destas substâncias, como por exemplo o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, torna-as mais aliciantes na sua utilização como substâncias proibidas no desporto. Portanto, a substância dopante “ideal” será a que apresenta um efeito anabólico potente e um efeito androgénio mínimo (IPDJ, 2004). O estonazol, a nandrolona e a oxandrolona apresentam esta característica, numa razão entre as ações anabólicas e androgénicas de 30:1 para o estonazol e de 10:1 para as restantes (Kuhn, 2002).

i Uso no desporto

O abuso de esteróides androgénicos anabolizantes é uma prática bastante difundida entre os atletas de alta competição e amadores (Rocha, 2014). Os atletas utilizam esteróides anabolizantes com o objetivo de aumentarem a massa e força muscular e a resistência em treinos de alta intensidade. Por estes motivos, os esteróides anabolizantes são usados por lançadores de peso, halterofilistas, jogadores de futebol americano e, eventualmente, por atletas de todo o tipo de desportos que envolvam explosões de força. Os fisiculturistas também recorrem à sua utilização por desejarem obter mais massa muscular e perda de gordura (Barke, 2004; IPDJ, 2004; Kicmam, 2008; Silver, 2001).

Os esteróides utilizados pelos atletas seguem os seguintes padrões de uso:

- Episódios intercalados, por períodos de 4 a 12 semanas, designado por ciclo;
- Inicialização com doses baixas, que aumentam progressivamente até atingir uma dosagem máxima estabelecida, com posterior redução até às dosagens iniciais, designada por pirâmide;
- Utilização de vários esteróides no mesmo período, de forma a obterem efeitos mais rápidos pela sua ação sinérgica, designada por *stacking* (Silva *et al.*, 2002; Silver, 2001).

É importante salientar que os atletas recorrem a doses de esteróides 50 a 100 vezes superiores às quantidades necessárias fisiologicamente (Sjoquist, 2008).

Para além da utilização em atletas de alta competição, estes compostos são igualmente utilizados por pessoas que pretendem obter um corpo mais musculado e dessa forma melhorar o aspeto físico. Estas substâncias estimulam equitativamente a agressividade (IPDJ, 2004; Kicmam, 2008).

Entre todas as substâncias proibidas pela WADA, estas foram os agentes de *doping* mais frequentemente utilizados e detetados no ano 2013. Os agentes anabolizantes representaram 3320 das 5271 ocorrências identificadas em todos os desportos (63%). Na tabela 1 indicam-se os agentes anabolizantes mais frequentemente identificados no controlo anti-*doping*.

Tabela 1 Percentagem de agentes anabolizantes esteróides mais vezes identificados no controlo anti-*doping* referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estatística	Substância
59,6%	Razão Testosterona / Epitestosterona > 4
10,6%	Estonazol
7,0%	Dihidroclorometil-testosterona
5,9%	19-Norandrosterona
3,8%	Metandienona
2,5%	Boldenona
2,0%	Drostanolona
2,0%	Metenolona
1,4%	Oxandrolona

Verifica-se na Tabela 1 que 59,6% das deteções referem-se a razão testosterona/epitestosterona (T/E). Isto revela que os atletas recorrem à utilização de esteroides exógenos (substâncias que não são produzidas naturalmente pelo organismo), que sobem os níveis de testosterona e os de epitestosterona não. Isto explica-se pelo facto da concentração de testosterona e epitestosterona na urina de um adulto, do sexo

masculino, ser praticamente a mesma, uma vez que no ser humano a conversão da testosterona em epitestosterona é quase nula. Assim, permite inferir que a razão T/E seja aproximadamente 1. Sem fisiopatologia associada, essa proporção raramente passa de 4 partes de testosterona para 1 parte de epitestosterona. A administração de compostos como a androstenediona é capaz de aumentar a excreção urinária de epitestosterona, enquanto o uso de dihidroepiandrosterona promove o aumento da razão T/E urinária (Bowers, 1999; Catlin *et al.*, 2002).

Segundo a WADA, se a razão testosterona/epitestosterona for superior a 4:1 é considerada a possibilidade de um caso de *doping*. De 2004 a 2013, foi necessário a realização de testes complementares para procederem a esta confirmação. No entanto, o novo modelo adaptativo utilizado pelo PBA substitui esta abordagem pois referencia os desportistas com uma abordagem 'intra -individual', permitindo uma avaliação mais detalhada (Daniel *et al.*, 2005; World Anti-Doping Agency, 2015).

Ainda nesta categoria estão incluídos outros agentes anabolizantes como clenbuterol, modeladores seletivos dos recetores dos androgénios, como a tibolona, o zeranol e o zilpaterol. Entre estes, segue-se na tabela 2 os mais frequentemente identificados no controlo anti-*doping*.

Tabela 2 Percentagem de outros agentes anabolizantes mais vezes identificados no controlo anti-*doping* referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estatística	Substância
90,6%	Clenbuterol
6,4%	Modeladores seletivos dos recetores de androgénios
2,5%	Tibolona
0,5%	Zeranol

O clenbuterol é o mais utilizado e pertence à classe de fármacos agonistas β -2, usados para o tratamento de doentes asmáticos. Em doses supratrapêuticas este fármaco é utilizado como substância dopante, para aumentar a massa muscular nos atletas. O

clenbuterol não é tão potente como os esteroides anabólicos, porém pode aumentar significativamente a massa muscular nos atletas sem os típicos efeitos colaterais dos esteroides anabolizantes, daí ser tão utilizado (Fragkaki *et al.*, 2013; Knopp, 1997).

Os atletas recorrem ainda à toma concomitante de outras substâncias como diuréticos, anti-estrogénicos e anti-acneicas, para combater alguns efeitos secundários mais comuns dos anabolizantes (Silver, 2001).

ii Mecanismo de ação

Existem 4 grandes grupos de hormonas esteróides: androgénicas, corticoides, estrogénios, progestagénios. A testosterona é a principal hormona androgénica masculina e é responsável pelo desenvolvimento e maturação do aparelho reprodutor (Barceloux, 2013).

A produção de testosterona ocorre predominantemente nas células de Leydig dos testículos (95%) e, em menor quantidade, nas glândulas supra-renais. As mulheres também secretam pequenas quantidades de testosterona a partir dos ovários e glândulas supra-renais (Barceloux, 2013).

A síntese de testosterona é controlada através da ação da hormona folículo estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH), libertadas pelo hipotálamo, por ação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). A FSH atua nas células Sertoli e é responsável pela gametogénese. A LH atua nas células intersticiais de Leydig, promovendo a secreção de testosterona (Barceloux, 2013).

Os efeitos da testosterona devem-se principalmente a 3 mecanismos (Figura 10):

- Ação direta por ligação ao recetor androgénico;

- Conversão em dihidrotestosterona (DHT), composto derivado da conversão da testosterona pela enzima 5 α -reductase, que também se liga ao recetor androgénico;
- Conversão em estradiol pela enzima aromatase, presente em diferentes tecidos em especial no hepático e adiposo, e posterior ligação ao recetor estrogénio.

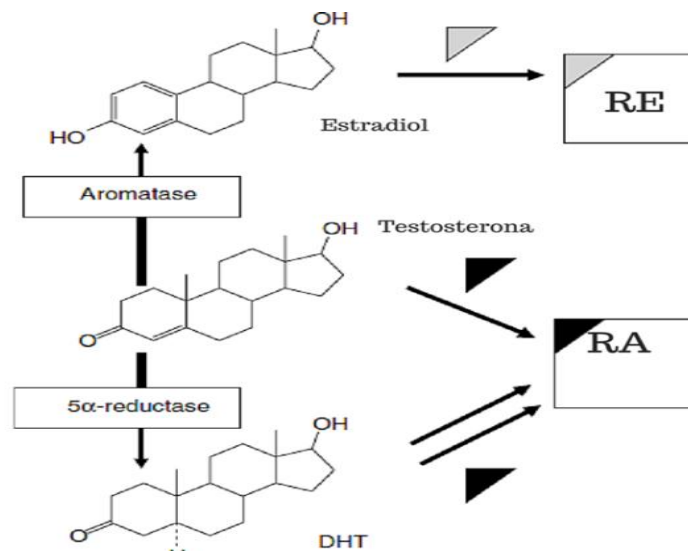


Figura 10 Mecanismos de ação da testosterona. Ligação direta da testosterona ao recetor androgénico (RA). Conversão da testosterona em dihidrotestosterona (DHT) e ligação ao recetor androgénico (RA) Conversão da testosterona em estradiol e ligação aos recetores de estrogénios (RE) (Retirado de Kicman, 2008).

Assim, tanto a testosterona como a DHT atuam por ligação aos recetores esteróides presentes no citoplasma das células. Contudo, a DHT possui maior afinidade e ativa a expressão do gene com maior eficiência. O complexo esteroide-recetor formado é translocado para o núcleo, onde se liga ao ADN, permitindo a formação de ARN mensageiro. A alteração da transcrição genética determina a síntese de proteínas, que determinam a ação anabólica destas substâncias (Figura 11) (Barceloux, 2013; Duntas, 2013; Silver, 2001).

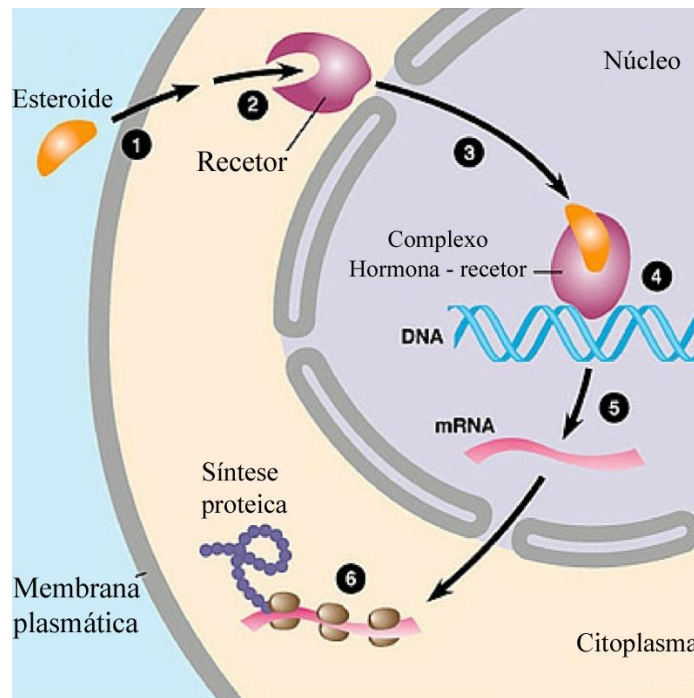


Figura 11 Mecanismo de ação dos esteroides anabólicos (Adaptado de Fisiologia animal, 2015).

Tal como a testosterona, os restantes esteróides anabólicos exógenos apresentam efeitos sobre os diferentes tecidos corporais que apresentam estes recetores. As interações com os recetores variam conforme os compostos deste grupo e essas variações explicam as diferenças nos efeitos anabólicos (Barceloux, 2013).

iii Efeitos adversos

Qualquer esteróide anabolizante tem sempre efeitos anabólicos e androgénicos e os efeitos adversos dependem da duração e da quantidade administrada (Duntas, 2013).

A utilização de doses supraterapêuticas de esteroides anabolizantes determina uma grande incidência de efeitos adversos nos seus utilizadores. Esses eventos envolvem alguns tecidos como o cardiovascular, hepático e endócrino (Duntas, 2013; Kicman, 2008).

Nas mulheres, a utilização destes compostos favorece o aparecimento de efeitos virilizantes, levando ao aumento e desenvolvimento dos genitais, ao crescimento de pelos na face e no corpo e ao desenvolvimento das características masculinas da voz. No homem, podem ocasionar ginecomastia (crescimento de seios), devido ao excesso de androgénios em circulação que origina uma aromatização dos mesmos em estrogénios. Surge também o aumento do anabolismo e uma diminuição do catabolismo proteico, bem como um aumento do número de glóbulos vermelhos por aumento da sua produção na medula óssea devido a estimulação da eritropoietina (Duntas, 2013; Kicman, 2008).

O aumento da disposição do cálcio nos ossos é um efeito secundário que promove o aumento na velocidade de crescimento, acompanhado de um encerramento precoce das cartilagens. Nos adolescentes, traz complicações graves pois pode resultar no não atingimento da estatura geneticamente determinada. Este encerramento precoce depende das doses e da duração da administração e deve-se à ação direta dos estrogénios nas cartilagens (Duntas, 2013; Kicman, 2008).

O aumento do peso, por ganho de água ao nível muscular e hipertrofia das fibras musculares, também é um efeito secundário.

Os anabolizantes causam ainda graves problemas ao nível do sistema reprodutor, tanto no homem como na mulher. Tal acontece, pois as elevadas concentrações sanguíneas de esteróides anabolizantes inibem a produção das hormonas hipofisárias LH e FSH. Estes efeitos são reversíveis quando as doses de administração são baixas e a duração de administração é curta e apenas se traduzem numa diminuição da quantidade de espermatozoides e em alterações morfológicas dos mesmos no homem e alterações do ciclo menstrual nas mulheres. Contudo, se as doses administradas forem elevadas e a administração prolongada, os efeitos sobre o sistema reprodutivo tornam-se irreversíveis, com o aparecimento de amenorreia no sexo feminino e de atrofia testicular no sexo masculino, conduzindo em ambos os casos à infertilidade (Bahrke, 2004; Kicman, 2008).

Ao nível do fígado, também se verificam efeitos secundários, principalmente com a administração de anabolizantes sintéticos. Estes efeitos são reversíveis quando a administração é pouco prolongada podendo, no entanto, tornar-se irreversíveis e muito graves em administrações prolongadas, mesmo que entretanto sejam descontinuadas. Inicialmente existem alterações a nível enzimático, como por exemplo transaminases, desidrogenase láctica e creatinofosfoquinase. Pode igualmente conduzir ao aparecimento de icterícia por colestase intra-hepática. A administração prolongada pode conduzir ao aparecimento de tumores hepáticos, que geralmente aparecem entre 10 a 20 anos após a administração (Bahrke, 2004; Kicman, 2008).

No homem, a administração prolongada pode levar a que muitos anos depois apareçam efeitos secundários a nível da próstata, numa fase inicial por hipertrofia benigna da próstata, podendo mais tarde conduzir ao aparecimento de tumores malignos da próstata (Bahrke, 2004).

O sistema cardiovascular não é imune a estas substâncias. Podem ocorrer alterações ao nível do metabolismo lipídico que, através do aumento da enzima triglicerol lípase hepática, ocorre a diminuição dos níveis plasmáticos de HDL e aumento dos níveis de LDL (Kantor *et al.*, 1985). O aumento da pressão arterial também é um efeito colateral destas substâncias. Assim, os utilizadores apresentam maior predisposição para o aparecimento de doenças cardiovasculares (Kanayama, 2008; Kicman, 2008).

Ao promoverem um crescimento desproporcionado da massa muscular em relação aos tendões, os utilizadores de anabolizantes podem sofrer traumatismos que ocasionem lesões degenerativas conduzindo a tendinites ou rutura dos tendões. A toma concomitante de anti-inflamatórias para atenuação da dor pode conduzir a uma maior incidência de lesões musculares ou tendinosas (Silver, 2001).

iv Farmacocinética

Estes compostos podem ser administrados oralmente ou parentericamente. As formas injetáveis são menos hepatotóxicas do que as orais. No entanto, são mais facilmente detetadas nos testes anti-*doping* (Silver, 2001).

A testosterona é absorvida pela mucosa oral, sistema gastrointestinal e pele, dependendo da forma farmacêutica utilizada. Porém, geralmente é administrada na forma de esteres pela via intra-muscular, para evitar o efeito de primeira passagem. As modificações estruturais da testosterona conferiram aos seus derivados melhores características de biodisponibilidade (Barceloux, 2013).

Todos estes compostos geram vários produtos de degradação que são excretados por via urinária (Barceloux, 2013).

4.2 S2. Hormonas pépticas e fatores de crescimento

A categoria S2 – Hormonas pépticas e fatores de crescimento da lista de substâncias proibidas corresponde a um conjunto de substâncias que atuam no organismo como mensageiros para a produção de outras hormonas endógenas, como a testosterona, ou estimulando o crescimento de determinados órgãos e tecidos.

Pertencem a este grupo substâncias como: a eritropoietina (EPO), a gonodotrofina coriônica humana (hCG), a hormona de crescimento (GH) e diversos factores de crescimento (ADoP, 2014).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, esta categoria surge no quinto lugar das substâncias mais utilizadas e detetadas como agentes dopantes no desporto no ano 2013, segundo o relatório com os dados estatísticos emitidos pela ADAMS. As hormonas e fatores de crescimento representam 202 das 5271 ocorrências identificadas em todos os

desportos (3,8%) (World Anti-Doping Agency, 2013). A Tabela 3 apresenta uma compilação dos mais frequentemente utilizados.

Tabela 3 Percentagem das hormonas pépticas e fatores de crescimento mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estadística	Substâncias
61,4%	Gonodotrofina coriónica humana (hCG)
27,7%	Eritropoietina (EPO)
7,4%	Hormona luteinizante (LH)
2,5%	Darbopoietina
1,0%	Metoxi polietilenoglicol - epoetina beta

Sendo a hormona coriónica humana e a eritropoietina as que correspondem à maior percentagem de casos positivos no controle anti-*doping* no ano 2013, serão estas a ser desenvolvidas.

i. Gonadotrofina coriónica humana (hCG)

As gonadotrofinas são glicoproteínas produzidas e secretadas pela hipófise anterior ou pela placenta e estão envolvidas nos processos de regulação da reprodução. Existem três tipos de gonadotrofinas: gonadotrofina coriónica humana (hCG), hormona luteinizante (LH) e hormona folículo estimulante (FSH) (Rang *et al*, 2008^f).

A administração de hCG ou LH estimula a produção de testosterona nos homens e estas gonadotrofinas podem, portanto, ser utilizadas como *doping* no desporto (Stenman, 2008).

A hCG é produzida em grandes quantidades durante a gravidez e em certos tipos de tumores.

No homem, a ação desta hormona dá-se pela interação com recetores específicos na superfície das células de Leydig, nos testículos, e daí ocorrer a produção de esteróides endógenos. Não estando completamente comprovado o aumento da força muscular a partir da administração destas hormonas e sendo estas mais caras que os anabolizantes, o seu uso por parte dos atletas remete-se apenas à estimulação da produção natural de testosterona, após ou durante um ciclo prolongado de esteroides anabolizantes (Horta, 2011; Kicman, 1991). Como referido anteriormente, a administração de esteróides anabolizantes provoca atrofia testicular, com diminuição da sua função, em praticantes desportivos que fazem ciclos destas substâncias. Assim, o aumento da produção da testosterona pelos testículos perante a administração de hCG passa a ser fulcral para acelerar o funcionamento normal dos testículos. Desta forma a hCG é maioritariamente utilizada em combinação com ciclos de esteróides anabolizantes (Stenman, 2008).

O efeito do aumento da força muscular não foi comprovado em mulheres pelo que a utilização é apenas proibida aos atletas masculinos (Stenman, 2008; WADA, 2015).

Nestes, a utilização contínua e incorreta desta substância leva ao aumento do tecido mamário e da próstata, devido aos níveis elevados de estrogénio causados pela presença da hCG (Kicman, 1991).

A administração de hCG é por via intramuscular e, por norma, num período de 2 a 3 semanas, 3 vezes por semana com uma dose de 6000 UI. O aumento de 50% da concentração de testosterona verifica-se passadas duas horas da administração. No entanto, não existe qualquer correlação entre as concentrações plasmáticas de hCG e testosterona (Kicman, 1991).

ii. Eritropoietina (EPO)

A eritropoietina é uma hormona endógena de natureza glicoproteica produzida essencialmente pelos rins (90%) e pelo fígado (<10%). A produção de eritropoietina ocorre sempre que o número de eritrócitos no sangue esteja abaixo do normal ou quando a taxa de oxigénio circulante esteja abaixo do limite (Heuberger *et al.*, 2012).

A menor oferta de oxigénio circulante (hipóxia) é detetada por estruturas sensitivas localizadas no córtex renal e pode ser devida a inúmeras causas, como menor concentração de hemoglobina (ex.: anemia), reduzida pressão de oxigénio (ex.: altitudes elevadas) e até mesmo quando a necessidade por oxigénio está aumentada, como em casos de esforço físico intenso (Garcia *et al.*, 2007; Jelkmann, 2004).

Nas situações de hipóxia, o factor 1 indutível é ativado e induz a expressão do gene da eritropoietina, levando à formação dessa hormona (Jelkmann, 2004). A eritropoietina é encaminhada para a medula óssea e desencadeia-se o processo da eritropoiese. Na medula óssea as células pluripotentes sofrem maturação por influência de diversas citocinas e a eritropoietina é responsável por induzir a maturação tardia da formação dos eritrócitos (Choi, 1996).

As células progenitoras eritrocitárias (BFU-E) e principalmente as unidades formadoras de colónias eritróides (CFU-E) e os pró-eritroblastos possuem recetores específicos da eritropoietina e quando em contacto com a hormona são estimuladas até se formarem normoblastos, reticulócitos e finalmente se tornarem eritrócitos maduros (Figura 12) (Fisher, 2003).

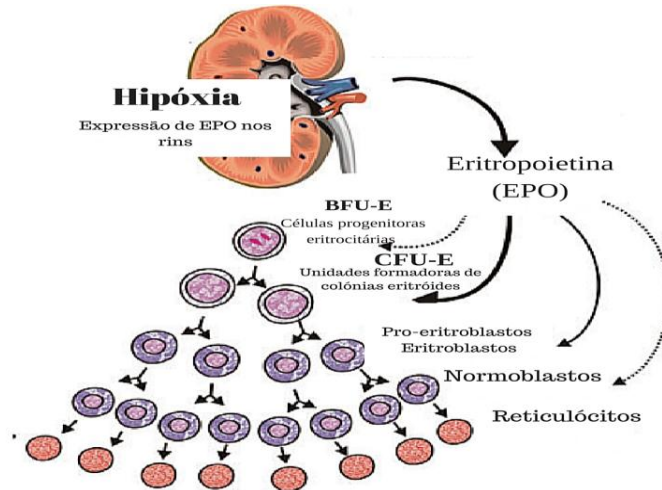


Figura 12 Interação da EPO com as células tronco da medula óssea e desencadeamento da eritropoiese (Adaptado de Jelkmann, 2004).

O aumento do número de eritrócitos nos vasos sanguíneos resulta numa maior capacidade de transporte de oxigénio para os tecidos (por exemplo, para os músculos) e na remoção de dióxido de carbono a partir dos músculos (Bento, 2003).

Na medicina, a eritropoietina é muito utilizada em pacientes anémicos que necessitam de constantes transfusões sanguíneas. Isto levou ao desenvolvimento de formas que mimetizam os efeitos da mesma como as eritropoietinas recombinantes (rEPO) e os análogos. As formas de eritropoietina recombinante (α , β , ω e Δ) diferenciam-se nas glicosilações da molécula mantendo a mesma cadeia peptídica e, com isto apresentando perfis de farmacocinética diferentes (Jacobs *et al.*, 1985; Thieme, 2010^b). Quanto ao análogo farmacológico, a darbapoiatina, este apresenta maior quantidade de resíduos de ácidos siálicos, componentes da cadeia glicosilada, que lhe confere maior tempo de semi-vida comparativamente aos anteriores, embora tenha menos afinidade para o local de ligação. Porém, a molécula apresenta maior atividade biológica com um tempo de semi-vida três vezes superior às restantes eritropoietinas (Egrie, 2001).

No desporto, a intensidade e a duração do esforço físico estão diretamente ligadas à necessidade de transporte de oxigénio e outros nutrientes aos músculos. Conforme o

esforço, o oxigénio é consumido e observa-se uma diminuição do desempenho muscular.

De forma a contrariar este processo, os atletas recorrem ao uso de eritropoietina que conduz a um aumento da formação de eritrócitos e do transporte de oxigénio dos pulmões, através da circulação do sangue para os tecidos, permitindo uma maior resistência durante o exercício físico e uma redução do tempo de recuperação física.

Assim, a eritropoietina é usada principalmente em desportos de resistência como o ciclismo e atletismo. A manutenção de um exercício intenso por um longo período de tempo requer grandes quantidades de oxigénio para gerar energia nos músculos, sendo o processo denominado exercício aeróbico. Deste modo, a capacidade de realizar um exercício aeróbico está intimamente relacionada com a quantidade de oxigénio que pode ser transportada para os músculos (Bento, 2003; IPDJ, 2004).

No entanto, a intenção de diminuir o tempo de regeneração após períodos exaustivos de formação ou competições torna quase todos os atletas em todos os desportos vulneráveis ao uso de eritropoietina (Elliott, 2008; IPDJ, 2004).

Esta substância origina problemas graves de saúde quando utilizada por indivíduos saudáveis, como é o caso dos praticantes desportivos dado que estes já têm habitualmente um nível elevado de glóbulos vermelhos devido ao condicionamento pelo treino. O aumento da formação de eritrócitos aumenta a percentagem de elementos formados do sangue (o hematócrito). O sangue torna-se mais viscoso e a pressão arterial sobe o que origina uma predisposição para acidentes vasculares cerebrais, enfartes do miocárdio, insuficiência cardíaca e edema pulmonar agudo (Bohlius *et al.*, 2006; Noakes, 2004). O uso prolongado de medicamentos estimulantes da eritropoiese pode ainda causar aplasia eritróide mediada por anticorpos anti-eritropoietina, resultando numa anemia severa. Com a grande oferta de eritropoietina exógena e endógena, os anticorpos passam a reconhecê-las e a inativá-las, fazendo com que esta hormona seja menos frequente e a eritropoiese seja menos estimulada (Casadevall *et al.*, 2002; Elliott, 2008; Robinson *et al.*, 2006).

4.3 S3. Agonistas β -2

A categoria S3 da lista de substâncias proibidas abrange todos os agonistas β -2 (ADoP, 2014). Os agonistas β -2 estão divididos em duas classes principais: a de primeira e segunda geração. A primeira geração são substâncias cuja ação é de curta duração usadas como broncodilatadores no tratamento de crises de asma e na prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício físico por exemplo, o salbutamol, a terbutalina e o fenoterol (Figura 13) (Campos, 2012;Fragki *et al.*, 2013).

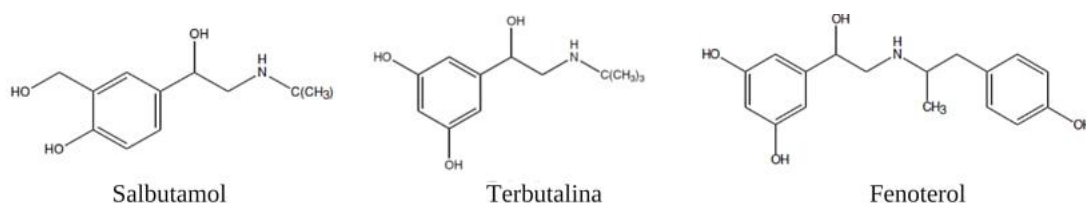


Figura 13 Estrutura química de alguns agonistas β -2 de curta duração de ação (salbutamol, terbutalina e fenoterol) (Retirado de Fragki *et al.*, 2013).

A segunda classe representa os agonistas β -2 de longa duração de ação, como por exemplo: o salmeterol e o formeterol (Figura 14) (Campos, 2012; Fragki *et al.*, 2013).

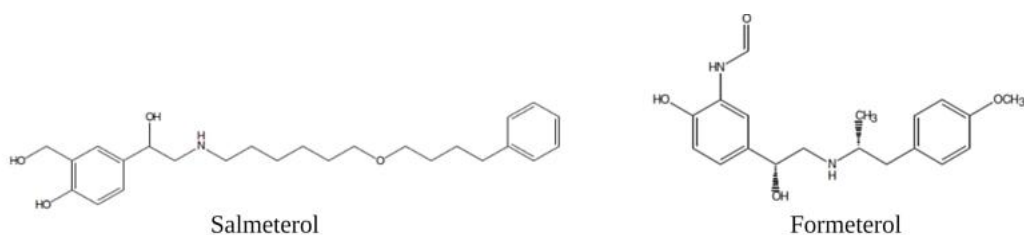


Figura 14 Estrutura química dos agonistas β -2 de longa duração de ação (salmeterol e formeterol) (Retirado de Fragki *et al.*, 2013).

Esta classe de medicamentos é utilizada para o tratamento das doenças respiratórias, como a asma, doença inflamatória crónica das vias aéreas. Os agonistas β -2 caracterizam-se pela indução da broncodilatação com um tempo de semi-vida até 12

horas e pelo controle de sintomas de asma noturnos. Estão indicados, principalmente, em tratamentos combinados com corticosteróides inalados ou então como profilaxia da asma induzida por exercício físico (Moura, 2002).

Entre os atletas de alta competição são diagnosticados défices da função bronquial numa proporção maior do que na população em geral. Por este motivo, com o decorrer dos anos, algumas regras desta categoria foram alteradas e os agonistas β -2 habitualmente usados no tratamento da asma, passaram a ser permitidos através do uso de inaladores e no caso de haver uma autorização de utilização terapêutica desde que não ultrapassem valores predefinidos (World Anti-Doping Agency, 2013). São exemplos:

- O salbutamol quando administrado por via inalatória: máximo de 1600 μ g num período de 24 horas;
- O formoterol quando administrado por via inalatória: máximo de 54 μ g num período de 24 horas;
- O salmeterol quando administrado por via inalatória de acordo com o regime terapêutico recomendado pelo fabricante (100 μ g num período de 24h) (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

Contudo, em doses elevadas, os agonistas β -2 promovem a síntese de proteínas, e desta forma um maior crescimento dos músculos, e simultaneamente, reduzem a gordura corporal o que lhes confere um poder anabolizante. É por este motivo, que os agonistas β -2 são utilizados por alguns atletas em alternativa aos anabolizantes (Fragki *et al.*, 2013).

i Uso no desporto

Existe uma elevada prevalência de asma e hiper-atividade das vias aéreas em atletas de alta competição o que conduz à vasta utilização de fármacos, mais especificamente, os agonistas β -2, de forma a melhorar a função pulmonar (McKenzie, 2011).

A administração por via inalatória de salbutamol traz benefícios para os atletas ao nível da força muscular, resistência e de rapidez. Os resultados melhoram quando os atletas recorrem a uma administração conjunta de três agonistas β -2 (salbutamol, formoterol e salmeterol) (Collomp *et al*, 2000; VanBaak *et al*, 2000). Daí, os agonistas β -2 serem principalmente utilizados nos desportos de resistência, como ciclismo, natação e atletismo (WADA, 2013).

Existem ainda casos de desportistas que utilizam estas substâncias (nomeadamente, o clenbuterol) porque quando utilizadas via inalatória em doses supraterapêuticas ou por via oral, têm efeitos anabolizantes e parecem ter igualmente efeitos euforizantes (Fragki *et al.*, 2013).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, os agonistas β -2 representam a sétima categoria das substâncias mais utilizadas e detetadas como agentes dopantes no ano 2013, representando cerca de 2,6% dos testes positivos realizados no controlo anti-doping nos laboratórios creditados (World Anti-Doping Agency, 2013). Dentro desta categoria destacam-se na Tabela 4 os mais frequentemente utilizados.

Tabela 4 Percentagem de agonistas β -2 mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estadística	Substâncias
74,6%	Terbutalina
10,9%	Fenoterol
8,0%	Salbutamol
6,5%	Salmeterol

ii Mecanismo de ação

A adrenalina e a noradrenalina agem através da interação com recetores específicos (α -1, α -2, β -1 e β -2) localizados em diversos tecidos, incluindo o músculo-esquelético e o tecido adiposo. Os agonistas β -2 são substâncias que estimulam os recetores adrenérgicos β -2 e assim mimetizam o efeito da noradrenalina e adrenalina. Através deste mecanismo, os agonistas β -2 provocam o relaxamento do músculo liso das vias

aéreas inferiores, provocam a broncodilatação, e permitem que uma maior quantidade de oxigénio atinja o pulmão (US National Institutes of Health, 2015).

Mais especificamente, a ação broncodilatadora resulta da ativação do recetor β -2 adrenérgicos acoplado a proteína G, que conduz ao aumento da atividade da adenil ciclase (enzima que converte o ATP em AMPc). O AMPc, por sua vez, liga-se a proteína quinase A, que promove a libertação da sua unidade catalítica causando então a fosforilação de um grande número de proteínas alvo, relaxando o músculo liso (Figura 15). Inibem também a libertação de cálcio dos depósitos intracelulares, o que reduz o influxo de cálcio através da membrana, auxiliando o relaxamento da musculatura lisa e a broncodilatação (Campos, 2012).

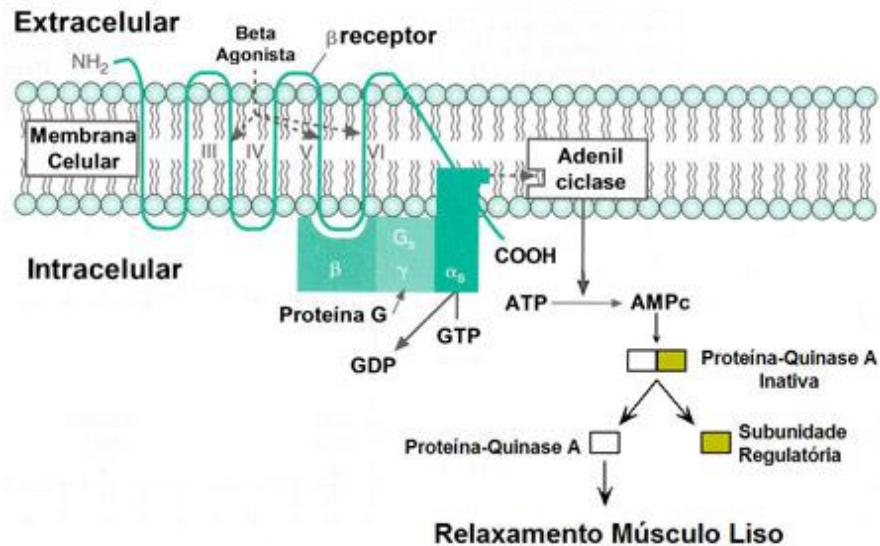


Figura 15 Mecanismo de ação dos agonistas β -2 (Retirado de Filho, 2015).

Quando administrados em doses elevadas, os agonistas β -2 promovem a formação muscular (ação anabólica) e simultaneamente, um efeito de redução da gordura (Campos, 2012). Para este efeito, os desportistas recorrem maioritariamente ao uso da substância clenbuterol e, por isso, esta substância pertence ao grupo S1 – Agentes anabolizantes da lista das substâncias proibidas (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

iii Efeitos adversos

Os efeitos adversos comuns dos agonistas β -2, em geral, são tosse e irritação na garganta. Produzem ainda efeitos cardiovasculares clinicamente significativos, como alterações graves no ritmo cardíaco, aparecimento de arritmias, que podem ser fatais. Em indivíduos portadores de doenças cardíacas que predisponham a alterações do ritmo cardíaco, poderão ocorrer arritmias mesmo com a administração de doses terapêuticas destas substâncias. Efeitos colaterais, tais como taquicardia, palpitações, broncoespasmo, tremores e nervosismo, ocorrem frequentemente. Outras reações menos frequentes incluem as reações de hipersensibilidade imediata, angioedema e cefaleias (Fragki *et al.*, 2013).

Estes efeitos são mais significativos quando a substância é administrada por via oral ou parenteral. Nas administrações por inalação, a concentração plasmática da substância é reduzida e com isso ocorre a diminuição dos efeitos colaterais (Fragki *et al.*, 2013).

iv Farmacocinética

Os agonistas β -2, como referido anteriormente, estão divididos em dois grupos: os de curta e os de ação prolongada. Os de ação prolongada são subdivididos em dois grupos: os agonistas β -2 com 12 horas de efeito (formeterol e salmeterol) e os de ultra longa duração de ação que têm efeito rápido e permanecem no organismo por 24 horas (indacaterol). Os de ação curta (salbutamol, fenoterol e terbutalina) têm uma ação rápida quando administrados por via inalatória e um efeito com duração entre 4-6 h (Campos, 2012).

4.4 S4. Hormonas e modeladores metabólicos

A categoria S4 – Hormonas e modeladores metabólicos da lista de substâncias proibidas abrange um conjunto diversificado de grupos farmacológicos (World Anti-Doping Agency, 2015^d): Inibidores da aromatase (ex.: Anastrozole); Modeladores seletivos dos recetores de estrogénios (ex.: Tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno); Outras substâncias anti-estrogénicas (ex.: Clomifeno); Agentes que modificam a função da miostatina (ex.: Inibidores da miostatina); Modeladores metabólicos (ex.: AIKAR, GW1615 e insulina).

As substâncias incluídas no grupo das hormonas e modeladores metabólicos modificam os efeitos das hormonas quer por bloqueio ou estimulação dos recetores, ou por acelerarem ou inibirem reações enzimáticas específicas.

Entre as substâncias proibidas pela WADA, as hormonas e os modeladores metabólicos representaram 202 das 5271 ocorrências identificadas em todos os desportos no ano 2013, segundo o relatório com os dados estatísticos mais recentes emitidos pela ADAMS. Segue-se na Tabela 5 os compostos mais frequentemente detetados e utilizados (World Anti-Doping Agency, 2013).

Tabela 5 Percentagem de hormonas e fatores metabólicos mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estadística	Substâncias
43,0%	Tamoxifeno
25,8%	Clomifeno
11,8%	Agonistas dos recetores ativados por proliferador de peroxissoma δ (PPAR δ) (GW1516)
6,5%	Anastrozole

O tamoxifeno representa quase metade da percentagem total atribuída às ocorrências para esta categoria. Pertence o grupo dos Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio compostos não hormonais que competem com o estrogénio pelo recetor de ligação. Conforme a estrutura da molécula, que confere propriedades diferentes de ligação, e o tipo de recetor atuam como agonistas ou antagonistas. Como resultado,

estas moléculas apresentam efeitos estrogénicos ou anti-estrogénicos em tecidos específicos (Ferreira *et al.*, 2011; Motram, 2015). Estas substâncias comportam-se como agonistas do estrogénio principalmente ao nível dos ossos, aumentando a densidade óssea, e no tecido mamário atuam como antagonistas, inibindo a proliferação de células cancerígenas (Park, 2002; Rang *et al.*, 2008^h).

O tamoxifeno atua nomeadamente no tecido mamário, competindo com os estrogénios endógenos e, portanto, inibe a transcrição de genes estrogénio-responsivos. É administrado por via oral, rapidamente absorvido e atinge a concentração plasmática máxima em 4 a 5 horas após a administração. A metabolização ocorre a nível hepático pelo citocromo P450, obtendo-se um metabolito ativo N-desmetiltamoxifeno. A excreção ocorre a nível fecal (Rang *et al.*, 2008^h).

i Uso no desporto

Esta classe de substâncias não é propriamente utilizada pelos atletas para aumentar o desempenho físico (à exceção dos modeladores metabólicos), mas para suprimir os efeitos adversos do uso de anabolizantes (Motram, 2015).

Nos homens, os anabolizantes são parcialmente convertidos em estrogénios o que, com o uso excessivo destas substâncias, leva a um aumento da concentração de hormonas femininas em circulação, causando um crescimento anormal do peito (ginecomastia). Com o uso de anti-estrogénios a atividade dos estrogénios diminui, reduzindo assim a produção de tecido mamário, retenção de líquidos e acumulação de gordura corporal, tornando o corpo mais denso. O clomifeno é muitas vezes utilizado em conjunto com o hCG, para uma atividade sinérgica na produção natural de testosterona, após o fim da utilização de ciclos de esteróides anabolizantes (Motram, 2015).

Mesmo que em pequeno grau, estes compostos estimulam a libertação de testosterona o que promove um crescimento da massa muscular. Quando utilizados com este intuito,

de forma a aumentar o rendimento desportivo, os atletas recorrem a doses elevadas, muito acima das doses terapêuticas (Motram, 2015).

Como resultado, o uso destas substâncias ocorre principalmente nos desportos onde há abuso de anabolizantes, sendo eles, desportos de resistência e luta como levantamento de pesos, boxe, ciclismo e fisiculturismo (Motram, 2015).

ii Efeitos adversos

O potencial dos efeitos adversos varia entre as substâncias e inclui, entre outros, afrontamento, fadiga, erupções cutâneas, sangramento vaginal, dor abdominal, náuseas, dores de cabeça, tonturas e distúrbios visuais (Motram, 2015).

4.5 S5. Diuréticos e outros agentes mascarantes

A categoria S5 – Diuréticos e outros agentes mascarantes, da lista de substâncias proibidas, inclui substâncias como: diuréticos, desmopressina, probenecida, expansores do plasma (por exemplo administração intravenosa de albumina, dextrano, hidroxietilamido e manitol) entre outras substâncias de estrutura química ou efeitos biológicos similares. Os diuréticos incluem: acetazolamida, amilorida, bumetanida, canrenona, clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, indapamida, metolazona, espironolactona, triamterena e tiazidas, como bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida e ainda outras substâncias com estrutura química semelhante ou efeitos biológicos semelhantes (ADoP, 2014).

Os diuréticos são substâncias que aumentam a taxa de fluxo da urina pelos rins bem como a excreção de sódio de forma a haver um ajuste no volume e composição dos fluidos corporais (Brunton *et al.*, 2010^a). Estes compostos diminuem a reabsorção de sódio (Na^+) e cloreto (Cl^-) do filtrado, sendo o aumento da perda de água secundária ao aumento da eliminação de cloreto de sódio. Para obterem este efeito, estas substâncias

atuam interagindo ao nível dos túbulos renais, aumentando a excreção de fluidos, o que reduz o peso corporal e promove a diluição da urina (Cadwallader *et al.*, 2010; Rang *et al.*, 2008^d).

Embora o principal objetivo dos diuréticos seja aumentar a excreção de sódio e cloreto renal de sais e água, os seus efeitos não estão limitados a estes eletrólitos. Também podem influenciar a absorção renal e excreção de outros catiões (K^+ , H^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}), aniões (Cl^- , HCO_3^- e $H_2PO_4^-$) e ácido úrico (Brunton *et al.*, 2010^a).

A classificação das diversas categorias de diuréticos relaciona-se com o local de ação, a eficácia relativa, a estrutura química, os efeitos sobre a excreção de potássio e com o mecanismo de ação (Brunton *et al.*, 2010^a). A classificação dos diuréticos pelo seu mecanismo de ação é a classificação mais usada na clínica, dividindo-os em diuréticos osmóticos, inibidores da anidrase carbónica, diuréticos de ansa de Henle, diuréticos tiazídicos e diuréticos poupadores de potássio (Cadwallader *et al.*, 2010).

Na medicina, entre outras utilizações clínicas, os diuréticos são usados para controlar a hipertensão arterial e para diminuição de edemas (Rang *et al.*, 2008^d).

i Uso no desporto

Os diuréticos são largamente utilizados por atletas de alta competição, embora não provoquem um efeito direto no aumento do seu rendimento. Aumentam a excreção de água e sais minerais do organismo pela urina de uma forma mais rápida do que o normal e, por este motivo, são normalmente utilizados como tentativa de ocultar a utilização de outras substâncias dopantes e na perda rápida de peso (IPDJ, 2004).

Com a diluição da urina, torna-se mais difícil a deteção de determinadas substâncias proibidas nos testes de controlo anti-*doping*. A utilização de diuréticos que alteram o pH da urina pode favorecer a excreção quer de fármacos ácidos ou básicos na urina,

contribuindo também para mascarar algumas substâncias proibidas (Trout, 2004; Ventura, 1996).

Nos desportos em que os atletas competem por categorias de acordo com o seu peso corporal, como o boxe, o judo ou o halterofilismo, podem ainda ser utilizados para uma rápida redução do peso corporal antes das pesagens oficiais (IPDJ, 2004).

No culturismo, os diuréticos são usados como forma de desidratar os músculos, para melhor aspeto e definição (IPDJ, 2004).

Segundo o relatório com os dados estatísticos mais recentes emitidos pela ADAMS, entre as substâncias proibidas pela WADA, os diuréticos, foram os terceiros mais frequentemente utilizados e detetados no ano 2013 (Figura 1), representando 393 das 5271 ocorrências identificadas em todos os desportos (7,5%). A Tabela 6 apresenta uma discriminação dos diuréticos mais frequentemente identificados no controlo anti-*doping* (World Anti-Doping Agency, 2013).

Tabela 6 Percentagem de diuréticos mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estatística	Substâncias
36,9%	Furosemida
31,8%	Hidroclorotiazida
5,9%	Canrenona
5,9%	Clorotiazida
4,6%	Amilorida
3,8%	Triamtereno

ii Mecanismo de ação

Como referido anteriormente, os diuréticos são classificados conforme o seu mecanismo de ação, atuando em locais distintos (Figura 16). Os diuréticos da ansa e os diuréticos tiazídicos são os que têm maior potência diurética e por isso maior interesse de utilização no *doping*, sendo os mais vezes detetados nos testes anti-*doping*.

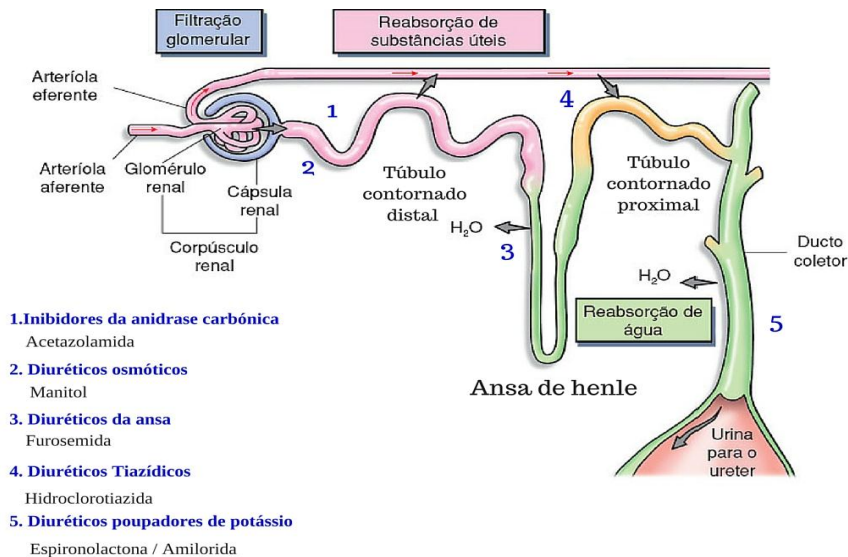


Figura 16 Classes diuréticas e os seus respetivos locais de ação (Adaptado de Centro de Estudos em Farmacovigilância da Universidade Federal de Alfenas, 2014).

Os diuréticos tiazídicos promovem o aumento da excreção de sódio e água na urina por inibição da reabsorção de sódio no túbulo contornado distal (Figura 17).

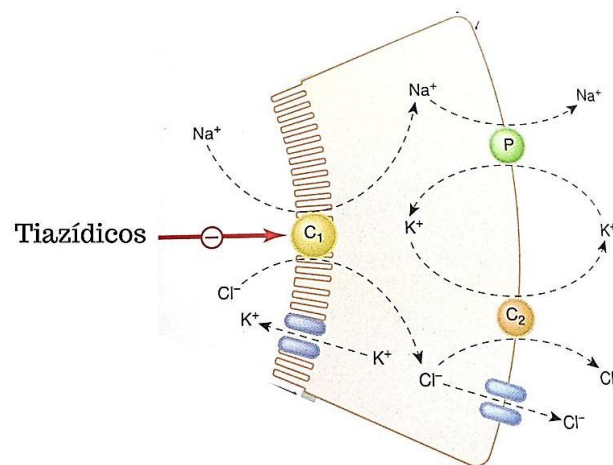


Figura 17 Mecanismo de ação dos diuréticos tiazídicos; P- Bomba de sódio; C_1 – Co-transporte de sódio e cloreto; C_2 – Co-transporte de cloreto e potássio (Adaptado de Rang *et al.*, 2008^d).

A hidroclorotiazida (Figura 13) é um dos fármacos representantes desta categoria, com 31,8% dos testes positivos nos controlo anti-doping (World Anti-Doping Agency, 2013). A sua administração é apenas pela via oral, não é metabolizada mas, entre os

diuréticos, é das que tem maior eliminação. Em 48 horas, cerca de 60% é eliminada pelo rim (Rang *et al.*, 2008^d).

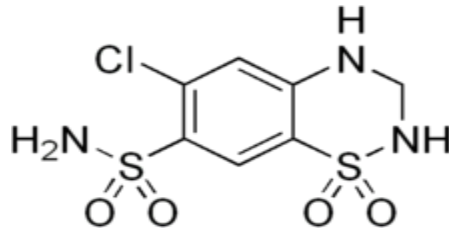


Figura 18 Estrutura química da hidroclorotiazida (Retirado de Cadwallader *et al.*, 2010).

Os diuréticos da ansa atuam por inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle. Ao inibirem o transportador $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ na membrana luminal do ramo ascendente da ansa, a reabsorção de iões a partir da urina é reduzida, fazendo com que haja alteração na pressão osmótica, conduzindo a um aumento da excreção de água (Figura 19).

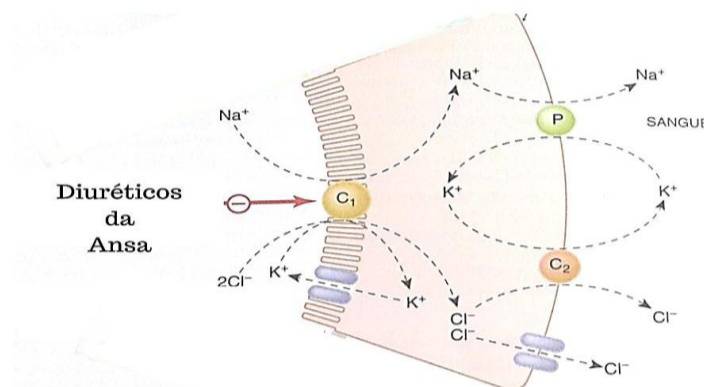


Figura 19 Mecanismo de ação dos diuréticos da ansa de Henle (Adaptado de Rang *et al.*, 2008^d).

A furosemida (Figura 20) é, entre os fármacos diuréticos, o que apresenta a maior percentagem (36,9%) de testes positivos nos controlo anti-doping (World Anti-Doping Agency, 2013). É o diurético com maior eficácia, com ação dentro de 15 minutos após a administração intravenosa e de 1 hora após a administração oral. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, apresentando uma biodisponibilidade entre 50% a 70% (Rang *et al.*, 2008^d).

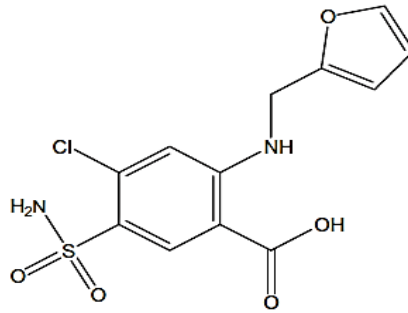


Figura 20 Estrutura química da furosemida (Retirado de Cadwallader *et al.*, 2010).

iii Efeitos adversos

Os diuréticos podem ocasionar efeitos secundários, como a ocorrência de perturbações no ritmo cardíaco, diminuição da pressão sanguínea e volume sanguíneo por alterações do metabolismo do potássio que podem conduzir à morte.

Podem surgir perturbações do equilíbrio hídrico por perda exagerada de líquidos e sais minerais, que levam a desidratação e, conseqüentemente, podem surgir câibras musculares aumentando a predisposição dos atletas a lesões desportivas.

As doenças a nível renal e alterações no metabolismo dos glúcidos, com tendência para hiperglicemia, também podem surgir (Rang *et al.*, 2008^d).

iv Farmacocinética

Os diuréticos tiazídicos são eficazes via oral e bem absorvidos no trato gastrointestinal. São eliminados através da urina. Quanto aos diuréticos da ansa, são normalmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, administrados por via oral e excretados por via urinária (Rang *et al.*, 2008^d).

V Substâncias proibidas em competição

5.1 S6. Estimulantes

A categoria S6 – Estimulantes, da lista de substâncias proibidas abrange todas as substâncias estimulantes que têm efeito direto sobre o sistema nervoso central, aumentando a estimulação do sistema cardíaco e metabólico. Exemplos de estimulantes utilizados para aumentar o rendimento desportivo são as anfetaminas, a cocaína e as efedrinas (IPDJ, 2004).

É de referenciar que alguns agentes como a efedrina e a metilefedrina são proibidos a partir de uma certa quantidade na urina (10 µg/ml). A efedrina não é proibida quando utilizada em aplicações locais (exemplo: ocular e nasal). A pseudoefedrina é proibida quando a concentração na urina é superior a 150 µg/ml. A cafeína, nicotina, fenilefrina, entre outras, foram incluídas apenas nos programas de monitorização (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

Os estimulantes são usados para a obtenção dos mesmos efeitos da adrenalina (Figura 21), substância segregada naturalmente pelo organismo, que produz excitação, melhora os reflexos, aumenta a capacidade de tolerância ao esforço físico e diminui o limiar da dor (Docherty, 2008).

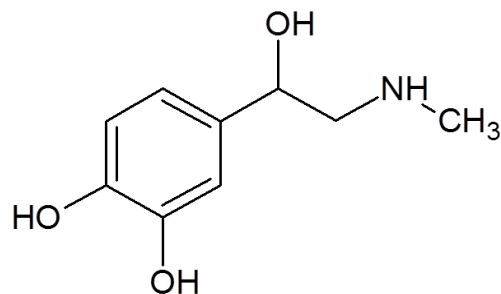


Figura 21 Estrutura química da adrenalina (Retirado de Drug Banck, 2013).

Os estimulantes podem ser classificados segundo as seguintes classes (Rang *et al.*, 2008^e):

- **Convulsivantes e estimulantes respiratórios de ação curta** (usados para tratar quadros de insuficiência respiratória aguda);
- **Estimulantes psicomotores** (como é o caso das anfetaminas, cocaína e substâncias idênticas que aumentam a atividade motora, diminuem a sensação de fadiga, causam excitação e euforia);
- **Substâncias psicotomiméticas ou alucinogénias** (provocam profundas alterações no comportamento como a dietilamida do ácido lisérgico, vulgarmente conhecida por LSD, e metilenedioximetanfetamina (Rang *et al.*, 2008^e).

i Uso no desporto

Os atletas recorrem a estas substâncias principalmente nos dias de competição, com o objetivo de reduzirem o cansaço físico, aumentarem o estado de alerta, a força e a agressividade (Knopp, 1997; Thieme, 2010^a). Contudo, são muitas vezes usados durante os treinos de forma a aumentar a intensidade dos mesmos (Avois *et al.*, 2006; Thieme, 2010^a). Por estes motivos, os estimulantes são utilizados como substâncias de abuso em desportos que necessitam de um exercício anaeróbio intenso como ciclismo, futebol americano, hóquei no gelo e basebol (George, 2000).

Por apresentarem benefícios de natureza transitória a sua proibição total é difícil e são apenas proibidos em competição (Docherty, 2008; George, 2000).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, os estimulantes representaram a segunda categoria de agentes dopantes mais utilizada e detetada no ano 2013, segundo o relatório com os dados estatísticos mais recentes emitidos pela ADAMS (Figura 1). Estes representam 530 das 5271 ocorrências identificadas em todos os desportos (10%)

(World Anti-Doping Agency, 2013). Entre esta categoria destacam-se na tabela a seguir apresentada (Tabela 7) as mais frequentemente detetadas no controlo anti-*doping*.

Tabela 7 Percentagem de estimulantes mais frequentemente detetados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estadística	Substâncias
31,9%	Dimetilpentilamina
12,5%	Metilfenidato
9,8%	Cocaína
8,9%	Anfetamina
4,2%	Oxilofrina

ii Mecanismo de ação

A maioria das substâncias presentes na lista atua sobre as principais aminas biogénicas do sistema nervoso central: a noradrenalina, a dopamina e a 5-hidroxitriptamina.

A noradrenalina apresenta fundamentalmente uma ação agonista nos recetores α (alfa). As vias noradrenérgicas são importantes pelo facto de controlarem o sistema de alerta, regularem a pressão sanguínea e controlarem o humor. Já a dopamina, para além de ser um precursor metabólico da noradrenalina e adrenalina, é também um transmissor no sistema nervoso central (vias dopaminérgicas), evidenciando ações ao nível da coordenação de movimentos e comportamental. A 5-hidroxitriptamina é um transmissor no sistema nervoso central que confere os efeitos alucinatórios, controla o sono, o apetite e desperta o humor (Brunton *et al.*, 2010^{b,c}; Rang *et al.*, 2008^c).

A recaptção das aminas biogénicas é um processo que pode ser comprometido pela ligação de substâncias à proteína de transporte, de forma seletiva ou não-seletiva, que leva a um aumento da concentração das aminas na fenda sináptica prolongando e aumentando os seus efeitos (Figura 22). A inibição da recepção da dopamina é o principal mecanismo de euforia (Vale, 2011).

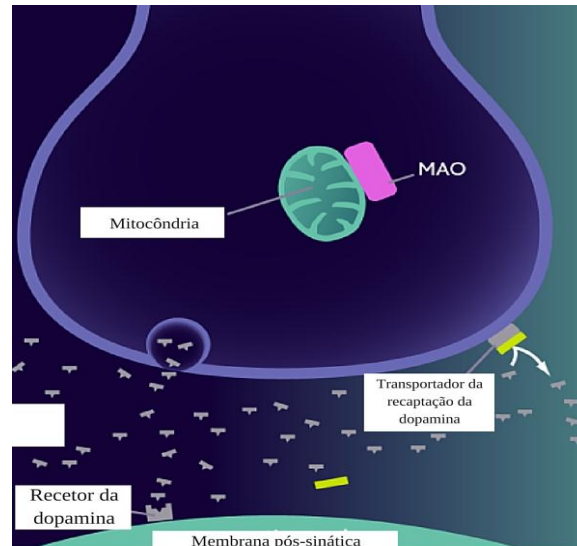


Figura 22 Inibição da captação da dopamina pela ação da cocaína (Adaptado de The lundbeck institute, 2014).

A maioria das substâncias estimulantes atua por este mecanismo, nomeadamente a cocaína (Docherty, 2008; Knopp, 1997; Rang *et al.*, 2008^e). A cocaína (Figura 23), é um estimulante psicomotor de origem natural potente e, provavelmente, o que causa mais dependência (Avois *et al.*, 2006; Knopp, 1997).

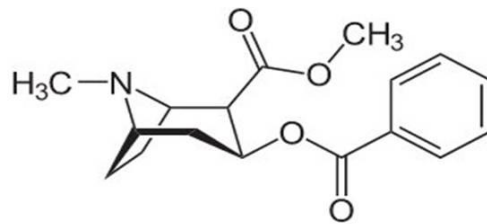


Figura 23 Estrutura química da cocaína (Retirado de Waleed, 2011).

Este mecanismo de ação potencia os efeitos periféricos da atividade nervosa simpática que incluem, dilatação das pupilas, vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura corporal e exerce um efeito psicomotor que leva a euforia e aumento da atividade locomotora (Avois *et al.*, 2006; Rang *et al.*, 2008^{b,e}).

A inibição da monoaminoxidase (MAO), enzima presente na membrana externa das mitocôndrias, abundante nas terminações noradrenérgicas é outro mecanismo de atuação destes fármacos. Esta enzima faz a conversão das catecolaminas nos seus aldeídos correspondentes e a oxidação das aminas, controlando os níveis de dopamina e noradrenalina. Os inibidores da MAO podem atuar de forma reversível ou irreversível, permitindo que a noradrenalina e a dopamina escapem à degradação e, conseqüentemente, aumentando as suas concentrações no neurónio pré-sináptico e subsequente passagem do excesso para a fenda sináptica (Docherty, 2008; Rang *et al.*, 2008^{b,e}).

A anfetamina é uma droga sintética que apresenta efeitos diretos sobre o sistema nervoso central (Figura 24) e, para além de inibir a recaptação dos neurotransmissores, também atua através da inibição da MAO (Knopp, 1997; Vale, 2011; Wee, 2005).

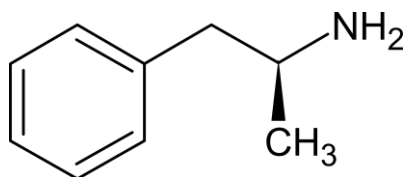


Figura 24 Estrutura química da anfetamina (Retirado de Waleed, 2011).

iii Efeitos adversos

As complicações devidas ao uso destas substâncias incluem a ansiedade, irritação e paranóia. De uma forma mais grave, surgem efeitos agudos ao de ruptura ou espasmo dos vasos sanguíneos cerebrais. A dor torácica, insuficiência respiratória, convulsões e complicações gastrointestinais também estão associadas ao uso de estimulantes como a cocaína (Avois *et al.*, 2006; Benzaquen, 2001; Knopp, 1997).

Os estimulantes apresentam capacidade para inibir a perceção da fadiga, levando a que o atleta ultrapasse os limites das suas capacidades fisiológicas. Outro risco particularmente importante para os atletas resulta da perda da capacidade de perceção do calor que, associados a práticas desportivas prolongadas e a um aumento da pressão arterial, pode ser fatal. Ao inibir os sinais de calor e da desidratação e simultaneamente

a capacidade de percepção da fadiga, estas substâncias levam a que o organismo ultrapasse os seus limites fisiológicos, o que justifica a existências de mortes súbitas, por paragem cardíaca, em competição (Avois *et al.*, 2006; IPDJ, 2004).

O uso de estimulantes pode causar dependência psicológica sendo que, para a obtenção dos efeitos máximos, com a frequência da utilização as doses têm que ser aumentadas (Rang *et al.*, 2008^{b,e}). Uma agravante é que a maior parte dos atletas dependentes, quando sentem os efeitos dos mesmos a desaparecerem, ingerem outras substâncias. O uso concomitante das mesmas provoca efeitos mais intensos e aumenta a possibilidade de morte por paragem cardíaca ou respiratória. São conhecidas mortes de atletas pelo uso de cocaína com álcool e esteróides anabolizantes (Avois *et al.*, 2006; Welder, 1993).

Conforme o efeito pretendido, ou o esforço que o atleta terá que realizar, a dose de administração torna-se um aspeto importante. A agressividade evidencia-se com dosagens elevadas, enquanto o estado de alerta é ativado por administração de doses menores (Avois *et al.*, 2006, Shep, 2010). A alteração do comportamento dos atletas para estados de euforia e perda da responsabilidade pode favorecer em certas modalidades a ocorrência de acidentes envolvendo terceiros (IPDJ, 2004).

A utilização a longo prazo pode também conduzir à perda de concentração e percepção, perda de energia e mesmo perda de memória (Avois *et al.*, 2006).

iv Farmacocinética

Alguns estimulantes (por exemplo as anfetaminas) são eficazes por administração oral, sendo absorvidos ao nível do intestino delgado. Apresentam uma longa duração de ação e um pico de concentração plasmática após 2 horas da ingestão (Avois *et al.*, 2006). Outros compostos, como a cocaína, são rapidamente absorvidos pelas diferentes vias de administração e, dependendo da via de administração a intensidade dos efeitos é diferente. Ou seja, quanto mais rápida for a absorção, os efeitos são mais intensos e menor é a duração de ação. (Avois *et al.*, 2006, Rang *et al.*, 2008^{b,e}).

5.2 S7. Narcóticos

A categoria S7 – Narcóticos da lista de substâncias proibidas está representada pela morfina e compostos químicos e farmacológicos análogos como a buprenorfina, diamorfina (heroína), fentanil e derivados, hidromorfina, metadona, entre outros compostos.

Os analgésicos narcóticos foram primeiramente obtidos através do ópio, um extrato do suco da Papoila (*Papaver somniferum*). O ópio contém imensos alcaloides e a este grupo pertence qualquer substância, endógena ou sintética com efeitos semelhantes ao da morfina e que sejam bloqueados através de antagonismo com a naloxona. Em 1902 a estrutura da morfina (Figura 25) foi determinada e a partir daí novas moléculas de compostos opiáceos foram surgindo, tanto semi-sintéticos como inteiramente sintéticos (ADoP, 2014; Ballantyne, 2003; Rang *et al.*, 2008^b).

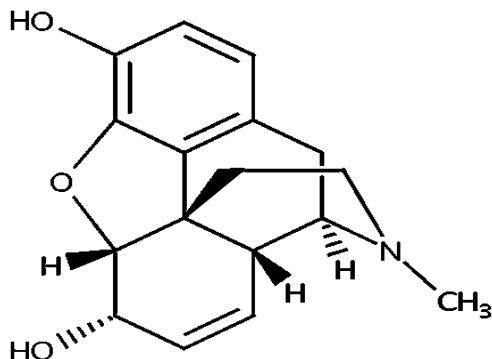


Figura 25 Estrutura química da morfina (Retirado Drug Banck, 2013).

Estes compostos atuam no sistema nervoso central reproduzindo os efeitos dos péptidos opiáceos endógenos como as endorfinas e as encefalinas, através da ligação aos respetivos recetores nos neurónios pré-sinápticos. Reduzem a sensação da dor (moderada, aguda ou crónica pelo bloqueio da libertação de um neurónio transmissor, como a substância P, diminuindo a ansiedade e o medo). A depressão respiratória, a supressão da tosse, a miose e o aparecimento de náuseas e vómitos, são outros dos principais efeitos farmacológicos. Também ocorrem efeitos ao nível do trato gastrointestinal, como a redução da motilidade gástrica. Para a mediação destes efeitos

estão envolvidos mais do que um tipo de recetores denominados μ (miú), Δ (delta), e κ (capa) todos eles acoplados à proteína G (Knopp, 1997, Rang *et al.*, 2008^b).

i Uso no desporto

O uso destas substâncias pelos atletas tem como finalidade a diminuição da percepção da dor, permitindo que estes possam competir e treinar com a realização de esforços para além do limite da dor normal. Nos casos em que a lesão já está presente pode representar um risco grave, pois incentiva o atleta a competir podendo predispor-lo a uma lesão ainda maior. A sensação de bem-estar pela diminuição da dor, agitação e ansiedade provocadas pela lesão, também são de interesse para os atletas (MacAuley, 1996; Knopp, 1997).

Por serem substâncias com elevado potencial de causarem dependência são extremamente controladas, à exceção da codeína dado que é bastante utilizada em fórmulas farmacêuticas (como xaropes para a tosse) e pelo facto de as doses presentes serem demasiado baixas para produzir os efeitos adversos associados aos analgésicos narcóticos (Knopp, 1997).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, os narcóticos representam uma das percentagens mais baixas das substâncias utilizadas e detetadas como agentes dopantes no ano 2013, (Figura 1) com 43 ocorrências no total das 5271 reportadas em todos os desportos (0,8%). Entre esta categoria destacam-se na Tabela 8 os mais frequentemente utilizados (World Anti-Doping Agency, 2013).

Tabela 8 Percentagem de narcóticos mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estadística	Substâncias
58,1%	Morfina
14,0%	Oxicodona
11,6%	Metadona
9,3%	Fentanil e derivados
4,7%	Buprenorfina

ii Mecanismo de ação

Dentro destes compostos existem os que se comportam como agonistas puros, parciais e os antagonistas. Sendo um agonista puro (maioria dos fármacos semelhantes à morfina) apresenta uma elevada afinidade para os recetores μ e baixa para os restantes. Uma parte das substâncias desta categoria (ex.: codeína e metadona) são ainda classificadas como agonistas fracos, porque os efeitos máximos, analgésicos e adversos são menores que os da morfina e não causam tanta dependência. Os agonistas parciais (ex.: pentazocina) combinam atividade e inatividade perante a afinidade que apresentam para os diferentes recetores e a maioria atua interagindo nos recetores κ . Estes provocam maioritariamente disforia em vez de euforia. Já os antagonistas (ex.: naloxona), como o próprio nome indica, antagonizam os efeitos produzidos pela administração de opiáceos. Perante estas ações, no desporto, as classes mais utilizadas são principalmente as dos agonistas puros e parciais (Brunton *et al.*, 2010^d).

Existem bastantes compostos com propriedades farmacológicas idênticas à morfina, mas este continua a ser o composto de referência nesta categoria.

iii Efeitos adversos

Devido à elevada afinidade para os recetores μ , a depressão respiratória é o principal e mais problemático efeito colateral da administração de opiáceos. A constrição das pupilas, também designada por miose, é outro efeito colateral mediado pela ação nos receptores μ e κ . Podem ocorrer náuseas e vômitos geralmente transitórios com a administração repetida, perda de equilíbrio e coordenação e obstipação. A constrição brônquica e a hipotensão são outros efeitos sistémicos provenientes do seu uso. Ao inibirem as manifestações de fadiga, podem conduzir a que o praticante desportivo ultrapasse os seus limites fisiológicos e coloque a sua saúde em risco (IPDJ, 2004; Knopp, 1997;).

Estas substâncias interferem com a maior parte das funções psicomotoras, tais como a coordenação de movimentos, tempo de reação, perceção e acuidade visual, que podem prejudicar o desempenho desportivo e predispor para lesão desportiva. Nos desportos motorizados, nas atividades subaquáticas, na escalada ou noutras atividades desportivas de risco, estes efeitos secundários podem representar um risco de acidentes graves ou mesmo mortais. Nos desportos motorizados, por exemplo, o risco estende-se aos outros competidores, pessoas envolvidas na organização do evento desportivo, e ao próprio público (Rang *et al.*, 2008^e).

iv Farmacocinética

Administrada por via oral, a morfina é lentamente absorvida daí ser preferencialmente administrada por via intravenosa ou intramuscular para tratar dor aguda e intensa. No entanto, recorre-se à administração oral em casos de dor crónica, segundo preparações de libertação lenta para aumentar a duração de ação. O mesmo acontece para as restantes substâncias semelhantes à morfina (Rang *et al.*, 2008^e).

5.3 S8. Canabinóides

A categoria S8 – Canabinóides encontra-se descrita na lista de substâncias proibidas porque obedece a dois dos três critérios definidos pelo Código Mundial Anti-doping para que uma substância possa ser proibida no desporto: lesam ou têm potencial para lesar a saúde e violam o espírito desportivo. Na grande maioria das modalidades desportivas, a utilização de canabinóides não preenche o terceiro critério, aumentar, ou ter potencial para aumentar, o rendimento desportivo, mas em algumas modalidades onde é importante um controlo da ansiedade ou é fundamental o aumento da prontidão desportiva (como é o caso das atividades que possam envolver um risco e que por isso conduzem a um certo receio por parte do atleta), estas substâncias podem na realidade aumentar o rendimento desportivo e simultaneamente aumentar o risco de acidentes (Antidoping, 2015^b).

Estão incluídos nesta classe os canabinóides naturais, (ex.: canábis, haxixe e marijuana) ou Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) sintético e canabimiméticos (ex.: “Spice”, JWH-018, JWH-073, HU-210) (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

i Uso no desporto

Os canabinóides como a marijuana e o haxixe podem ser utilizados pelos atletas com o objetivo de reduzir a ansiedade antes e durante a competição e/ou para aumentar o estado de prontidão em desportos de risco. Como têm um efeito sedativo e relaxante, há casos de atletas que usam estes compostos para obterem um sono reparador antes de uma competição (IPDJ, 2004).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, os canabinóides são a sexta categoria de agentes mais utilizados e detetados no *doping* no ano 2013, com 188 das 5271 ocorrências identificadas em todos os desportos (3,6%). A Tabela 9 mostra os mais frequentemente identificados no controlo anti-*doping* (World Anti-Doping Agency, 2013).

Tabela 9 Percentagem de canabinóides mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estatística	Substâncias
93,1%	Carboxi – THC
4,3%	JWH-018
2,1%	JWH-073

ii Mecanismo de ação

O sistema canabinóide é formado por dois subtipos de recetores canabinóides que foram classificados de CB1 (cerebrais) e de CB2 (periféricos), ambos pertencentes à família dos recetores acoplados a proteína G (Grotenhermen, 2006; Matsuda, 1990; Rang *et al.*, 2008^a). Os recetores CB1 são os mais abundantes e com maior área de distribuição no sistema nervoso central. No cérebro, eles estão maioritariamente concentrados nas membranas dos neurónios e na zona responsável pela coordenação do movimento (cerebelo), processamento da memória (hipocampo) e modelação da dor (certas partes da medula espinal). Estão também presentes no sistema nervoso periférico, nas glândulas endócrinas e salivares, baço, leucócitos, coração e aparelho gastrointestinal (Dietrich, 2004, DiMarzo, 1994; Grotenhermen, 2006; Pazos, 2005). Os recetores CB2 encontram-se principalmente nas células imunitárias como os leucócitos, no baço e nas amígdalas (Grotenhermen, 2006; Pazos, 2005). As diferenças entre os recetores canabinóides CB1 e CB2 são pequenas, permitindo que a maioria dos compostos canabinóides interaja com ambos os tipos (Howlett, 2002; Kumar, 2001).

Os canabinóides exercem a sua atividade agonista perante a ligação aos recetores CB1 e CB2 (Figura 21) (Grotenhermen, 2006; Hilliard *et al.*, 1999). O resultado desta ligação é uma redução da libertação de outros neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato. Posteriormente, os canabinóides são encaminhados para o interior das células para serem degradados (Ashton, 2001, Freund, 2003).

Esta ligação desencadeia uma série de mecanismos intracelulares característicos dos recetores acoplados à proteína G (Figura 26): inibição da adenil ciclase, levando à diminuição de AMP cíclico intracelular, a ativação dos canais de potássio e inibição dos canais de cálcio, resultando numa diminuição do influxo de cálcio e num aumento do efluxo de potássio. Consequentemente exercem um efeito inibitório sobre a libertação de transmissores. Os principais efeitos da ativação deste mecanismo são a sensação de relaxamento e bem-estar e a sensação de conscientização sensorial aumentada (Rang *et al.*, 2008^a).

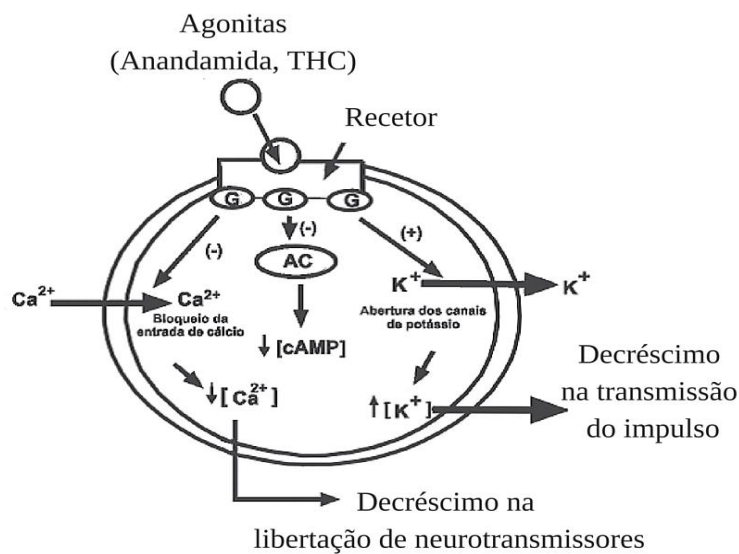


Figura 26 Reações intracelulares que ocorrem quando agonistas interagem com os recetores canabinóides CB1 (cerebrais) e CB2 (periféricos) (Retirado de Honório, 2006).

iii Efeitos adversos

Os principais efeitos manifestam-se no sistema nervoso central e expressam-se por uma diminuição da motivação pelo esforço físico, debilitação do desempenho psicomotor, e capacidade de memória e perceção diminuída. Além dos efeitos psicológicos, induzem a taquicardia, broncodilatação e aumentam o fluxo sanguíneo. Em atletas com doenças cardiovasculares o aumento do ritmo cardíaco após o consumo de canabinóides poderá ter um efeito adverso grave (Hall, 1998).

A utilização crónica de canabinóides pode também levar ao desenvolvimento de bronquite crónica, patologias pulmonares e alterações no sistema imunitário provocando infeções no sistema respiratório (Hall, 1998; British Lung Foundation, 2012). Défice de atenção, perda de memória e capacidade de aprendizagem diminuída também são efeitos do uso crónico da canábica (Hall, 1998).

iv Farmacocinética

Após inalação o tetra-hidrocanabinol (THC) é rapidamente absorvido pelos pulmões e conduzido para a corrente sanguínea atingindo um pico de concentração após 15 a 45 minutos. Os efeitos têm uma duração de ação entre 3 a 8 horas. O THC é distribuído inicialmente para os órgãos altamente perfundidos, incluindo o cérebro, coração, fígado e rins, com distribuição secundária em tecido adiposo, devido à sua elevada lipofilicidade (Huestis, 2011). O THC é extensivamente metabolizado no fígado pelo CYP2D6 em vários metabolitos. O metabolito ativo 11-hidroxi-THC é depois oxidado e posteriormente conjugado com ácido glucurónico e sulfato, facilitando sua excreção. A eliminação ocorre nos 2 a 3 dias após a administração, principalmente através da urina (Rang *et al*, 2008^a).

5.4 S9. Glucocorticóides

Os corticosteróides são substâncias endógenas, que estão quimicamente classificadas como hormonas esteróides, presentes no córtex da glândula adrenal. Estas hormonas esteróides são agrupadas em três classes gerais, cada uma com funções características:

- Os glucocorticóides, que atuam primariamente no metabolismo das proteínas, hidratos de carbono, lípidos.
- Os mineralocorticóides, que atuam no transporte dos eletrólitos e na distribuição de água nos tecidos.
- Os androgénios e estrogénios, que atuam nas características sexuais secundárias nos órgãos alvo específicos.

Os glucocorticóides são sintetizados e libertados pelas glândulas supra-renais de acordo com as necessidades e sob a influência da corticotrofina (ACTH), secretada na adenohipófise, sendo esta regulada pelo fator de libertação da corticotrofina (CRF) libertado pelo hipotálamo. No ser humano, o principal glucocorticóide endógeno é o cortisol (ou hidrocortisona) (Rang *et al.*, 2008ⁱ).

Os glucocorticóides têm a capacidade de modificar o processo inflatório, desencadeado pela libertação de mediadores químicos nos tecidos lesados. As doses farmacológicas de cortisol e análogos têm a propriedade de limitar este processo (Hardmam, 2005).

Com o acréscimo da utilização destes compostos começaram a ser produzidos derivados sintéticos que apresentam um aumento nas propriedades terapêuticas. O mecanismo de ação dos compostos sintéticos é semelhante ao dos compostos naturais (Hardmam, 2005).

Segundo a lista de substâncias proibidas, todos os glucocorticóides são proibidos quando administrados pela via oral, retal, intravenosa e intramuscular (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

i Uso no desporto

A realização de atividades desportivas de elevada exigência muscular conduz a danos ao nível das células musculares, pondo em causa a recuperação desportiva, principalmente em competições disputadas em dias consecutivos. Estas substâncias possuem uma ação anti-inflamatória muito potente e são por isso utilizadas pelos atletas para facilitar a reparação muscular e para mascarar a sensação da dor. Estes fármacos permitem que os atletas participem nas competições com lesões, ocultando a dor e a inflamação, levando a que haja uma falsa sensação de recuperação (IPDJ, 2004).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, os glucocorticóides foram os quartos agentes de *doping* mais frequentemente utilizados e detetados no ano 2013 (Figura 1). Os glucocorticóides representaram 330 das 5271 ocorrências identificadas em todos os desportos (6,3%). A tabela a seguir apresentada (Tabela 10) indica os glucocorticóides mais frequentemente identificados no controlo anti-*doping* (World Anti-Doping Agency, 2013).

Tabela 10 Percentagem de glucocorticóides mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estatística	Substâncias
40,9%	Budesonide
17,6%	Prednisolona
16,7%	Prednisona
10,6%	Betametasona
5,5%	Dexametasona

ii Mecanismo de ação

Os glucocorticóides exercem os seus efeitos pela interação com recetores intercelulares específicos (recetores nucleares) denominados GR α . Os recetores GR α encontram-se praticamente em todos os tecidos e através da ligação com os glucocorticóides sofrem uma alteração na conformação. A ligação do glucocorticóide ao seu recetor no citoplasma da célula resulta na ativação do complexo recetor-glucocorticóide e estes migram para o núcleo. Após a deslocação para o núcleo, o complexo recetor-

glucocorticóide atua na regulação de genes e interage na transcrição genética, induzindo a síntese de algumas proteínas e a inibindo a síntese de outras. Os recetores dos glucocorticóides são semelhantes em muitos tecidos, porém as proteínas sintetizadas em resposta aos glucocorticóides variam amplamente e resultam da expressão de genes específicos em diferentes tipos celulares (Rang *et al.*, 2008ⁱ; Freitas, 2007).

A indução das lipocortinas explica a propriedade anti-inflamatória dos glucocorticóides. As lipocortinas inibem a fosfolipase A (Figura 27) e, portanto, diminuem a formação do ácido araquidónico e dos seus metabolitos. O metabolismo do ácido araquidónico dá origem a inúmeras substâncias biologicamente ativas como prostaglandinas (PG's), prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos, que apresentam um papel importante na inflamação (Rang *et al.*, 2008ⁱ).

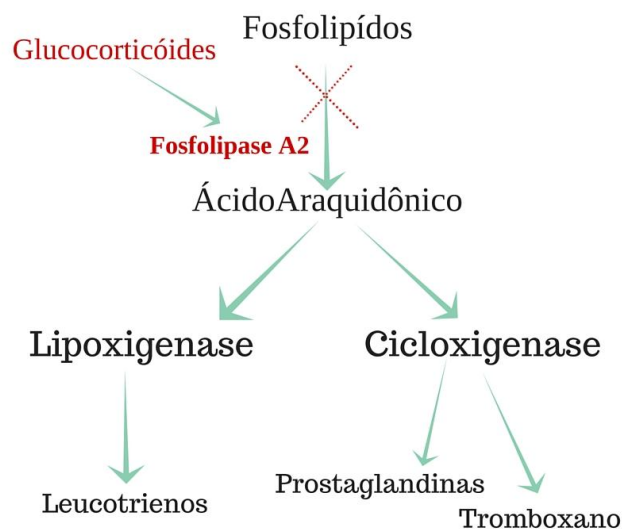


Figura 27 Mecanismo de inibição da fosfolipase A₂ pela ação dos glucocorticóides.

iii Efeitos adversos

Os efeitos adversos ocorrem perante uma exposição prolongada ou doses elevadas e incluem supressão da resposta a inflamações ou lesões. Uma exposição excessiva pode ainda provocar a síndrome de Cushing, osteoporose e risco de lesões ósseas,

hiperglicemia, aumento do apetite, aumento da suscetibilidade a infeções, obesidade, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, atraso na cicatrização das feridas, lesões musculares e tendinosas (Rang *et al.*, 2008¹).

iv Farmacocinética

Podem ser administrados por via oral e sistemicamente, por via intramuscular ou intravenosa. Podem ainda ser administrados topicamente por injeção intra-articular, na forma de aerossol, colírios, cremes ou pomadas.

O organismo apresenta mais dificuldade em metabolizar e eliminar os corticosteróides sintéticos (como a prednisolona) que, por isso, possuem um efeito e uma potência mais prolongada (Hardmam, 2005).

VI Substâncias proibidas em desportos em particular

6.1 P1. Álcool

A categoria P1 da lista de substâncias proibidas é representada pelo álcool. O álcool, também conhecido como etanol, é amplamente utilizado na sociedade como droga recreativa e foi uma das primeiras substâncias a ser alvo de *doping*. No entanto, os seus efeitos para melhorar o desempenho atlético são limitados e só existem se ingerido em pequenas doses para a redução da ansiedade, relaxamento da tensão corporal e redução do tremor. Por estes efeitos, é usado por alguns atletas antes das competições em desportos em que é necessário estar calmo como o bilhar, tiro com arco, tiro, entre outros (ADoP, 2015; Bella *et al.*, 2009; IPDJ, 2004).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, o álcool representa a substância com menor número de deteções e utilizações no ano 2013, exibindo apenas 0,2% dos resultados positivos, que corresponde a 8 ocorrências positivas em 5271 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Em circunstâncias normais, o álcool tende a ter um efeito negativo sobre o desempenho desportivo. Por esta razão, e para garantir a segurança dos desportistas, o álcool é proibido em competição em certos desportos, como automobilismo, desportos aéreos, motociclismo, motonáutica, tiro com arco (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

A ingestão de bebidas alcoólicas pode acarretar certos efeitos adversos, que dependem dos hábitos de ingestão e da quantidade ingerida como: habituação com dependência física e psíquica; diminuição dos reflexos motores e da coordenação neuromuscular; aumento da agressividade; cirrose e insuficiência cardíaca (IPDJ, 2004).

6.2 P2. β - Bloqueadores

A categoria P2 - β -bloqueadores da lista de substâncias proibidas inclui, mas não se limita, os seguintes compostos: acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bunolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, labetalol, levobunolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol (Prohibited list, 2015).

Os β -bloqueadores são clinicamente utilizados para o tratamento de hipertensão, angina do peito e arritmias cardíacas. No desporto, podem ser utilizados para diminuir a ansiedade competitiva, por controlar o ritmo cardíaco e por diminuir o tremor (IPDJ, 2004; Knopp, 1997).

Entre as substâncias proibidas pela WADA, os β -bloqueadores representaram apenas 25 das 5271 ocorrências positivas identificadas em todos os desportos (0,5%) no ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013). Nesta categoria destacam-se na tabela 11 as substâncias mais frequentemente utilizadas e detetadas.

Tabela 11 Percentagem de β -bloqueadores mais utilizados referentes ao ano 2013 (World Anti-Doping Agency, 2013).

Estatística	Substâncias
32,0%	Propranolol
20,0%	Bisoprolol
20,0%	Metoprolol
12,0%	Atenolol
4,0%	Ciliprolol
4,0%	Carteolol

O propranolol (Figura 28) é o β -bloqueador que apresenta mais testes positivos nos controlos anti-*doping* (World Anti-Doping Agency, 2013). É um agente bloqueador de recetores β -adrenérgicos, não seletivo, que compete especificamente com agentes estimulantes de recetores β -adrenérgicos, pelo local de ligação. Quando o acesso aos

recetores β -adrenérgicos são bloqueados, as respostas cronotrópica, inotrópica e vasodilatadora do estímulo β -adrenérgico são proporcionalmente diminuídas.

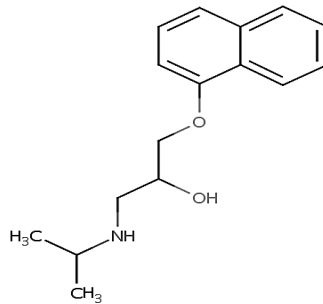


Figura 28 Estrutura molecular do Propranolol (Retirado de Drug Banck, 2013).

Tal como o propranolol, os restantes β -bloqueadores são antagonistas dos recetores β -adrenérgicos, ou seja, bloqueiam os recetores que medeiam a ação da adrenalina e da noradrenalina. Existem dois tipos de recetores: os recetores beta-1, (que medeiam a estimulação cardíaca e a motilidade intestinal) e os recetores beta-2 (que medeiam a broncodilatação e o relaxamento vascular). Portanto, ao inibirem o efeito das hormonas do *stress*, os β -bloqueadores têm um efeito relaxante sobre o sistema cardíaco, reduzem a pressão arterial e a frequência, previnem a ansiedade e diminuem os tremores musculares (Bortolotto, 2009; Knopp, 1991).

Por estes motivos, os β -bloqueadores são proibidos somente em competição nos seguintes desportos: automobilismo, atividades subaquáticas em apneia de peso constante com ou sem barbatanas, apneia dinâmica com ou sem barbatanas, apneia de imersão livre, apneia *Jump Blue*, apneia de peso variável, caça submarina e tiro ao alvo, bilhar, esqui/*snowboard* em saltos de esqui, *freestyle aerials/halfpipe* e em *snowboard halfpipe/big air*, golfe, setas, tiro (proibido igualmente fora de competição) e tiro com arco (proibido igualmente fora de competição) (World Anti-Doping Agency, 2015^d).

Algumas destas substâncias podem causar alterações do sono, alucinações e depressão. Hipotensão arterial, bradicardia, impotência sexual e alterações do perfil lipídico também são efeitos adversos comuns nesta classe de fármacos. Em asmáticos, o uso destas substâncias pode provocar o agravamento da doença (Bortolotto, 2009).

VII Conclusão

O desejo de vencerem as competições e de obterem resultados imediatos em relação aos restantes colegas leva muitas vezes a que os atletas optem pela via aparentemente mais fácil, a utilização de substâncias dopantes.

O *doping* é uma prática completamente proibida por toda a comunidade científica pois descaracteriza o desporto e retira-lhe a sua verdadeira essência. Os valores como a verdade desportiva, o respeito pelos adversários e pelo próprio são postos em causa pelo recurso a este tipo de prática. Contudo, esta problemática não abrange apenas problemas éticos, mas também, e talvez mais importante, problemas ao nível da saúde. A utilização das substâncias dopantes não está isenta de efeitos colaterais e a agravante da não existência de aconselhamento e acompanhamento médico durante o tempo de utilização leva a que esta prática seja altamente perigosa para a saúde dos atletas, pondo mesmo em causa a vida dos mesmos. Existem registos da morte de atletas pelo abuso da utilização de substâncias dopantes.

Focadas nesta problemática a WADA e outras instituições desportivas formularam a existência da problemática do *doping* e traçaram soluções, portanto, formas de excluir a utilização ilícita de fármacos no desporto. Neste contexto surge um código com as normas e medidas anti-*doping* que visam monitorizar e detetar possíveis utilizadores, acompanhado de uma lista que abrange todas as classes de fármacos e métodos proibidos.

Neste trabalho, procurou-se desenvolver de uma forma sucinta e clara todas as classes de fármacos presentes na lista de substâncias proibidas até à data, exemplificando-se os respetivos mecanismos de ação e abordando o interesse da utilização dos seus efeitos farmacológicos na prática desportiva. Foram ainda mencionados os efeitos colaterais associados à sua administração.

Verificou-se que, de todas as classes, os agentes anabolizantes foram sempre os que obtiveram maior número de deteções e utilizações a nível mundial. De acordo com os dados estatísticos mais recentemente publicados, 2013, os agentes anabolizantes

representaram 63% da totalidade das deteções, correspondente a 3320 ocorrências positivas das 5271. Perante estes resultados conclui-se que o uso dos agentes anabolizantes ainda é bastante notório. É importante referir que, de todas as classes da lista de substâncias proibidas, estes também são os que apresentam mais efeitos nefastos para a saúde dos atletas, tanto a curto como a longo prazo. Os anabolizantes são usados num maior número de desportos, como o atletismo, o lançamento de pesos, o futebol americano, o halterofilismo, o fisiculturismo e pela classe de desportistas amadores, pois apresentam mecanismos de ação farmacológicos que promovem o aumento da resistência, da força e da massa muscular.

Ainda se verificou que a utilização e deteção dos diuréticos e das hormonas pépticas, como é o caso da hCG, tem vindo a aumentar nos últimos anos. Este aumento pode ocorrer devido à grande utilização dos agentes anabolizantes. A toma de um diurético poderá mascarar a presença de metabolitos derivados dos agentes anabolizantes e, com isto, diminuir a probabilidade da sua deteção. Quanto à utilização da hCG, os atletas podem usufruir de uma diminuição dos efeitos colaterais a curto prazo derivados da utilização dos mesmos.

Nota-se que de ano para ano a recorrência a substâncias dopantes não tem vindo a diminuir e que apenas se revelam alterações no número de deteções entre as classes de substâncias.

O contínuo desenvolvimento de substâncias e métodos de dopagem como a *drug designers* e o *gene doping* representam uma ameaça na luta contra o *doping* e alerta para a existência de limitações nas estratégias anti-*doping*, uma vez que estas acabam por não conseguir identificar a utilização destas novas moléculas e de substâncias que, por exemplo, não são expelidas através da urina, como a EPO, bem como captar a presença de anabolizantes como o estonazol que, administrado em pequenas doses, tem efeitos prolongados, mas fica presente no organismo por curtos períodos de tempo.

Dadas as limitações da deteção de metabolitos de determinadas substâncias na amostra do material biológico dos atletas, a WADA e todas as organizações enfrentam uma nova

problemática necessitando de apresentar novos mecanismos de modo a monitorizar os atletas de forma efetiva e precisa.

A instauração do novo mecanismo de controlo, Passaporte Biológico do Atleta, tem como objetivo o combate desta problemática, aumentando as probabilidades da existência de provas do uso de *doping* mais visíveis, através da sua deteção. A partir da sua completa introdução avista-se um regime de controlo sobre os atletas mais preciso e um melhoramento nas medidas de controlo anti-*doping*.

Bibliografia

AbbasYavar, M. D. (2009). Abuse of anabolic androgenic steroids. *Journal of stress physiology and biochemistry*, 5 (3), pp. 22-32.

Abourashed, E. *et al* (2003). Ephedra in perspective – a current review. USA: *Wiley Interscience*.

Antidoping.ch. (2015)^a. [Em linha]. Disponível em <<http://www.antidoping.ch/en/prevention/mobile-learning-programs/mobile-lesson-substances-and-methods>>. [Consultado em 10/04/2015].

Antidoping.ch. (2015)^b. S8-Canabinoids. [Em linha]. Disponível em <www.antidoping.ch/de/node/1250>. [Consultado em 15/05/2015].

Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Briths journal of Psychiatry*, 178, pp. 101-106.

Autoridade Antidopagem de Portugal (ADoP). [Em linha]. Disponível em <<http://www.adop.pt/espada/substancias-proibidas.aspx>>. [Consultado em 07/06/2014].

Autoridade Antidopagem de Portugal. (2013). Guia Prático da Luta Contra a Dopagem. [Em linha]. Disponível em <[http://www.adop.pt/media/2054/Guia%20Pr%C3%A1tico%20sobre%20a%20Luta%20contra%20a%20Dopagem%20\(vers%C3%A3o%202013\).pdf](http://www.adop.pt/media/2054/Guia%20Pr%C3%A1tico%20sobre%20a%20Luta%20contra%20a%20Dopagem%20(vers%C3%A3o%202013).pdf)>. [Consultado em 14/05/2015].

Autoridade Antidopagem de Portugal. (2013). Programa Nacional Antidopagem. [Em linha]. Disponível em <<http://www.adop.pt/media/6916/ADoP%20PNA%20-%20Atividades%202013.pdf>>. [Consultado em 20/06/2015].

Autoridade Anti-dopagem de Portugal. (2014). Luta contra a dopagem no desporto: Dados estatísticos. [Em linha]. Disponível em <[http://www.adop.pt/media/8930/ADoP%202014%20Dados%20Estat%20C3%ADsticos%20\(site\).pdf](http://www.adop.pt/media/8930/ADoP%202014%20Dados%20Estat%20C3%ADsticos%20(site).pdf)> [Consultado em 01/06/2015].

Avois, L. *et al* (2006). Central nervous system stimulants and sport practice. *Br J Sports Med*, 40, pp. 16-20.

Ballantyne, J., *et al* (2003). Opioid Therapy for Chronic Pain. *The New England journal of medicine*, 34, pp. 1943-53.

Barceloux, D. G., Robert, M.D., Palmer, B.P. (2013). Anabolic – androgenic steroids. *Disease- a- month*, 59, pp. 226-248.

Bahrke, M. S., Yesalis, C. E. (2004). Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport exercises. *Current opinion in pharmacology*, 4 (6), pp. 614-620.

Bella, Z. *et al*. (2009). Os medicamentos e o doping em atletas femininas. *Femina*, 37 (2), pp. 98-105.

Bento, R., Damasceno, L., Neto, F. (2003). Eritropoietina humana recombinante no esporte: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte*, 9. pp. 169-180.

Benzaquen, B.S. *et al*, (2001). Effects of cocaine on the coronary arteries. *American Heart Journal*, 142 (3), pp. 402-408.

Bohlius, J. *et al* (2006). A Recombinant Human Erythropoietin's and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, pp. 708-714.

Bortolotto, L. A., Consolim-Colombo, F. M. (2009). Adrenergic beta-blockers. *Rev Bras Hipertens*, 16 (4), pp. 215-220.

Bowers, L. D. (1999). Oral dehydroepiandrosterone supplementation can increase the T/E ratio. *Clinical Chemistry*, 45, pp. 295-297.

Breyman, C. *et al* (2000). Blood doping. with recombinant erythropoietin (rHuEPO) and assessment of functional iron deficiency in healthy volunteers. *British Journal of Haematology*, 108, pp. 883-884.

British Lung Foundation. (2012). The impact of cannabis on your lungs. London.

Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollman, B. C. (2010)^a. Diuréticos. In: Jackson, E. J. (Ed.). *As bases farmacológicas do tratamento Goodman and Gilman*, New York: McGraw-Hill.

Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. (2010)^b. 5-hidroxitriptamina (serotonina) e dopamina. In: Bush, E. S., Hazelwood, L. (Ed.). *As bases farmacológicas do tratamento Goodman and Gilman*, New York: McGraw-Hill.

Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. (2010)^c. Neurotransmissão e sistema nervoso central. In: Molinoff, B. P. (Ed.). *As bases farmacológicas do tratamento Goodman and Gilman*, New York: McGraw-Hill.

Brunton, L. L.; Chabner, B. A.; Knollmann, B. C. (2010)^d. Opioides, analgesia e tratamento da dor. In: Yaksh, T. L., Wallace, M. S. (Ed.). *As bases farmacológicas do tratamento Goodman and Gilman*, New York: McGraw-Hill.

Cadwallader, A. B. *et al*. (2010). The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis Ph. *British Journal of Pharmacology*, 161, pp. 1-16.

Campos, H. S., Camargos, P. A. (2012). Broncodilatadores. *Pulmão RJ*, 21(2), pp. 60-64.

Casadevall, N. *et al* (2002). Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *New England Journal of Medicine*, 346, pp. 469-75.

Catlin, D. H. *et al.* (2002). Effects of androstenediona administration on epitestosterona metabolism in mmem. *Steroids*, 67, pp. 559-564.

Centro de Estudos em Farmacovigilância da Universidade Federal de Alfenas. (2014) Anti-Hipertensivos – Classe dos diuréticos. [Em linha]. Disponível em <http://cefal-unifal.blogspot.pt/2014_08_01_archive.html>. [Consultado em 18/07/2015].

Choi, D.; Kim, M.; Park, J. (1996). Erythropoietin: physico-and biochemical analysis. *Journal of Chromatography*, 687, pp. 189-199.

Collomp, K. *et al* (2000). β -2 agonists and exercise performance in humans. *Int J Sports Med*, 21, pp. 480-484.

Daniel, R. C. *et al.* (2005). Determinação de esteroides androgênicos anabólicos em urina por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria em massas. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas*, 41 (4), pp. 468-476.

Dietrich, A., McDaniel, F. W. (2004). Endocannabinoids and exercise. *Br J Sports Med*, 38, pp. 536-541.

DiMarzo, V.; Breivogel, C. S.; Tao, Q. (2000). Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J. Neurochem*, 75, pp. 2434-2444.

Docherty, J. R. (2008). Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *British Journal of Pharmacology*, 154, pp. 606-622.

Drug Banck. [Em linha]. Disponível em <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00295>>. [Consultado em 11/08/2015].

Drug Banck. [Em linha]. Disponível em <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00571>>. [Consultado em 11/07/2015].

Duntas, L. H.; Popovic, V. (2013). Hormones as doping in sports. *Endocrine*, 43, pp. 303-313.

Egrie, J. C., Browne, J. K. (2001). Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *British Journal of Cancer*, 84, pp.3-10.

Elliott, S. (2008). Erythropoiesis-stimulating agents and other methods to enhance oxygen transport. *British Journal of Pharmacology*, 154, pp. 529-541.

Ferreira, M. *et al* (2011). Moduladores seletivos do receptor estrogênico: novas moléculas e aplicações práticas. *Feminina*, 8 (39), pp. 433-440.

Filho, P. A. (2015). Asma brônquica. [Em linha]. Disponível em <http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento_asma_broncodilatadores.html>. [Consultado em 15/07/2015].

Fisher, J. W. (2003). Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 228, pp.1-14.

Fisiologia animal: Sistema endócrino. [Em linha]. Disponível em <http://fisioanimal1.blogspot.pt/2012/12/sistema-endocrino-de-insetos_7866.html>. [Consultado em 09/06/2015].

Fragki, A. G. *et al* (2013). Sport doping: Emerging designer and therapeutic β 2-Agonist. *Clinica Chimica Acta*, 425. pp. 242-258.

Freitas, T. H.; Souza, D. A. (2007). Corticosteróides sistémicos na prática dermatológica. *An Bras Dermatol*, 82 (1), pp. 63-70.

Freund, T. F.; Katona, I.; Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Ver*, 83, pp. 1117-1129.

Garcia, J. M. J., *et al* (2007). Erythropoietin pharmacology. *Clinical and Translational Oncology*, 9, pp. 715-722.

George, J. A. (2000). Central nervous system stimulants. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 14, pp. 79-88.

Gettyimages. [Em linha]. Disponível em <www.gettyimages.pt>. [Consultado em 10/04/2015].

Gordillo, R. (1999). Lucha contra el dopaje como objetivo de salud. *Adicciones*, 11 (4), pp. 299-310.

Gordillo, R. (2000). *Dopaje y Deporte: antecedentes y evolución*. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *International association for cannabis as medicine*, 1, pp. 10-14.

Guidelines for the diagnosis and management of asthma. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nhlbi.nih.gov>>. [Consultado em 01/08/2015].

Hall, W., Solowiji, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *The lancet*, 352 (14), pp. 1611-1616.

Hardman, J. G.; Limbird, L. E. (2005). Esteróides androgénios e os seus análogos sintéticos. In: Schimmer, B. P., Parker, K. L. (ED.). *As bases farmacológicas da terapêutica Goodman and Gilman*, Brasil: McGraw-Hill.

Heuberger, J. *et al* (2012). Erythropoietin doping in cycling: lack of evidence for efficacy and negative risk-benefit. *British Journal of clinical Pharmacology*, 75 (6), pp. 1406-1421.

Hilliard, C. J.; *et al* (1999). Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289, pp. 1427-1433

Honório, K. M. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta *Cannabis sativa*. *Quim. Nova*, 29 (2), pp. 318-325.

Horta, L. (2011). Substâncias dopantes e seus malefícios orgânicos. In: Horta, L. (Ed.). *Prevenção de lesões no desporto*. Brasil: Texto.

Howlett, A. C. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 68, pp. 619-631.

Hsndelsman, D. J., Gooren, L. J. (2008). Hormons and Sport: Physiology, pharmacology and Science. *Asian Journal of Andrology*, 130 (3), pp. 348-350.

Huestis, A. M.; Mazzoni, I. ;Rabin, O. (2011). Cannabis in Sport: Anti-Doping Perspective. *Sports Med*, 41 (11), pp. 1-13.

Instituto Português do Desporto e Juventude (IPDJ). (2004). Dopagem no desporto. [Em linha]. Disponível em <www.idesporto.pt/docs/jovens.pdf>. [Consultado em 01/06/2015]

Instituto Português do Desporto e Juventude (IPDJ) (IP). (2011). Autorização nº6625/2011. [Em linha]. Disponível em <www.idesporto.pt/ficheiros/file/passaporte-biologico.pdf>. [Consultado em 10/05/2015]

Jacobs, K. *et al* (1985). Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*, 313, pp.806-810.

Jelkmann, W. (2004). Molecular biology of erythropoietin. *Internal Medicine*, 43, pp. 649–659.

Kanayama, G.; Hudson, J. I.; Pope, H. G. (2008). Long term psychiatric and medical consequences of anabolic androgenic steroids abuse. *Drug and alcohol dependence*, 98, pp. 1-12.

Kantor, M. A. *et al* (1985). Androgens reduce HDL2-cholesterol and increase hepatic triglyceride lipase activity. *Med Sci Sports Exerc*, 17 (4), pp.462-465.

Kayser, B. *et al*, (2007). *Current anti-doping policy: a critical appraisal*. UK: BMC Medical Ethics

Kicman, A. T. (2008). Pharmacology of anabolic steroids. *British Journal of Pharmacology*, 154. pp. 502-521.

Kicman, A. T., Brooks, R.V., Cowan, D. A. (1991). Human Chorionic Gonadotrophin and sport. *Br J Spned*, 25(2). pp. 73-80.

Knopp, W.D., Wang, T.W. Bach, B.R. (1997). Ergogenic drugs in sports. *Clinics in sports medicine*, 16, pp. 375-392.

Kumar, R. N.; Chambers, W. A.; Pertwee, R. G. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56, pp. 1059-1068.

- Kunh, C. M. (2002). Anabolic steroids. *Recent Prog Horm Res*, 57, pp. 411-434.
- Lanaro, R. *et al.* (2010). Identificação química da clorofenilpiperazina (CPP) em comprimidos apreendidos. *Química Nova*, 33 (3), pp. 725-729.
- Lippi, G. *et al.* (2008). Doping in competition or doping in sport. *British Medical Bulletin*, 86, pp. 95-107.
- MacAuley, D. (1996). Drugs in sport. *British Journal of Sports Medicine*, 313, pp. 212-215.
- Magnani, M. *et al* (1999). Monitoring erythropoietin abuse in athletes. *British Journal of Haematology*, 106, pp.260-300.
- Mallén, C. (2005). Dopaje, salud y deporte. *Informacion Terapeutica del Sistema Nacional de Salud*, 29 (1), pp. 1-11.
- Matsuda, L. A.; Lolait, S. J.; Brownstein, M. J. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346, pp. 561-564.
- Mazzoni, I. *et al.* (2011). The list of prohibited substances and methods in sport: structure an review process by the World Anti-Doping Agency. *Journal of Analytical Toxicology*, 35, pp. 608-612.
- McGrath, J.C., Cowan, D.A. (2008). Drugs in Sport. *British Journal of Pharmacology*, 154, pp. 493-495.
- McKenzie, D. C., Fitch, K. D. (2011). The asthmatic athlete: inhaled Beta-2 agonists, sport performance, and doping. *Clin J Sport Med*, 21 (1), pp.46-50.
- Motram, D.R., Chester, N. (2015). Hormon and metabolic modulatr. *In: Chester, N. (Ed.). Drugs in sport*. London: Routledg.

Moura, J. A. R., Camargos, P. A. M., Blic, J. (2002). Prophylactic treatment of asthma. *Jornal de pediatria*, 78 (2), pp. 141-150.

Murray, T. H. (2008). Doping in sport: Challenges for medicine, science and ethics. *Journal of internal medicine*, pp. 95-98.

Noakes, T. D., (2004). Tainted Glory: Doping and Athletic Performance. *The New England Journal of Medicine*, 351, pp. 847-849.

Park, W. C., Jordan, V. C. (2002). Selective estrogen receptor modulators (Serms) and their roles in breast cancer prevention. *Trends in Molecular Medicine*, 8, pp. 82-88.

Pazos, M. R. *et al*, (2005). Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 81, pp. 239-242.

Rabin, O. (2011). *Involvement of the health industry in the fight against doping in sport*. Canada: Elsevier.

Rane, A.; Ekstrom, L. (2012). Androgens and doping tests genetic variation and pitfalls. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74 (1), pp. 3-15.

Rang, H. P. *et al* (2008)^a. Canabinóides. In: Rang. H. P. (Ed.). *Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Rang, H. P. *et al* (2008)^b. Hábito, dependência e abuso de fármacos. In: Rang. H. P. (Ed.). *Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Rang, H. P. *et al* (2008)^c. Mediadores químicos. In: Rang. H. P. (Ed.). *Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Rang, H. P. *et al* (2008)^d. O rim. In: Rang, H. P. (Ed.). *Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Eliservier

Rang, H. P. *et al* (2008)^e. O sistema nervoso. *In: Rang, H. P. (Ed.). Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Rang, H. P. *et al* (2008)^f. O sistema reprodutor. *In: Rang, H. P. (Ed.). Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Eliservier.

Rang, H. P. *et al* (2008)^g. Fármacos, Substâncias e Drogas relacionados com o Estilo de Vida e com o Esporte. *In: Rang, H. P. (Ed.). Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Rang, H. P. *et al* (2008)^h. Quimioterapia do cancro. *In: Rang, H. P. (Ed.). Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Rang, H. P. *et al* (2008)ⁱ. A hipófise e o cortex da supra-renal. *In: Rang, H. P. (Ed.). Rang & Dale Farmacologia*. Brasil: Elsevier.

Robinson, N. *et al* (2006). Erythropoietin and blood doping. *Brazilian Journal of Sports Medicine*, 40, pp.30-34.

Rocha, M.; Aguiar, F.; Ramos, H. (2014). O uso de esteroides androgênicos anabolizantes e outros suplementos ergogênicos – uma epidemia silenciosa. *Rev Port Endocrinal Diabets Metab*, 9 (2). pp. 98-105.

Saugy, M. *et al*. (2006). Cannabis and sport. *Br J Sports Med*, 40, pp. 13-15.

Shep, L. J, *et al* (2010). The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol*, 48, pp. 675-694.

Silva, P. R.; Danielski, R.; Czepielewski, M. A. (2002). Esteroides anabolizantes no esporte. *Rev Bras Med Esport*, 8 (6), pp. 236-243.

Silver, M. D. (2001). Use of ergogenic aids by athletes. *Journal of American academy of orthopaedic surgeons*, 9 (1), pp. 61-69.

Sjoquist, F.; Garle, M.; Rane, A. (2008). Use of doping agents, particularly anabolic steroids in sports and society. *Helancet*, 371, pp. 1872-1882.

Sottas, P. *et al.* (2011). The Athlete Biological Passport, *Clinical Chemistry*, 57 (7), pp. 969-976.

Stenman, U.H., Hotakiner, K., Alfthan, H. (2008). Gonadotropins in doping: pharmacological basis and detection of illicit use. *British Journal of Pharmacology*. 154. pp. 569-583.

Lundbeck Institute. (2014) The mechanism of action of cocaine.[Em linha]. Disponível em https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/substance_abuse/mao_cocaine. [Consultado em 15/05/2015].

Thevis, M. *et al.* (2012). Annual banned-substance review: analytical approaches in human sports drug testing. *Drug testing and analysis*, 5, pp. 1-19.

Thieme, D., Hemmersbach, P. (2010)^a. Beta Adrenergic Stimulation *In: Eeno, P., Delbeke, F. (Ed.). Doping in sports. Handbook of Experimental Pharmacology 195.* Berlin Heidelberg, Springer.

Thieme, D., Hemmersbach, P. (2010)^b. Erythropoietin and analogs *In: Reichel, C., Gmeiner, G. (Ed.). Doping in Sports. Handbook of experimental Pharmacology 195,* Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Thieme. D., Hemmersbach. P. (2010)^c. *History of Doping and Doping Control. In: Muller, R. (Ed.). Doping in Sports. Handbook of Experimental Pharmacology 195,* Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Trout, G. J., Kazlauskas, R. (2004). Sports drug testing – an analyst’s perspective. *Chem Soc Rev*, 33, pp.1–13.

Vale, A. (2011). Drugs of abuse (amfetamine, BZP, cannabis, cocaine, GHB, LSD). *Medicine*, pp. 84-87.

VanBaak, M. A. *et al* (2000). Effect of salbutamol on muscle strength and endurance performance in nonasthmatic men. 32 (7), pp. 1300-1306.

Ventura, R.; Segura, J. (1996). Detection of diuretic agents in doping control. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 687, pp.127–144.

Voy, R. (1991). *Drugs, sport and politics*. Illinois: Leisure Press.

Waleed, M. A. *et al* (2011). Coronary Heart Disease. *Journal of the American Association*, 124, pp. 2681-2689.

Wee, S. *et al* (2005). Relationship between the Serotonergic Activity and Reinforcing Effects of a Series of Amphetamine Analogs. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 313 (2), pp. 848-854.

Welder, A. A., Melchert R. B. (1993) Cardiotoxic effects of cocaine and anabolic-androgenic steroids in the athlete. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 29, pp. 61-68.

Wells, D. J. (2008). Gene Doping: The hype aand the reality. *British Journal of Pharmacology*, 154, pp. 623-631.

World Anti-Doping Agency. (2013). Anti-doping testing figures reported. Disponível em <<https://www.wada-ama.org/en/resources/laboratories/2013-anti-doping-testing-figures-laboratory-report>>. [Consultado em 12/06/2015].

World Anti-Doping Agency. (2015)^a. Athlete biological passport - steroidal module. [Em linha]. Disponível em <<https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/athlete-biological-passport-steroidal-module>>. [Consultado em 23/06/2015].

World Anti-Doping Agency. (2015)^b. Athlete Reference Guide. Disponível em <<https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-reference-guide-to-2015-code.pdf>>. [Consultado em 10/04/2015].

World Anti-doping Agency. (2015)^c. Reporting & management of urinary human chorionic gonadotrophin and luteinizing hormone findings in male athletes.[Em linha]. Disponível em <<https://wada-mainprod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-guidelines-hcg-lh-findings-v2.0-2015-en.pdf>>. [Consultado em 25/06/2015].

World Anti-Doping Agency. (2015)^d. The 2015 Prohibited List. Disponível em <<https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-prohibited-list-en.pdf>> [Consultado em 01/04/2015].

World Anti-Doping Agency. (2015)^e. World Anti-Doping Code. Disponível em <<https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>>. [Consultado em 10/04/2015].

World Anti-Doping Agency. (2015)^f. [Em linha]. Disponível em <<https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/international-standards#therapeuticemotions>>. [Consultado em 10/06/2015].

World Anti-Doping Agency. (2015)^g. [Em linha]. Disponível em <<https://www.wada-ama.org/en/resources/laboratories/anti-doping-testing-figures>>. [Consultado em 12/06/2015]

Yesalis, C., Bahrke, M. (2002). History of doping in sport, *International Sports Studies*, 24 (1), pp.42-68.

Yonamine, M., Garcia, P. R., Moraes, R. L. (2004). Non-intentional doping in sports. *Sports Med*, 34, pp. 697-704.

Anexo



The World Anti-Doping Code

THE 2015 PROHIBITED LIST INTERNATIONAL STANDARD

The official text of the *Prohibited List* shall be maintained by WADA and shall be published in English and French. In the event of any conflict between the English and French versions, the English version shall prevail.

This List shall come into effect on 1 January 2015

The 2015 Prohibited List
20 September 2014

THE 2015 PROHIBITED LIST WORLD ANTI-DOPING CODE

Valid 1 January 2015

In accordance with Article 4.2.2 of the World Anti-Doping Code, all *Prohibited Substances* shall be considered as "*Specified Substances*" except Substances in classes S1, S2, S4.4, S4.5, S6.a, and *Prohibited Methods* M1, M2 and M3.

SUBSTANCES AND METHODS PROHIBITED AT ALL TIMES (IN- AND OUT-OF-COMPETITION)
--

PROHIBITED SUBSTANCES

S0. NON-APPROVED SUBSTANCES

Any pharmacological substance which is not addressed by any of the subsequent sections of the *List* and with no current approval by any governmental regulatory health authority for human therapeutic use (e.g. drugs under pre-clinical or clinical development or discontinued, designer drugs, substances approved only for veterinary use) is prohibited at all times.

S1. ANABOLIC AGENTS

Anabolic agents are prohibited.

1. Anabolic Androgenic Steroids (AAS)

a. Exogenous* AAS, including:

1-androstenediol (5 α -androst-1-ene-3 β ,17 β -diol); **1-androstenedione** (5 α -androst-1-ene-3,17-dione); **bolandiol** (estr-4-ene-3 β ,17 β -diol); **bolasterone**; **boldenone**; **boldione** (androsta-1,4-diene-3,17-dione); **calusterone**;

clostebol; danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]pregna-4-en-20-yn-17 α -ol); **dehydrochlormethyltestosterone** (4-chloro-17 β -hydroxy-17 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one); **desoxymethyltestosterone** (17 α -methyl-5 α -androst-2-en-17 β -ol); **drostanolone; ethylestrenol** (19-norpregna-4-en-17 α -ol); **fluoxymesterone; formebolone; furazabol** (17 α -methyl [1,2,5]oxadiazolo[3',4':2,3]-5 α -androst-17 β -ol); **gestrinone; 4-hydroxytestosterone** (4,17 β -dihydroxyandrost-4-en-3-one); **mestanolone; mesterolone; metandienone** (17 β -hydroxy-17 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one); **metenolone; methandriol; methasterone** (17 β -hydroxy-2 α ,17 α -dimethyl-5 α -androst-3-one); **methyldienolone** (17 β -hydroxy-17 α -methylestra-4,9-dien-3-one); **methyl-1-testosterone** (17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androst-1-en-3-one); **methylnortestosterone** (17 β -hydroxy-17 α -methylestr-4-en-3-one); **methyltestosterone; metribolone** (methyltrienolone, 17 β -hydroxy-17 α -methylestra-4,9,11-trien-3-one); **mibolerone; nandrolone; 19-norandrostenedione** (estr-4-ene-3,17-dione); **norboletone; norclostebol; norethandrolone; oxabolone; oxandrolone; oxymesterone; oxymetholone; prostanazol** (17 β -[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5 α -androstane); **quinbolone; stanozolol; stenbolone; 1-testosterone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-1-en-3-one); **tetrahydrogestrinone** (17-hydroxy-18 α -homo-19-nor-17 α -pregna-4,9,11-trien-3-one); **trenbolone** (17 β -hydroxyestr-4,9,11-trien-3-one); and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).

b. Endogenous AAS when administered exogenously:**

Androstenediol (androst-5-ene-3 β ,17 β -diol); **androstenedione** (androst-4-ene-3,17-dione); **dihydrotestosterone** (17 β -hydroxy-5 α -androst-3-one); **prasterone** (dehydroepiandrosterone, DHEA, 3 β -hydroxyandrost-5-en-17-one); **testosterone;**

and their **metabolites** and **isomers**, including but not limited to:

5 α -androstane-3 α ,17 α -diol; 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol; 5 α -androstane-3 β ,17 α -diol; 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol; 5 β -androstane-3 α ,17 β -diol; androst-4-ene-3 α ,17 α -diol; androst-4-ene-3 α ,17 β -diol; androst-4-ene-3 β ,17 α -diol; androst-5-ene-3 α ,17 α -diol; androst-5-ene-3 α ,17 β -diol; androst-5-ene-3 β ,17 α -diol; 4-androstenediol (androst-4-ene-3 β ,17 β -diol); **5-androstenedione** (androst-5-ene-3,17-dione); **androsterone** (3 β -hydroxy-5 α -androst-17-one); **epi-dihydrotestosterone; epitestosterone; etiocholanolone; 7 α -hydroxy-DHEA; 7 β -hydroxy-DHEA; 7-keto-DHEA; 19-norandrosterone; 19-noretiocholanolone.**

2. Other Anabolic Agents

Including, but not limited to:

Clenbuterol, selective androgen receptor modulators (SARMs, e.g. andarine and ostarine), tibolone, zeranol and zilpaterol.

For purposes of this section:

** "exogenous" refers to a substance which is not ordinarily produced by the body naturally.*

*** "endogenous" refers to a substance which is ordinarily produced by the body naturally.*

S2. PEPTIDE HORMONES, GROWTH FACTORS, RELATED SUBSTANCES AND MIMETICS

The following substances, and other substances with similar chemical structure or similar biological effect(s), are prohibited:

1. Erythropoietin-Receptor agonists:

1.1 Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) including e.g. darbepoietin (dEPO); erythropoietins (EPO); EPO-Fc; EPO-mimetic peptides (EMP), e.g. CNTO 530 and peginesatide; and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA);

1.2 Non-erythropoietic EPO-Receptor agonists, e.g. ARA-290, asialo EPO and carbamylated EPO;

2. Hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers, e.g. cobalt and FG-4592; and HIF activators, e.g. argon, xenon;

3. Chorionic Gonadotrophin (CG) and Luteinizing Hormone (LH) and their releasing factors, e.g. buserelin, gonadorelin and triptorelin, in males;

4. Corticotrophins and their releasing factors, e.g. corticorelin;

5. Growth Hormone (GH) and its releasing factors including Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) and its analogues, e.g. CJC-1295, sermorelin and tesamorelin; Growth Hormone Secretagogues (GHS), e.g. ghrelin and ghrelin mimetics, e.g. anamorelin and ipamorelin; and GH-Releasing Peptides (GHRPs), e.g. alexamorelin, GHRP-6, hexarelin and pralmorelin (GHRP-2).

Additional prohibited growth factors:

Fibroblast Growth Factors (FGFs); Hepatocyte Growth Factor (HGF); Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) and its analogues; Mechano Growth Factors (MGFs); Platelet-Derived Growth Factor (PDGF); Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF) and any other growth factor

affecting muscle, tendon or ligament protein synthesis/degradation, vascularisation, energy utilization, regenerative capacity or fibre type switching.

S3. BETA-2 AGONISTS

All **beta-2 agonists**, including all **optical isomers**, e.g. *d*- and *l*- where relevant, are prohibited.

Except:

- Inhaled **salbutamol** (maximum 1600 micrograms over 24 hours);
- Inhaled **formoterol** (maximum delivered dose 54 micrograms over 24 hours); and
- Inhaled **salmeterol** in accordance with the manufacturers' recommended therapeutic regimen.

The presence in urine of salbutamol in excess of 1000 ng/mL or formoterol in excess of 40 ng/mL is presumed not to be an intended therapeutic use of the substance and will be considered as an *Adverse Analytical Finding (AAF)* unless the *Athlete* proves, through a controlled pharmacokinetic study, that the abnormal result was the consequence of the use of the therapeutic inhaled dose up to the maximum indicated above.

S4. HORMONE AND METABOLIC MODULATORS

The following **hormones** and **metabolic modulators** are prohibited:

1. **Aromatase inhibitors** including, but not limited to: **aminoglutethimide; anastrozole; androsta-1,4,6-triene-3,17-dione (androstatrienedione); 4-androstene-3,6,17 trione (6-oxo); exemestane; formestane; letrozole and testolactone.**
2. **Selective estrogen receptor modulators (SERMs)** including, but not limited to: **raloxifene; tamoxifen and toremifene.**
3. Other **anti-estrogenic substances** including, but not limited to: **clomiphene; cyclofenil and fulvestrant.**
4. **Agents modifying myostatin function(s)** including, but not limited, to: **myostatin inhibitors.**

5. Metabolic modulators:

5.1 Activators of the AMP-activated protein kinase (AMPK), e.g. AICAR; and Peroxisome Proliferator Activated Receptor δ (PPAR δ) agonists, e.g. GW 1516;

5.2 Insulins;

5.3 Trimetazidine.

S5. DIURETICS AND MASKING AGENTS

The following diuretics and masking agents are prohibited, as are other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).

Including, but not limited to:

- Desmopressin; probenecid; plasma expanders, e.g. glycerol and intravenous administration of albumin, dextran, hydroxyethyl starch and mannitol.
- Acetazolamide; amiloride; bumetanide; canrenone; chlortalidone; etacrynic acid; furosemide; indapamide; metolazone; spironolactone; thiazides, e.g. bendroflumethiazide, chlorothiazide and hydrochlorothiazide; triamterene and vaptans, e.g. tolvaptan.

Except:

- Drospirenone; pamabrom; and topical dorzolamide and brinzolamide.
- Local administration of felypressin in dental anaesthesia.

The detection in an *Athlete's Sample* at all times or *In-Competition*, as applicable, of any quantity of the following substances subject to threshold limits: formoterol, salbutamol, cathine, ephedrine, methylephedrine and pseudoephedrine, in conjunction with a diuretic or masking agent, will be considered as an *Adverse Analytical Finding* unless the *Athlete* has an approved *TUE* for that substance in addition to the one granted for the diuretic or masking agent.

PROHIBITED METHODS

M1. MANIPULATION OF BLOOD AND BLOOD COMPONENTS

The following are prohibited:

1. The *Administration* or reintroduction of any quantity of autologous, allogenic (homologous) or heterologous blood, or red blood cell products of any origin into the circulatory system.
2. Artificially enhancing the uptake, transport or delivery of oxygen.
Including, but not limited to:
Perfluorochemicals; efaproxiral (RSR13) and modified haemoglobin products, e.g. haemoglobin-based blood substitutes and microencapsulated haemoglobin products, excluding supplemental oxygen.
3. Any form of intravascular manipulation of the blood or blood components by physical or chemical means.

M2. CHEMICAL AND PHYSICAL MANIPULATION

The following are prohibited:

1. *Tampering, or Attempting to Tamper, to alter the integrity and validity of Samples collected during Doping Control.*
Including, but not limited to:
Urine substitution and/or adulteration, e.g. proteases.
2. Intravenous infusions and/or injections of more than 50 mL per 6 hour period except for those legitimately received in the course of hospital admissions, surgical procedures or clinical investigations.

M3. GENE DOPING

The following, with the potential to enhance sport performance, are prohibited:

1. The transfer of polymers of nucleic acids or nucleic acid analogues;
2. The use of normal or genetically modified cells.

and other substances with a similar chemical structure or similar biological effect(s).

Except:

Imidazole derivatives for topical/ophthalmic use and those stimulants included in the 2015 Monitoring Program*.

- * Bupropion, caffeine, nicotine, phenylephrine, phenylpropanolamine, pipradrol, and synephrine: These substances are included in the 2015 Monitoring Program, and are not considered *Prohibited Substances*.
- ** Cathine: Prohibited when its concentration in urine is greater than 5 micrograms per milliliter.
- *** Ephedrine and methylephedrine: Prohibited when the concentration of either in urine is greater than 10 micrograms per milliliter.
- **** Epinephrine (adrenaline): Not prohibited in local administration, e.g. nasal, ophthalmologic, or co-administration with local anaesthetic agents.
- ***** Pseudoephedrine: Prohibited when its concentration in urine is greater than 150 micrograms per milliliter.

S7. NARCOTICS

Prohibited:

Buprenorphine; dextromoramide; diamorphine (heroin); fentanyl and its derivatives; hydromorphone; methadone; morphine; oxycodone; oxymorphone; pentazocine and pethidine.

S8. CANNABINOIDS

Prohibited:

- Natural, e.g. cannabis, hashish and marijuana, or synthetic Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC).
- Cannabimimetics, e.g. "Spice", JWH-018, JWH-073, HU-210.

S9. GLUCOCORTICOIDS

All **glucocorticoids** are prohibited when administered by oral, intravenous, intramuscular or rectal routes.

SUBSTANCES PROHIBITED IN PARTICULAR SPORTS

P1. ALCOHOL

Alcohol (**ethanol**) is prohibited *In-Competition* only, in the following sports. Detection will be conducted by analysis of breath and/or blood. The doping violation threshold is equivalent to a blood alcohol concentration of 0.10 g/L.

- Air Sports (FAI)
- Archery (WA)
- Automobile (FIA)
- Motorcycling (FIM)
- Powerboating (UIM)

P2. BETA-BLOCKERS

Beta-blockers are prohibited *In-Competition* only, in the following sports, and also prohibited *Out-of-Competition* where indicated.

- Archery (WA)*
- Automobile (FIA)
- Billiards (all disciplines) (WCBS)
- Darts (WDF)
- Golf (IGF)
- Shooting (ISSF, IPC)*
- Skiing/Snowboarding (FIS) in ski jumping, freestyle aerials/halfpipe and snowboard halfpipe/big air
- Underwater sports (CMAS) in constant-weight apnoea with or without fins, dynamic apnoea with and without fins, free immersion apnoea, Jump Blue apnoea, spearfishing, static apnoea, target shooting and variable weight apnoea.

*Also prohibited *Out-of-Competition*

Including, but not limited to:

Acebutolol; alprenolol; atenolol; betaxolol; bisoprolol; bunolol; carteolol; carvedilol; celiprolol; esmolol; labetalol; levobunolol; metipranolol; metoprolol; nadolol; oxprenolol; pindolol; propranolol; sotalol and timolol.