

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Efeitos Cardiovasculares dos Esteroides Anabolizantes

Vasco Peixão Arnaud

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de
Lisboa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Efeitos Cardiovasculares dos Esteroides Anabolizantes

Vasco Peixão Arnaud

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva,
Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

2024

Agradecimentos

Quero começar por agradecer ao Professor Henrique Silva por se mostrar sempre disponível desde o início da nossa colaboração e em particular pela excelência na orientação desta monografia.

Gostaria de agradecer também à minha mãe e aos meus avós pela ajuda que me deram ao longo deste longo percurso académico e pedir desculpa pelos momentos de ausência a ele relacionados.

Um obrigado também aos amigos que fiz ao longo do curso e também aos mais antigos pelo apoio constante e pelas experiências que tivemos juntos durante estes anos. Por fim, à Daniela pelo apoio em todos os momentos e por ter sido quem acompanhou todas as fases que marcaram os últimos anos.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

Os esteroides androgénicos anabolizantes são substâncias com uma estrutura química semelhante à testosterona, capazes de induzir alterações no músculo esquelético e nas características sexuais secundárias masculinas. A maioria dos esteroides androgénicos anabolizantes exerce os seus efeitos principais através da ligação ao recetor androgénico, podendo também estar associados a vários mecanismos de sinalização celular. Estima-se que a prevalência global do seu uso seja de 3,3%, não existindo dados epidemiológicos suficientes em Portugal. Atualmente, são comercializadas três substâncias desta classe farmacoterapêutica em Portugal para o tratamento de diversas patologias humanas, no entanto, é o abuso de esteroides androgénicos anabolizantes que se encontra mais documentado, geralmente em atletas, principalmente fisiculturistas e sem um padrão bem definido. As doenças cardiovasculares são predominantemente referidas como a consequência mais comum do seu abuso, nomeadamente a aterosclerose, a hipertrofia ventricular esquerda, a fibrose ou a hipertensão arterial, induzidas por mecanismos como alterações do perfil lipídico, stress oxidativo ou modificações do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* em animais demonstram que os esteroides androgénicos anabolizantes induzem vários mecanismos celulares, nomeadamente o aumento do stress oxidativo, a hipertrofia celular, modificações na expressão génica e apoptose celular, bem como alterações em diversas vias de sinalização celular. A compreensão dos mecanismos induzidos pelos esteroides androgénicos anabolizantes capazes de causar efeitos cardiovasculares é de grande importância para a saúde pública, podendo contribuir para a prevenção e tratamento destas doenças, que apresentam elevadas taxas de mortalidade e morbidade. Além disso, é fundamental destacar que a procura por atualização sobre os mecanismos de ação dos esteroides androgénicos anabolizantes e as suas reações adversas deve ser parte integrante da agenda do profissional de saúde. Estes profissionais tem a responsabilidade de contribuir para a consciencialização da população sobre os riscos associados ao uso indevido destas substâncias, promovendo assim uma abordagem preventiva e educativa.

Palavras-chave: esteroides androgénicos anabolizantes; recetor androgénico; efeitos cardiovasculares; cardiomiócitos; fisiculturismo.

Abstract

Anabolic androgenic steroids are substances with a chemical structure similar to testosterone, capable of inducing changes in skeletal muscle and male secondary sex characteristics. The majority of anabolic androgenic steroids exert their main effects by binding to the androgen receptor, and may also be associated with various cell signaling mechanisms. The global prevalence of their use is estimated at 3.3%, but there is not enough epidemiological data in Portugal. There are currently three substances of this pharmacotherapeutic class on the market in Portugal for the treatment of various human pathologies, however, it is the abuse of anabolic androgenic steroids that is most documented, generally in athletes, mainly bodybuilders, and with no clearly defined pattern. Cardiovascular diseases are predominantly reported as the most common consequence of their abuse, in particular atherosclerosis, left ventricular hypertrophy, fibrosis or hypertension, induced by mechanisms such as changes in the lipid profile, oxidative stress or modifications to the renin-angiotensin-aldosterone system. In vitro, ex vivo and in vivo animal studies show that anabolic androgenic steroids induce various cellular mechanisms, including increased oxidative stress, cell hypertrophy, changes in gene expression and cell apoptosis, as well as changes in various cell signaling pathways. An understanding of the mechanisms induced by anabolic androgenic steroids capable of causing cardiovascular effects is of great importance for public health and could contribute to the prevention and treatment of these diseases, which have high mortality and morbidity rates. In addition, it is essential to highlight that the search for updates on the mechanisms of action of anabolic androgenic steroids and their adverse reactions should be an important part of the health professional's agenda. These professionals have a significant responsibility to help raise awareness among the general population about the risks associated with the misuse of these substances, thereby promoting a preventive and educational approach.

Keywords: anabolic androgenic steroids; androgenic receptor; cardiovascular effects; cardiomyocytes; bodybuilding.

Índice

Índice de Figuras	8
Índice de Tabelas.....	8
Abreviaturas	9
1. Introdução e Objetivos	11
2. Materiais e Métodos	12
3. Esteroides Androgénicos Anabolizantes	13
3.1 Ligação ao Recetor Androgénico e outros Mecanismos	16
3.2 Relação Estrutura-Atividade	21
4. Farmacoepidemiologia	23
4.1 Dados epidemiológicos em Portugal.....	24
5. Uso terapêutico.....	24
6. Abuso e uso Ilícito.....	27
7. Determinantes da Função Cardiovascular.....	28
8. Efeitos Cardiovasculares	30
8.1 Aterosclerose	31
8.2 Hipertensão Arterial	32
8.3 Trombose.....	33
8.4 Vasospasmo.....	35
8.5 Hipertrofia Ventricular Esquerda	36
8.6 Fibrose	37
9. Estudos dos Efeitos Cardiovasculares.....	37
9.1 Estudos <i>in vitro</i>	38
9.2 Estudos <i>ex vivo</i>	39
9.3 Estudos <i>in vivo</i> em animais.....	40
9.4 Estudos <i>in vivo</i> em Humanos	43
10. Conclusão	46
Referências Bibliográficas	47

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gónadas que resulta na biossíntese de androgénios	14
Figura 2 - Representação esquemática da biossíntese de androgénios a partir do colesterol ..	15
Figura 3 - Domínios funcionais do Recetor Androgénico	17
Figura 4 - Mecanismo de ligação da Testosterona ao Recetor Androgénico	18
Figura 5 - Via genómica e não genómica pela qual os EAA exercem os seus efeitos.....	21
Figura 6 - Estrutura química da Testosterona e exemplos de modificações com implicação na relação estrutura-atividade	22
Figura 7 - Papel das lipoproteínas LDL e HDL na formação das células espumosas.....	32
Figura 8 - Influência dos EAA (A) em diferentes vias de sinalização celular que culminam na ativação e agregação plaquetária.....	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 - EAA comercializados em Portugal	25
Tabela 2 - Parâmetros Fisiológicos da Função Cardiovascular e os seus Determinantes.....	28

Abreviaturas

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

AdoP - Autoridade Antidopagem de Portugal

AMPC - Adenosina monofosfato cíclico

ApoA-I - Apolipoproteína A-I

AREs - Elementos de resposta androgénica

AT-1 - Recetor da angiotensina II do tipo 1

CAT - Catalase

DAG - Diacilglicerol

DBD - Domínio de ligação ao DNA

DHEA - Desidroepiandrosterona

DHEAS - Sulfato de desidroepiandrosterona

DHT - Di-hidrotestosterona

EAA - Esteroide androgénico anabolizante

ECA - Enzima conversora da angiotensina

FC - Frequência cardíaca

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofinas

GSH - Glutathione

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

IFBB - Federação Internacional de Fisiculturismo e *Fitness*

IP3 - Inositol 1,4,5-trifosfato

LBD - Domínio de ligação ao ligando

LCAT - Lecitina-colesterol aciltransferase

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LH - Hormona luteinizante

MAPK - Proteína cinase ativada por mitógenos

MDA - Malondialdeído

NLS - Sinais de localização nuclear

NTD - Domínio N-Terminal

PAI-1 - Inibidor do ativador de plasminogénio

PAM - Pressão arterial média

PC - Proteínas carboniladas

PGI2 - Prostaglandina inibidora da agregação plaquetária

PKA - Proteína cinase A

PKC - Proteína cinase C

RA - Recetor Androgénico

ROS - Espécies reativas de oxigénio

RVP - Resistência Vascular Periférica

SHBG - Globulina ligada às hormonas sexuais

SOD - Superóxido dismutase

SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TGF- β - Fator de crescimento transformador beta

t-PA - Ativador de plasminogénio tecidual

VE - Volume de ejeção

WADA - Agência Mundial Antidoping

1. Introdução e Objetivos

Os esteroides androgénicos anabolizantes foram as primeiras substâncias identificadas como agentes dopantes com efeitos ergogénicos (1), ou seja, que melhoram o desempenho (2), e o seu uso constitui hoje, um problema de saúde pública (3). A popularidade dos esteroides androgénicos anabolizantes deve-se principalmente aos efeitos anabólicos que induzem, nomeadamente o aumento da massa muscular (1,4). As suas reações adversas estão bem documentadas (1) e conhece-se, que podem exercer efeitos em diversos tecidos e sistemas do corpo humano, com especial particularidade a nível cardiovascular (5,6).

O abuso de esteroides androgénicos anabolizantes é cada vez mais frequente entre atletas sejam eles amadores ou de alta competição, (6) são usados por fisiculturistas em dosagens altas (1), pelo que, frequentemente são documentadas complicações cardiovasculares neste grupo (1,4,7).

Em Portugal, os esteroides androgénicos anabolizantes são considerados substâncias dopantes de acordo com a Lei n.º 81/2021 de 30 de novembro, que estabelece o regime jurídico aplicável à luta contra a dopagem no desporto (8,9). A atualização da lista de substâncias e métodos proibidos é realizada através de portarias, em conformidade com as diretrizes da Agência Mundial Antidopagem (WADA), sendo a mais recente a Portaria n.º 306/2022, de 23 de dezembro, que aprova a lista em vigor a partir de 1 de janeiro de 2023 (10).

Algumas das primeiras análises anti-dopagem foram realizadas na Faculdade de Farmácia de Lisboa pelo Professor Doutor Borralho Graça. Hoje é a Autoridade Antidopagem de Portugal (ADoP), a organização nacional responsável e com funções no controlo e luta contra a dopagem no desporto (11). Em 2022 a Federação Internacional de Fisiculturismo e *Fitness* (IFBB), federação com mais representação no fisiculturismo (12), foi declarada pela WADA como não conforme com o Código Mundial Antidopagem, significando que, pode haver lacunas significativas no controlo da administração e fiscalização de substâncias proibidas, como os esteroides androgénicos anabolizantes (13).

Tendo em conta que, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, estimando-se que 20,5 milhões de pessoas morreram, em 2021, devido a complicações cardiovasculares, principalmente acidentes vasculares cerebrais e enfartes agudos do miocárdio (14). Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão abrangente dos efeitos cardiovasculares que os esteroides androgénicos anabolizantes podem induzir, com especial foco no desporto, nomeadamente no fisiculturismo.

2. Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica para a realização da monografia recorreu a pesquisas através de motores de busca como o *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *Elsevier* e *NCBI*, tendo sido utilizadas diversas combinações dos seguintes termos: “anabolic steroids”, “cardiovascular effects”, “androgenic receptor” e “cardiomyocytes”. Foram consultados também alguns livros de referência como o *Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology* e *Anabolics by William Llewellyn*. Tendo sido consultados também, *websites* como o da Sociedade Portuguesa de Hipertensão, da Agência Mundial Antidoping (WADA) e da Autoridade Antidopagem de Portugal (ADoP). O critério para a seleção das publicações referenciadas foi a data de publicação, tendo sido dada preferência a artigos mais recentes (2000-2023). Foram selecionados artigos de investigação e revisão.

3. Esteroides Androgénicos Anabolizantes

As hormonas esteroides são substâncias lipofílicas derivadas do colesterol e são classificadas com base nas ações farmacológicas e nos tipos de recetores onde atuam, sendo estes os recetores de androgénios, estrogénios, mineralcorticóides e glucocorticóides (15).

A biossíntese dos androgénios é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. A hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) estimula a hipófise anterior a secretar hormonas importantes neste processo como a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante. A LH é libertada na circulação sanguínea e transportada até às gónadas e a ligação aos seus recetores nas células de Leydig, nos testículos, estimula a produção e secreção de testosterona (androgénio) e a sua ligação aos seus recetores nas células da teca, nos ovários, estimula a produção de androstenediona (Figura 1) (16).

Nos homens, cerca de 90 a 95% da testosterona chega às células-alvo pela circulação sanguínea e exerce o seu efeito através do recetor androgénico (RA), entre 5 a 10% é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela atividade da 5α -redutase e apenas 0,1% é convertida em estrogénios pela atividade da aromatase nos tecidos periféricos (16). Nas mulheres a produção de testosterona é significativamente menor (17,18) uma vez que, nas células da teca a produção de androstenediona origina uma conversão maioritária em estradiol pela aromatase nas células da granulosa, e apenas uma pequena quantidade é convertida em testosterona e DHT nos tecidos periféricos (16,18). Todas as hormonas esteroides mencionadas exercem *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (Figura 1) (16).

O córtex suprarrenal, no adulto, produz androgénios, principalmente na zona reticular, nomeadamente sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS), androstenediona e 11β -hidroxiandrostenediona. No entanto, ao contrário da produção de androgénios no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, o mecanismo que regula a sua produção nas glândulas suprarrenais ainda não é totalmente conhecido, embora se reconheça que a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) tem um papel fundamental no mesmo (16).

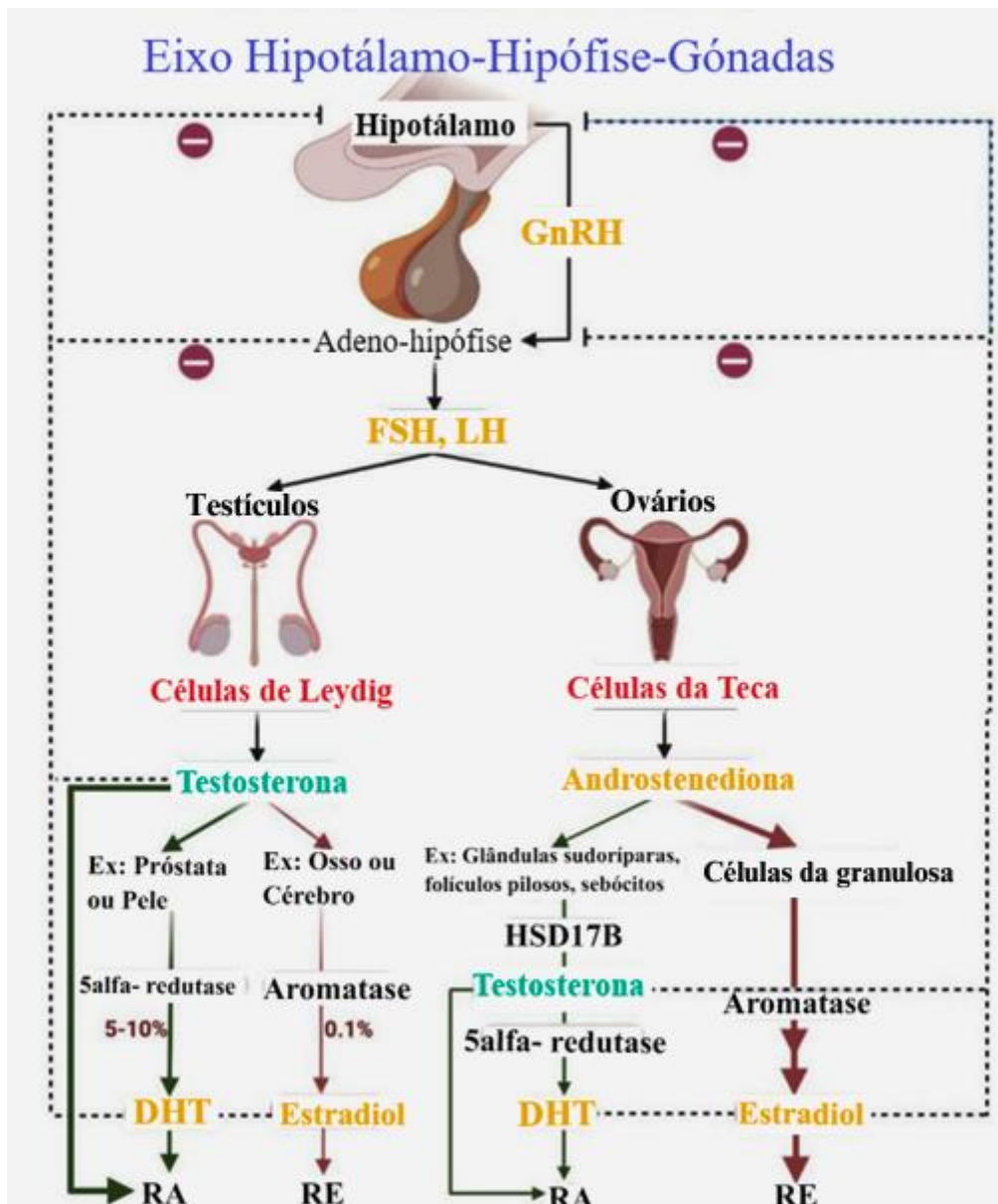


Figura 1 – Representação esquemática do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gónadas que resulta na biossíntese de androgénios. Hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), 17β-hidroxiesteróide desidrogenase (HSD17B), di-hidrotestosterona (DHT), recetor androgénico (RA), recetor estrogénico (RE). Adaptado de (16)

A pregnenolona, derivada do colesterol após a clivagem pela enzima CYP450, é o precursor da biossíntese de androgénios, estrogénios e corticosteroides. (15) A via que origina androgénios inicia-se com a conversão da pregnenolona em 17α-hidroxipregnenolona ou em 17α-hidroxiprogesteroa pela enzima CYP17A1. A 17α-hidroxipregnenolona é convertida em desidroepiandrosterona (DHEA) pela mesma enzima. A DHEA é convertida em androstenediona pela enzima 3β-hidroxiesteróide desidrogenase enquanto a 17α-

hidroxiprogesterona é diretamente convertida em androstenediona. Finalmente, a androstenediona pode ser convertida em testosterona pela enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase (19,20) (Figura 2).

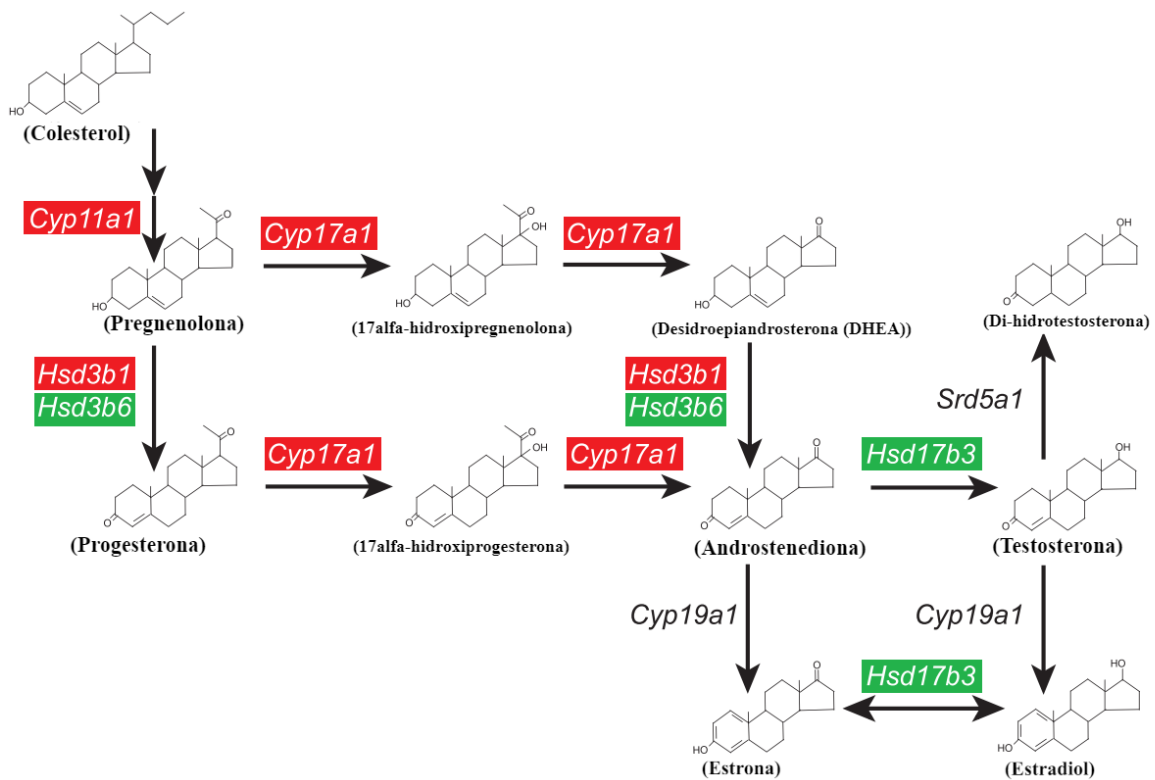


Figura 2 - Representação esquemática da biossíntese de androgénios a partir do colesterol. Colesterol desmolase (CYP11A1), 17 α -hidroxilase (CYP17A1), 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (HSD3B1), 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 6 (HSD3B6), 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 3 (HSD17B3), aromatase (CYP19A1), 5 α -redutase tipo 1 (SRD5A1). Adaptado de (20)

Os esteroides androgénicos anabolizantes (EAA) são uma classe de hormonas naturais e sintéticas assim nomeadas de acordo com a sua estrutura química (o núcleo esteroide) e os seus efeitos biológicos (anabólicos e androgénicos) que induzem. O termo “anabolizante” refere-se à alteração das propriedades do músculo esquelético, principalmente o aumento da massa muscular, e “androgénico” à indução e manutenção dos caracteres sexuais secundários

masculinos (4). Os EAA sintéticos são compostos com uma estrutura química semelhante à testosterona apresentando igualmente propriedades androgénicas e anabólicas (7).

Numa perspetiva global os EAA mais utilizados em contexto terapêutico ou de abuso são: os derivados da testosterona (enantato, cipionato ou propionato de testosterona), a trembolona, metandienona/metandrostebolona (nome comercial: Dianabol), estanozolol (nome comercial: Winstrol), nandrolona (nome comercial: Deca Durabolin) e oxandrolona (nome comercial: Anavar) (21–23).

Existem três classes principais de EAA, baseadas na via de administração: oral, injetável à base de óleo, injetável à base de água (7). Para além das classes referidas anteriormente, os EAA possuem a capacidade de se difundirem através da pele e mucosas, possibilitando o uso de diversas formas de administração, como sistemas transdérmicos, geles e cremes, sprays nasais e comprimidos orodispersíveis (7,24).

3.1 Ligação ao Recetor Androgénico e outros Mecanismos

O RA faz parte da superfamília dos recetores nucleares onde estão incluídos os recetores esteroides para hormonas como: androgénios, estrogénios, progesterona, glucocorticoides e mineralcorticoides (25). É expresso em diversos tecidos e células do corpo humano, no tecido nervoso é expresso no prosencéfalo, mesencéfalo, medula espinhal, hipotálamo, e núcleo basolateral da amígdala; no tecido ósseo é expresso nos osteoblastos e osteoclastos (26); no sistema urogenital masculino é expresso nas células de Sertoli, próstata e vesículas seminais (27); no sistema cardiovascular é expresso nas células endoteliais, células do músculo liso, fibras do miocárdio, macrófagos e plaquetas; noutras células e tecidos é expresso nos fibroblastos, fibras musculares do músculo esquelético e células satélite, mastócitos, e células precursoras CD34+ (28–30).

O RA apresenta uma estrutura modular composta por diferentes regiões funcionais, o domínio N-Terminal (NTD) responsável pela transativação, o domínio de ligação ao DNA (DBD) que permite a ligação específica a elementos de resposta androgénica (AREs), o domínio/região Hinge que facilita a translocação nuclear do RA e o domínio de ligação ao ligando (LBD), que vai permitir a ligação ao androgénio e a ativação do RA (Figura 3) (28,31,32).

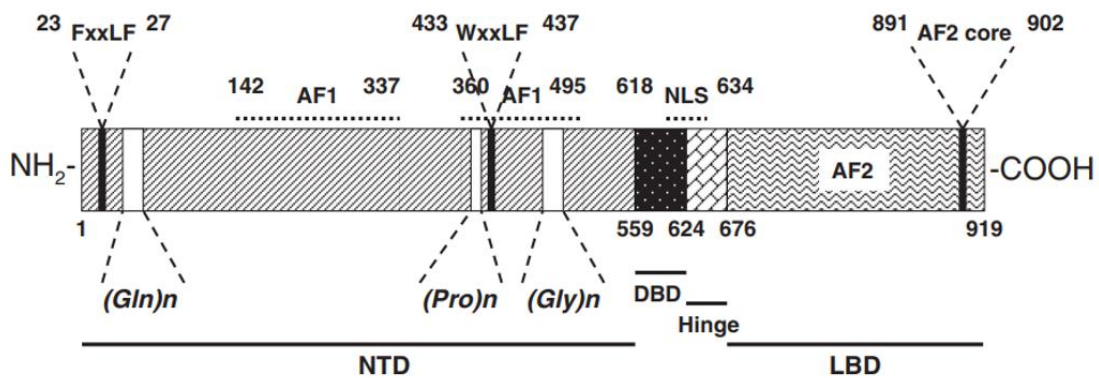


Figura 3 - Domínios funcionais do Recetor Androgénico. Domínio N-Terminal (NTD), domínio de ligação ao DNA (DBD), domínio de ligação ao ligando (LBD). Adaptado de (31)

O RA apresenta dois ligandos naturais, sendo eles a testosterona e a DHT (33), sendo este último mais potente (1). A testosterona atravessa a membrana celular por difusão passiva e, no interior da célula, pode ligar-se diretamente ao RA e exercer o seu efeito ao nível da expressão génica ou ser convertida em DHT pelas enzimas da família da 5α -redutase. Pode também sofrer aromatização em estradiol pela enzima aromatase. A DHT pode ser subsequentemente inativada em 3α -androstanediol pela 3α -hidroxiesteróide-desidrogenase (Figura 4) (4). As vias metabólicas que originam a DHT e o estradiol são de certa forma indesejáveis visto que levam a uma diminuição do rácio de atividade anabólica/androgénica ou a efeitos de feminização (34).

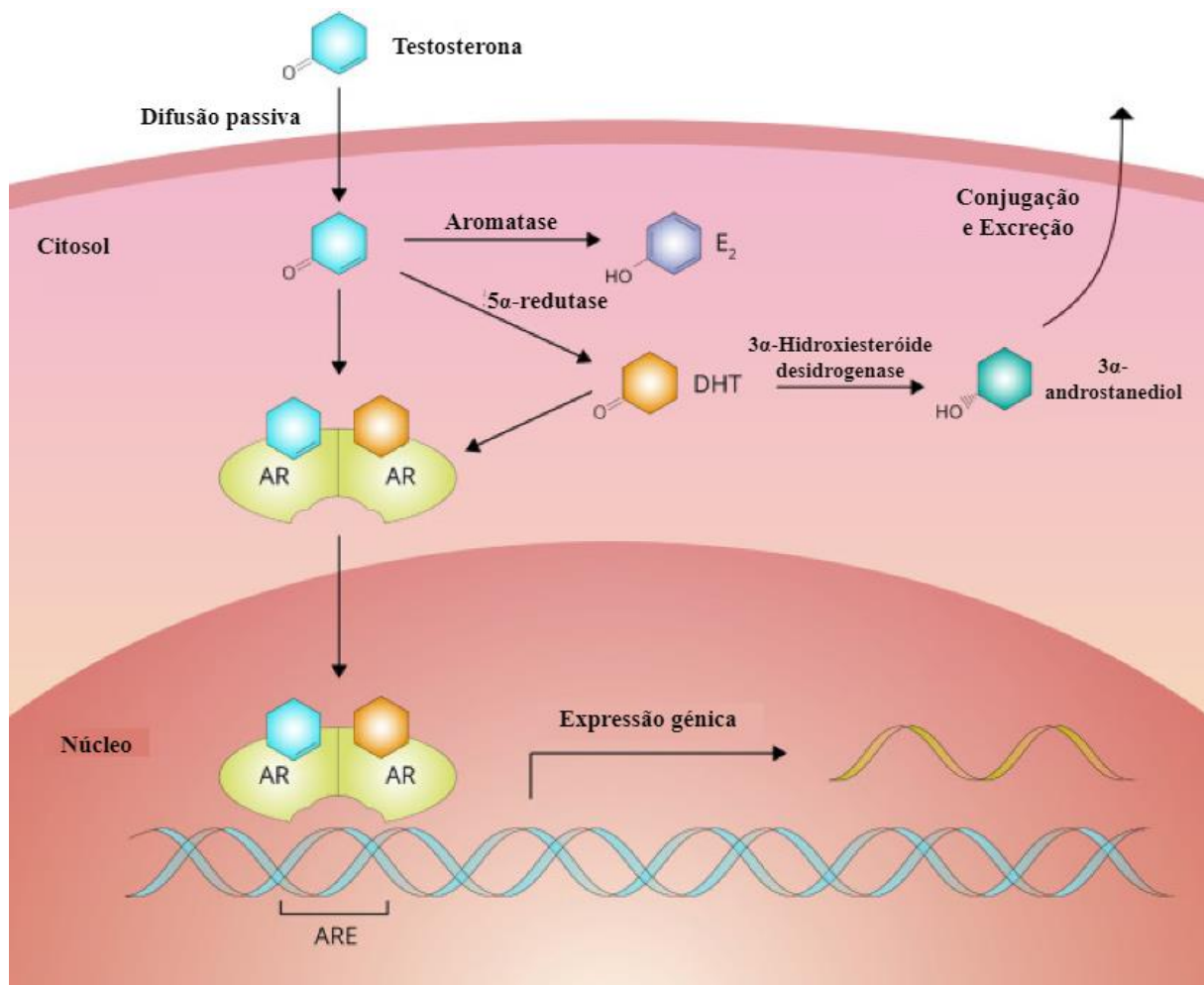


Figura 4 - Mecanismo de ligação da Testosterona ao Recetor Androgénico. A ligação da testosterona ao RA dá-se através do grupo ceto do anel A presente na estrutura molecular da mesma. Di-hidrotestosterona (DHT), elemento de resposta androgénica (ARE). Adaptado de (4)

A maioria dos EAA exerce os seus efeitos principais através da ligação ao RA (23), é por isso importante entender como estabelecem a sua ligação.

Inicialmente dá-se a ligação dos EAA ao LBD do RA após a sua entrada no citoplasma da célula, por difusão (31,35). De seguida, a ligação criada entre EAA-RA leva a uma mudança conformacional no RA que resulta na dissociação das proteínas chaperonas e permite a sua ativação (pensa-se que o RA quando ligado a proteínas chaperonas se encontra inativo, não estando associado a qualquer tipo de cofatores de transcrição, impedindo a transcrição de genes alvo (36), assim é possível que o RA ativado forme homodímeros essenciais à transcrição. Uma vez efetuada a dimerização e a exposição a sinais de localização nuclear (NLS), que facilitam a translocação do complexo para o núcleo da célula, no domínio Hinge, dá-se a translocação do

complexo formado para o núcleo celular (31,32,35,37). No núcleo, o complexo liga-se a sequências de DNA denominadas AREs. O DBD do RA através de dedos-de-zinco interage com os AREs no DNA garantindo especificidade de ligação. Esta ligação aos AREs permite a transcrição de genes específicos (31,35,37). O NTD e o LBD têm também um papel fundamental, visto que interagem com co-reguladores que permitem modular a atividade transcricional do RA (31,35).

Os EAA podem exercer os seus efeitos através da ligação ao RA permitindo modular a sua expressão ou alterar a sua estrutura conformacional (17). No entanto, outro mecanismo importante é descrito na literatura, e diz respeito à atividade anti-catabólica dos EAA que contribui para a sua eficácia no aumento da massa muscular, para além do efeito anabólico direto. Este mecanismo envolve a capacidade dos EAA de atuar como antagonistas dos recetores dos glucocorticóides. Podendo competir com os glucocorticóides pelos mesmos recetores, diminuindo a ligação dos mesmos e, conseqüentemente, os seus efeitos catabólicos ou também, inibir a expressão génica dos recetores dos glucocorticóides (interferindo na transcrição ou até, através de mecanismos epigenéticos (38)) (17,39).

Os mecanismos através dos quais os EAA exercem os seus efeitos podem ser divididos em genómicos, com uma duração de trinta a sessenta minutos e não genómicos, com duração de poucos segundos até alguns minutos (17). Os mecanismos genómicos envolvem a regulação direta da expressão génica no núcleo da célula, que resultam na transcrição e síntese proteica, através do processo descrito anteriormente. Já o mecanismo não genómico leva à modulação de várias vias de sinalização que podem influenciar fatores de transcrição (40,41). Essas interações incluem segundos mensageiros nas cascatas de sinalização, como o aumento da concentração de cálcio intracelular e a ativação da proteína cinase A (PKA), da proteína cinase C (PKC) e da via da proteína cinase ativada por mitogénios (MAPK), o aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) através da ligação do EAA à globulina ligada às hormonas sexuais (SHBG). Ambos podem culminar na ativação de genes, pela via genómica através do mecanismo descrito anteriormente e pela via não genómica, indiretamente ativando a atividade transcricional do RA e de outros fatores de transcrição, nomeadamente o fator nuclear kappa B, *SMAD Family Member 3* e a proteína ativadora-1 (Figura 5) (41).

Alguns dados mostram que genes como IGF-1, MYOG e MYOD1 são aqueles que apresentam expressão significativamente aumentada em resposta ao uso de EAA (42). O IGF-1 ativa a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR, que é essencial para a síntese de proteínas musculares, estimula a miogénese contribuindo para a proliferação de mioblastos e a sua diferenciação em

fibras musculares, possui também a capacidade de inibir a apoptose e promover a angiogénese, ou seja, o crescimento de novos vasos sanguíneos (43–45). MYOG codifica a proteína miogenina que promove a miogénese e ativa a expressão de vários genes (46) como, MYH1, MYH2, MYH3, MYH4, ACTA1, MYL1 e MYL2, TNNT1, TNNT2 e TNNT3, DES, TTN e DMD que codificam proteínas estruturais específicas do músculo incluindo, miosinas, actina alfa do músculo esquelético, troponinas, desmina, titina e distrofina (47). Já o gene MYOD1 codifica a proteína MyoD que é essencial para a diferenciação dos mioblastos (46).

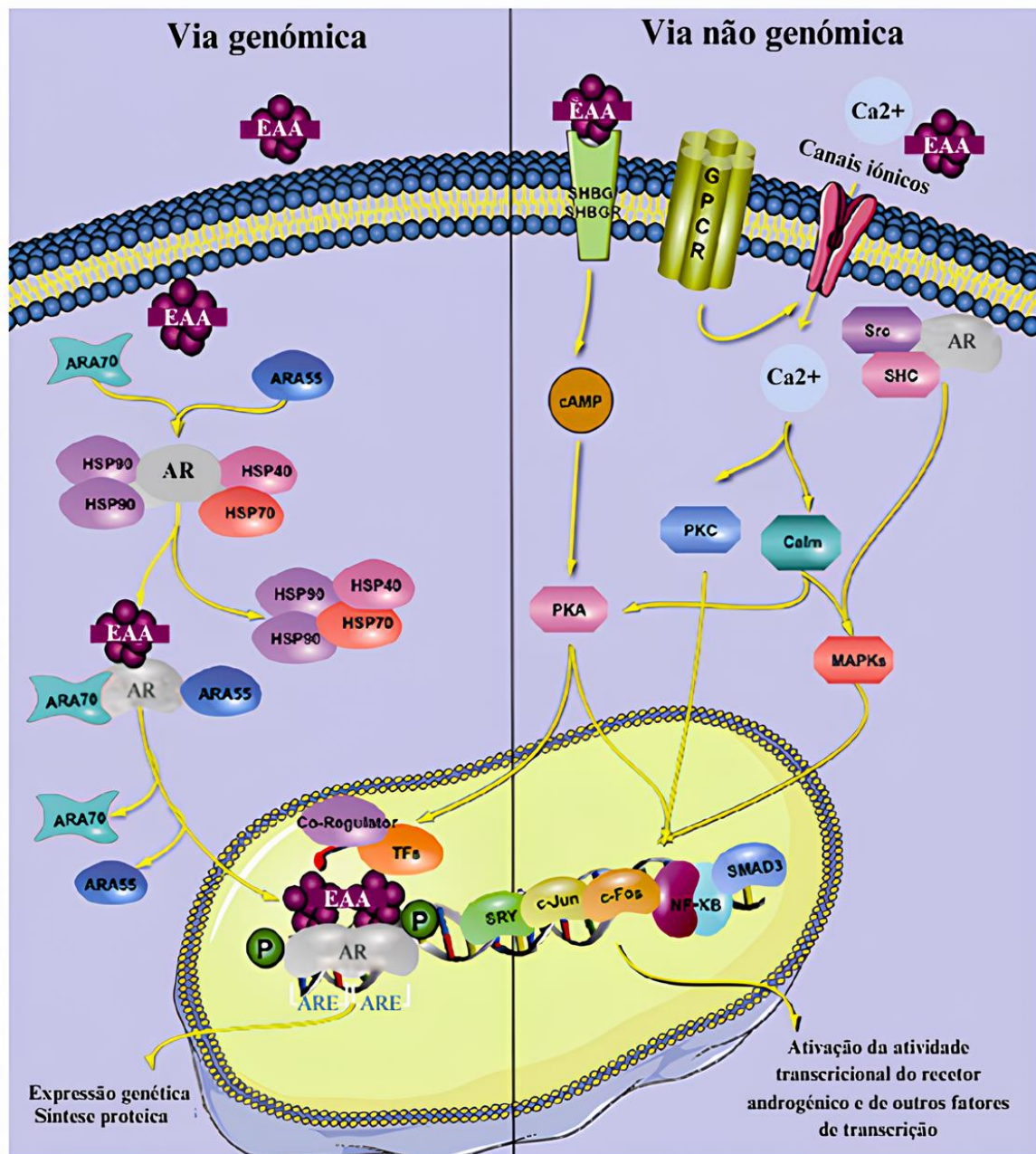


Figura 5 - Via genómica e não genómica pela qual os EAA exercem os seus efeitos. Esteroide androgénico anabolizante (EAA), globulina ligada às hormonas sexuais (SHBG), cálcio intracelular (Ca^{2+}), recetor androgénico (AR), proteína cinase C (PKC), adenosina monofosfato cíclico (cAMP), proteína cinase ativada por mitógenos (MAPKs), proteínas chaperonas (HSP90, HSP70 e HSP40), coativadores do recetor androgénico (ARA70 e ARA55), elemento de resposta androgénica (ARE), recetor acoplado à proteína G (GPCR), proteína tirosina-cinase (Src), *Src Homology 2 Domain Containing* (SHC), calmodulina (Calm), fatores de transcrição (TFs), gene *Sex-determining Region Y* (SRY), *jun proto-oncogene*, subunidade do fator de transcrição proteína ativadora-1 (c-Jun), *FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog* (c-Fos), fator nuclear kappa B (NF-KB), *SMAD Family Member 3* (SMAD3). Adaptado de (41)

3.2 Relação Estrutura-Atividade

Como já foi referido anteriormente, os EAA sintéticos são derivados de modificações da testosterona. Desta forma, é importante conhecer qual é a estrutura que dá origem a estas alterações bem como, reconhecer que as mesmas podem ser fundamentais para definir a função dos diversos EAA existentes.

Relativamente à estrutura química, a testosterona é composta por três anéis de ciclo-hexano (A, B e C) e um anel de ciclopentano (D). Possui um grupo hidroxilo (OH) na posição 17 e também uma ligação dupla entre o carbono 4 e 5, características estruturais fundamentais para o desempenho da sua função (4,17).

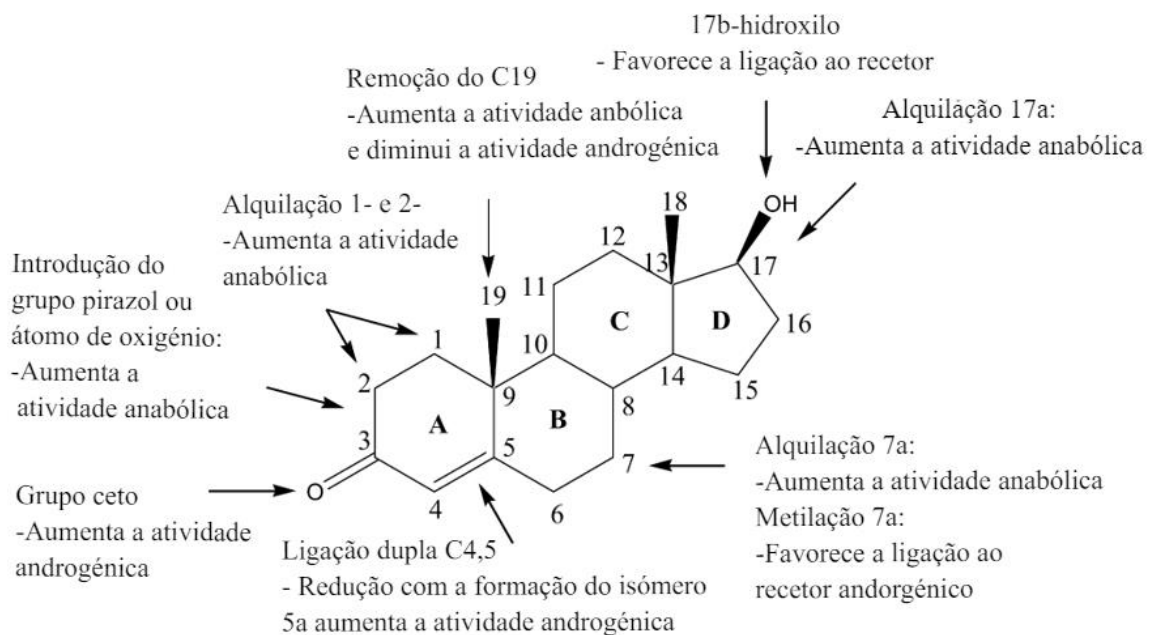
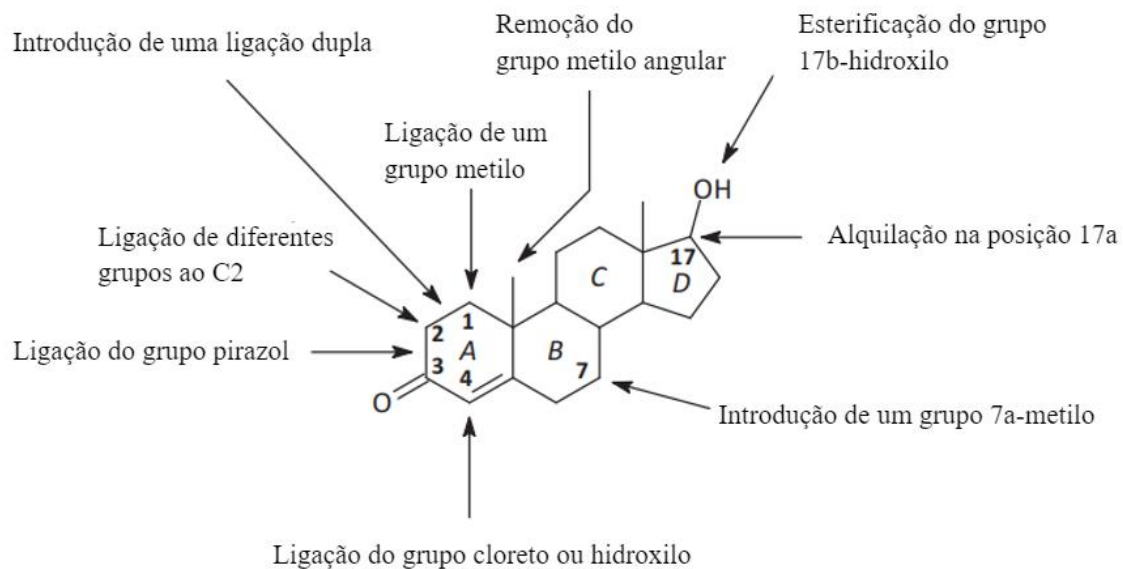


Figura 6 - Estrutura química da Testosterona e exemplos de modificações com implicação na relação estrutura-atividade. Adaptado de (1,7,32)

A presença de um grupo ceto ou, em alguns casos (EAA sintético que sofreu modificação), um grupo hidroxilo na posição 3 é importante para a interação com o RA tal como, a existência de um grupo hidroxilo na posição 17b também é crucial para a ligação ao RA. As características

referidas anteriormente, tem a sua importância justificada com a possibilidade de formarem ligações por pontes de hidrogénio entre o EAA e o RA, estabilizando esta interação (35,48).

A ligação dupla entre os carbonos 4 e 5 no anel A contribui para a configuração plana da molécula do EAA facilitando a ligação ao RA (49).

A modificação da testosterona durante a síntese de EAA envolve métodos distintos: esterificação do grupo 17b-hidroxilo, alquilação na posição 17a, modificação do núcleo esteroide ou adição de grupos funcionais (7). A esterificação do grupo 17b-hidroxilo aumenta as propriedades lipofílicas e androgénicas, permitindo uma melhoria da biodisponibilidade intramuscular. São exemplos deste tipo de modificação: o enantato, cipionato e propionato de testosterona (4,7,17). A alquilação na posição 17a, de uma forma geral, prolonga a degradação hepática e aumenta a biodisponibilidade oral. São exemplos deste tipo de modificação: A metandienona/ metandrostebolona e a oxandrolona. A modificação do núcleo esteroide pode aumentar a afinidade ao RA ou reduzir a conversão em metabolitos com atividade androgénica mais potente (4,7,17).

No que diz respeito à adição de grupos funcionais, na sua maioria, permitem o aumento da atividade anabólica e uma redução da atividade androgénica. Um exemplo deste tipo de modificação é o estanozolol (4,7,17). A adição de átomos de flúor ou cloro pode aumentar a afinidade de ligação ao RA e a resistência à aromatização (48,50).

4. Farmacoepidemiologia

Em 2014 foi realizado um estudo com o objetivo de obter dados relativos à prevalência do uso de EAA numa perspetiva mundial. Foi utilizado como metodologia a meta-análise e meta-regressão, recorrendo a 187 estudos que forneceram 271 taxas de prevalência. Esses estudos foram selecionados através de bases de pesquisa como o PsycINFO, PubMed, ISI Web of Science, e Google Scholar, publicados entre 1970 e 2013. Os estudos foram organizados por ano de publicação, região, tipo de amostra, faixa etária, tamanho da amostra, método de avaliação e método de amostragem. Relativamente aos resultados principais: A taxa de prevalência ao longo da vida do uso de EAA mundial foi estimada em 3,3%. A prevalência entre homens foi significativamente maior, 6,4%, comparado a 1,6% entre mulheres. Já a prevalência regional no que diz respeito ao continente europeu foi de 3,8%. Relativamente ao tipo de amostras: 18,4% eram desportistas recreativos, 13,4% atletas, 12,4% prisioneiros e

detidos, 8% consumidores de drogas, 2,3% estudantes do ensino secundário e apenas 1% não atletas (51).

4.1 Dados epidemiológicos em Portugal

Atualmente existem poucos dados sobre a prevalência do uso de EAA em Portugal. Dados da ADoP indicam que 10-13% dos testes positivos em 2011 e 2012 estavam relacionados ao uso de EAA (6).

Um estudo que avaliou a prevalência do uso de EAA numa amostra que incluía Portugal (Lisboa e Coimbra), Espanha e Itália teve como população-alvo estudantes de faculdades de educação física. A metodologia utilizada baseou-se no uso de um questionário dividido em duas partes, uma primeira com dados demográficos e a segunda com perguntas relacionadas com o uso de EAA e outras substâncias. Foram questionados 144 estudantes, obtendo-se 115 respostas válidas que foram posteriormente avaliadas (52). Os resultados mostraram que 3,4% dos estudantes, todos do sexo masculino, relataram ter usado EAA no passado; 5,2% dos estudantes, também todos do sexo masculino, indicaram a intenção de utilizar EAA no futuro. Dos 5,2% referidos anteriormente, 61,5% justificaram que o objetivo seria melhorar o desempenho desportivo, 30,8% para melhorar o aspeto físico e 23,1% com a justificação de que o uso de EAA permitiria sentirem-se melhor (52).

Outro estudo realizado em ginásios no Grande Porto revelou que 63,6% dos praticantes de musculação que responderam ao inquérito já tinham utilizado EAA (6,53,54).

Por fim, um estudo desenvolvido pela *European Health & Fitness Association* obteve como resultado que 4,2% dos frequentadores dos ginásios portugueses utilizou substâncias como EAA ou, as comumente designadas “drogas sociais” (ex. anfetaminas, cocaína e ecstasy) (55).

5. Uso terapêutico

Em Portugal são atualmente comercializadas apenas três substâncias pertencentes à classificação farmacoterapêutica de EAA - a nandrolona que se apresenta sob a forma farmacêutica de solução injetável e com uma dosagem de 50 mg/ml, com o nome comercial Deca-Durabolin; a testosterona, na forma dos seus derivados com nomes comerciais e dosagens

diferentes e sob as formas farmacêuticas de gel e solução injetável; a mesterolona com nome comercial Proviron na forma farmacêutica comprimido e na dosagem de 25 mg (Tabela 1).

Tabela 1 - EAA comercializados em Portugal. Adaptado de (56–62)

DCI/Nome comercial	Dosagem/Forma farmacêutica	Indicações Terapêuticas
Mesterolona/Proviron	25 mg Comprimido	<ul style="list-style-type: none"> - Perturbações por deficiência de androgénio - Hipogonadismo - Insuficiência androgénica pré-puberal - Infertilidade (causada por oligospermia ou insuficiência das células de Leydig)
Nandrolona/Deca-Durabolin	50 mg/ml Solução injetável	<ul style="list-style-type: none"> - Segunda linha da osteoporose - Adjuvante de terapêuticas específicas e medidas dietéticas em situações patológicas graves caracterizadas por um balanço negativo de azoto (Exemplos: caquexia associada ao vírus da imunodeficiência humana, doença pulmonar obstrutiva crónica e quimioterapia)
Testosterona/Nebido, Sustenon e Testoviron Depot	1000 mg/4ml; 250 mg/1ml;	<ul style="list-style-type: none"> - Terapêutica de substituição de testosterona em casos de hipogonadismo masculino, quando a

DCI/Nome comercial	Dosagem/Forma farmacêutica	Indicações Terapêuticas
Cont.	250 mg/1ml, respetivamente. Solução injetável	deficiência em testosterona tiver sido confirmada clinicamente e por análises bioquímicas - Nos transexuais mulher-homem, masculinização. (Apenas para a designação comercial Sustenon)
Testosterona/Testavan e Testogel	20 mg/g; 50 mg/5g, respetivamente Gel	- Terapêutica de substituição da testosterona no hipogonadismo masculino adulto, após a deficiência de testosterona ter sido confirmada por sinais clínicos e exames laboratoriais.

Para além das substâncias e indicações terapêuticas aprovadas e referidas anteriormente, os EAA demonstraram eficácia no tratamento da perda muscular associada ao vírus da imunodeficiência humana, aumentando a massa corporal magra e aumentando a força muscular; em condições como a doença pulmonar obstrutiva crónica, queimaduras graves e hepatite alcoólica demonstraram auxiliar na recuperação e ganho de massa corporal magra (63–65); para tratar anemia aplástica adquirida e anemia de Fanconi, demonstraram contribuir para a produção de células sanguíneas (64). Nos casos específicos do estanozolol e da oximetolona, estes demonstraram ser eficazes na prevenção de crises de angioedema hereditário, como a oxandrolona, para promover o crescimento em crianças com atrasos no crescimento e com síndrome de Turner (64,65), para o aumento de massa magra em doentes oncológicos (66,67), em doentes com hepatite alcoólica mostrou melhorar a função hepática (63,65).

Em doentes com insuficiência renal, os EAA mostraram benefícios em aumentar a massa corporal magra e estimular a eritropoiese, resultando na melhoria dos níveis de hemoglobina (63), no entanto são necessários estudos para avaliar os efeitos renais associados ao uso de EAA

uma vez que os dados existentes sobre a sua utilização terapêutica em doenças renais são inconsistentes (68).

Relativamente ao hipogonadismo primário, é uma condição caracterizada pela insuficiente produção de hormonas sexuais que resulta em baixos níveis de testosterona. A testosterona e seus derivados, são usados para tratar a deficiência de produção de hormonas sexuais, no caso específico do hipogonadismo primário.

Os EAA podem também contribuir para melhorar a libido, a função erétil e a qualidade do esperma, sendo também importante para a saúde óssea uma vez que pode ajudar a prevenir a osteoporose, por mecanismos que aumentam a densidade óssea. Em adolescentes e jovens adultos, os EAA podem promover o desenvolvimento de características sexuais secundárias (69,70).

6. Abuso e uso Ilícito

Além do uso terapêutico, os EAA são abusados de forma muito comum e em dosagens elevadas (4), geralmente por atletas durante o treino e fora das competições para que não sejam detetados (1). Não existe um padrão de abuso dos EAA entre os atletas, são bastante variáveis e os intervalos de dosagem não são geralmente regulares, os padrões utilizados incluem metodologias como: *stacking*, *tapering*, *plateauing*, *cycling* e *pyramiding* (1,7).

Stacking também conhecido como "*blending*" ou "*shotgunning*", consiste no uso de vários EAA simultaneamente. *Tapering* é a redução gradual da dose de EAA. *Plateauing* define-se pelo uso de vários EAA em padrões sobrepostos com o propósito de evitar o desenvolvimento de tolerância. O *cycling* envolve alternar entre períodos de uso e não uso de EAA. *Pyramiding* envolve tanto o aumento gradual quanto a diminuição gradual das dosagens de EAA utilizadas (1,7).

Uma dosagem de abuso EAA é considerada quando as quantidades utilizadas excedem significativamente as dosagens terapêuticas recomendadas (71). Em Portugal, a dispensa desta classe farmacoterapêutica em farmácias é regulada pela Lei n.º 17/2000, de 8 de agosto e pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (72,73), exigindo-se prescrição médica válida para a sua aquisição. A moldura penal para o tráfico e abuso de EAA enquadra-se no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e na Lei n.º 30/2000, de 29 de novembro (74,75).

Em alguns países europeus, as farmácias vendem EAA sem a devida apresentação de prescrição médica, contribuindo para o mercado ilícito. Além disso, a internet tornou-se uma plataforma de fácil acesso para quem quer adquirir EAA (76). Nos EUA por exemplo, as fontes de EAA ilícitas incluem países de origem como o México, Rússia, Polónia, Hungria, Espanha, Itália, Grécia, Canadá e Países Baixos, ou alguns laboratórios clandestinos no próprio país (7).

7. Determinantes da Função Cardiovascular

Para melhor entender os efeitos dos EAA na função cardiovascular é essencial a compreensão dos principais determinantes do funcionamento deste sistema. A tabela 2 resume os parâmetros cardiovasculares mais relevantes e a relação entre os seus determinantes principais.

Tabela 2 – Parâmetros Fisiológicos da Função Cardiovascular e os seus Determinantes.
Adaptado de (77)

Parâmetro Fisiológico	Determinantes	Descrição
Débito Cardíaco ($DC=FC \times VE$)	Frequência Cardíaca (FC)	Efeito Cronotrópico Positivo: A estimulação simpática aumenta a frequência cardíaca
		Efeito Cronotrópico Negativo: A estimulação parassimpática diminui a frequência cardíaca
	Volume de Ejeção (VE)	Depende da pré-carga (volume sanguíneo ventricular quando a diástole é finalizada) Uma diminuição da pré-carga significa que há uma redução do VE
Depende da pós-carga (resistência à ejeção ventricular)		

Parâmetro Fisiológico	Determinantes	Descrição
Cont.	Cont.	Um aumento da pós-carga significa maior resistência à ejeção ventricular logo, uma diminuição do VE
		<p>Depende da contratilidade do miocárdio (força de contração do músculo cardíaco)</p> <p>A diminuição da contratilidade do miocárdio resulta num VE reduzido.</p> <p>Efeito Inotrópico Positivo: A estimulação simpática aumenta a contratilidade do miocárdio</p> <p>Efeito Inotrópico Negativo: A estimulação parassimpática diminui a contratilidade do miocárdio</p>
Resistência Vascular Periférica (RVP)	Diâmetro dos vasos sanguíneos	<p>Vasoconstrição: A redução do diâmetro dos vasos sanguíneos aumenta a RVP</p> <p>Vasodilatação: O aumento do diâmetro dos vasos sanguíneos diminui a RVP</p>
	Viscosidade do sangue	<p>A viscosidade do sangue é determinada pela concentração de células sanguíneas e proteínas plasmáticas</p> <p>Um hematócrito elevado aumenta a viscosidade do sangue, bem como o aumento de proteínas plasmáticas como o fibrinogénio.</p>
	Comprimento dos vasos sanguíneos	A angiogénese provoca um aumento no comprimento total dos vasos sanguíneos
	Tónus Vascular	Refere-se ao estado de contração das células musculares lisas na túnica média

Parâmetro Fisiológico	Determinantes	Descrição
	Cont.	O aumento do tónus vascular, diminui o diâmetro dos vasos sanguíneos
	Função Endotelial	A disfunção endotelial, caracterizada por uma diminuição da produção de vasodilatadores e um aumento da produção de vasoconstritores, leva a alterações do tónus vascular e, conseqüentemente da RVP
Pressão Arterial Média (PAM) PAM = Débito Cardíaco × Resistência Periférica Total	Débito Cardíaco	Aumento do débito cardíaco eleva a PAM
	Resistência Periférica Total	Aumento da resistência periférica total eleva a PAM
Complacência	Define-se pela capacidade de distensão dos vasos sanguíneos e é um determinante importante da pressão de pulso, sem influência direta na PAM.	

Débito Cardíaco (DC); Frequência Cardíaca (FC); Volume de Ejeção (VE); Resistência Vascular Periférica (RVP); Pressão Arterial Média (PAM)

8. Efeitos Cardiovasculares

É a nível cardiovascular que se manifestam os principais efeitos adversos dos EAA, contudo alguns mecanismos responsáveis pelo aparecimento destes efeitos ainda são pouco claros. Os EAA podem exercer os seus efeitos a nível cardiovascular diretamente sobre os RA presentes nos cardiomiócitos ou indiretamente através da alteração do perfil lipídico, da cascata de coagulação ou ainda, nas células do endotélio (5,6).

Alguns mecanismos que serão descritos neste tópico parecem justificar efeitos cardiovasculares graves associados ao uso de EAA. São exemplos disso, o vasospamo que pode justificar as mortes súbitas em utilizadores de EAA (7), a aterosclerose que aumenta significativamente o

risco de isquemia e trombos, que podem contribuir para o enfarte agudo do miocárdio (78), acidente vascular cerebral e outras complicações cardiovasculares (79).

8.1 Aterosclerose

A aterosclerose define-se por ser uma doença inflamatória crônica que afeta as artérias, caracterizada por um espessamento da porção da túnica íntima com grande número de células musculares lisas, macrófagos, depósitos de colesterol e outros lípidos e uma densa camada de matriz e tecido conjuntivo (80).

Para compreender os mecanismos responsáveis por causar aterosclerose induzida por EAA é necessário perceber o papel da apolipoproteína A-I (ApoA-I). A ApoA-I é a principal proteína encontrada na lipoproteína de alta densidade (HDL). É uma proteína que atua como cofator da enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), que esterifica o colesterol livre nas células periféricas permitindo a formação de HDL. O HDL transporta o colesterol esterificado ao fígado para ser excretado na bilis (81). O uso de EAA está associado a uma redução nos níveis de HDL e, conseqüentemente, nos níveis de ApoA-I. Com níveis reduzidos de ApoA-I e HDL, a capacidade de remoção de colesterol das paredes arteriais é comprometida, aumentando o risco de aterosclerose (82).

Os EAA contribuem para a dislipidemia, aumentando a produção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e reduzindo os níveis de HDL (6,83,84). O aumento de LDL no sangue é um dos principais fatores que contribuem para a formação de placas ateroscleróticas enquanto os níveis baixos de HDL reduzem a capacidade de remoção das placas ateroscleróticas. (84)

Os EAA são também responsáveis pelo aumento de citocinas pró inflamatórias como o TNF- α e a IL-6. O aumento destas citocinas provoca inflamação vascular e conseqüentemente, uma resposta dos macrófagos (precursor: monócito) que vão atuar na parede arterial. Com a acumulação de LDL dá-se a sua oxidação na túnica íntima, permitindo aos macrófagos fagocitar as LDL oxidado. Quando os macrófagos fagocitam grandes quantidades de LDL oxidado, estes passam a ter um citoplasma com aparência espumosa, denominando-se subseqüentemente de células espumosas. As células espumosas acumulam-se na túnica íntima formando a base das placas ateroscleróticas (Figura 7) (85–87).

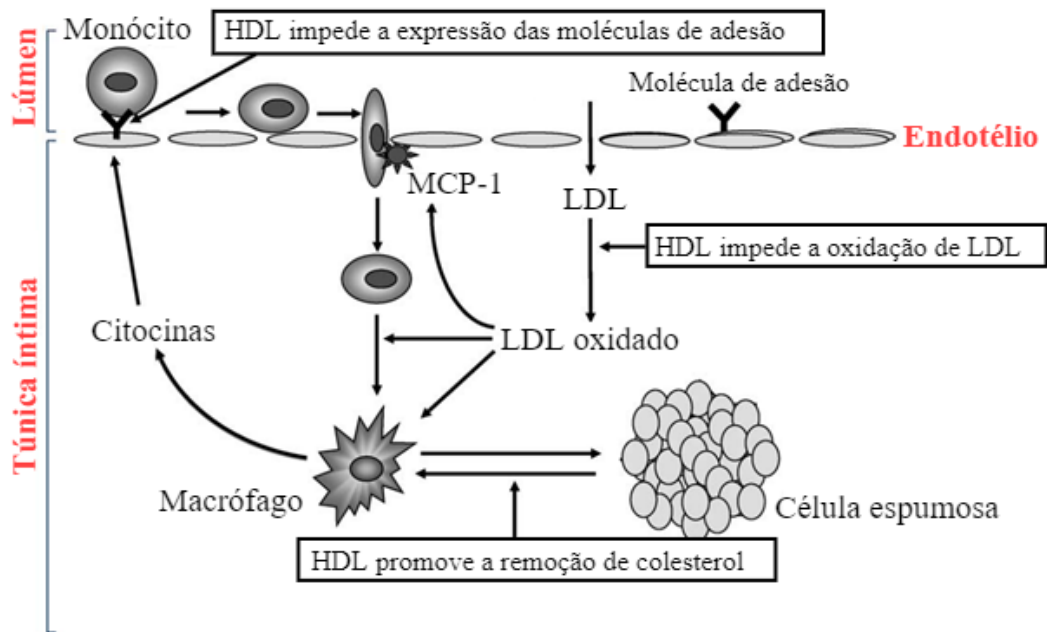


Figura 7 - Papel das lipoproteínas LDL e HDL na formação das células espumosas. As LDL oxidadas estimulam as células do endotélio a expressar a Quimiocina Monocítica 1 (MCP-1), que têm um papel fundamental em atrair monócitos. As moléculas de adesão têm como função a ligação dos monócitos às células do endotélio. Lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL). Adaptado de (88)

Os EAA têm um papel fundamental no stress oxidativo (desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade do organismo de neutralizar ou reparar os danos causados por essas espécies reativas), uma vez que aceleram o metabolismo celular aumentando as ROS. O aumento de ROS contribui para a disfunção endotelial facilitando a entrada de lipídios, nomeadamente LDL, para a parede arterial bem como para a diminuição da produção de óxido nítrico (vasodilatador essencial). Uma vez que é facilitada a entrada de LDL dá-se a formação de células espumosas, cujo seu mecanismo está explicado imediatamente acima, que são a base para a formação de placas ateroscleróticas (89–93).

8.2 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial define-se pelo aumento da pressão arterial e é habitualmente causada por um aumento da resistência vascular periférica (RVP) em consequência do aumento da vasoconstrição arteriolar (94). Os EAA são capazes de causar hipertensão arterial através de múltiplos mecanismos fisiológicos e bioquímicos.

Podem causar vasoconstrição direta, aumentando a RVP. A vasoconstrição pode ocorrer através de dois mecanismos: diretamente pela ligação dos EAA ao RA ou reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (vasodilatador), o que leva à diminuição da vasodilatação e contribui para o aumento da RVP.

Os EAA podem atuar no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentando a secreção da renina que por sua vez, leva à conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e consequentemente à conversão em angiotensina II. A angiotensina II estimula a libertação de aldosterona pelas glândulas adrenais. A aldosterona promove a retenção de sódio e água nos túbulos renais, levando ao aumento do volume sanguíneo, este aumento do volume sanguíneo contribui para a RVP e, consequentemente para o aumento da pressão arterial (89,95).

A dislipidemia causada pelos EAA contribui para a aterosclerose, que contribui para a redução do diâmetro dos vasos sanguíneos, aumentando a RVP. Desta forma contribui também para o aumento da pressão arterial (96). Os EAA aumentam a produção de ROS que reduzem a biodisponibilidade do óxido nítrico, (97–99) podem também, aumentar os níveis das citocinas inflamatórias, ambos contribuem para a disfunção endotelial e vasoconstrição (100).

8.3 Trombose

Trombose define-se por ser o processo através do qual se dá a formação de um coágulo sanguíneo (trombo) dentro de um vaso sanguíneo, que pode obstruir parcialmente ou totalmente o fluxo sanguíneo normal. Pode ocorrer em qualquer vaso sanguíneo e, conduzir a condições clínicas graves (101).

Existem alguns mecanismos que explicam a associação dos EAA ao risco acrescido de trombose, entre os quais: o aumento da agregação plaquetária, a estimulação de fatores de coagulação e a alteração dos níveis das prostaglandinas (102).

Os EAA são capazes de aumentar a produção de tromboxano A₂ (agregador plaquetário) e diminuir a produção de prostaciclina/PGI₂ (prostaglandina inibidora da agregação plaquetária) (103–105). Aumentam a atividade da ciclo-oxigenase-1 nas plaquetas, permitindo uma maior conversão de ácido araquidónico em tromboxano A₂ e através da ligação ao RA são capazes também de aumentar a expressão dos recetores de tromboxano A₂. Podem também aumentar a expressão do recetor purinérgico 2Y12 que desencadeia uma cascata de sinalização celular que culmina no aumento do cálcio intracelular, sendo este responsável por ativar o recetor da glicoproteína IIb/IIIa na superfície das plaquetas. Uma vez ativado, o fibrinogénio poderá ligar-

se e contribuir para a agregação plaquetária. Os EAA inibem também a atividade da óxido nítrico sintase, que leva a uma diminuição da produção de óxido nítrico e de PGI₂ através de um processo de sinalização celular complexo, diminuindo a atividade de inibição da agregação plaquetária. Os EAA são também responsáveis por aumentar a atividade do fator ativador de plaquetas (PAF). As ações do PAF nas plaquetas envolvem a estimulação da atividade da fosfolipase C e a inibição da atividade da adenilil ciclase, a fosfolipase C permite a ativação da via do inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) e do diacilglicerol (DAG). A via do IP₃ leva a um aumento do cálcio intracelular, que têm um papel fundamental para a agregação plaquetária, explicado anteriormente. Já a via do DAG culmina na liberação de grânulos densos e grânulos alfa que originam por exemplo tromboxano A₂ e fatores de coagulação ou fibrinogénio respetivamente (Figura 8) (106).

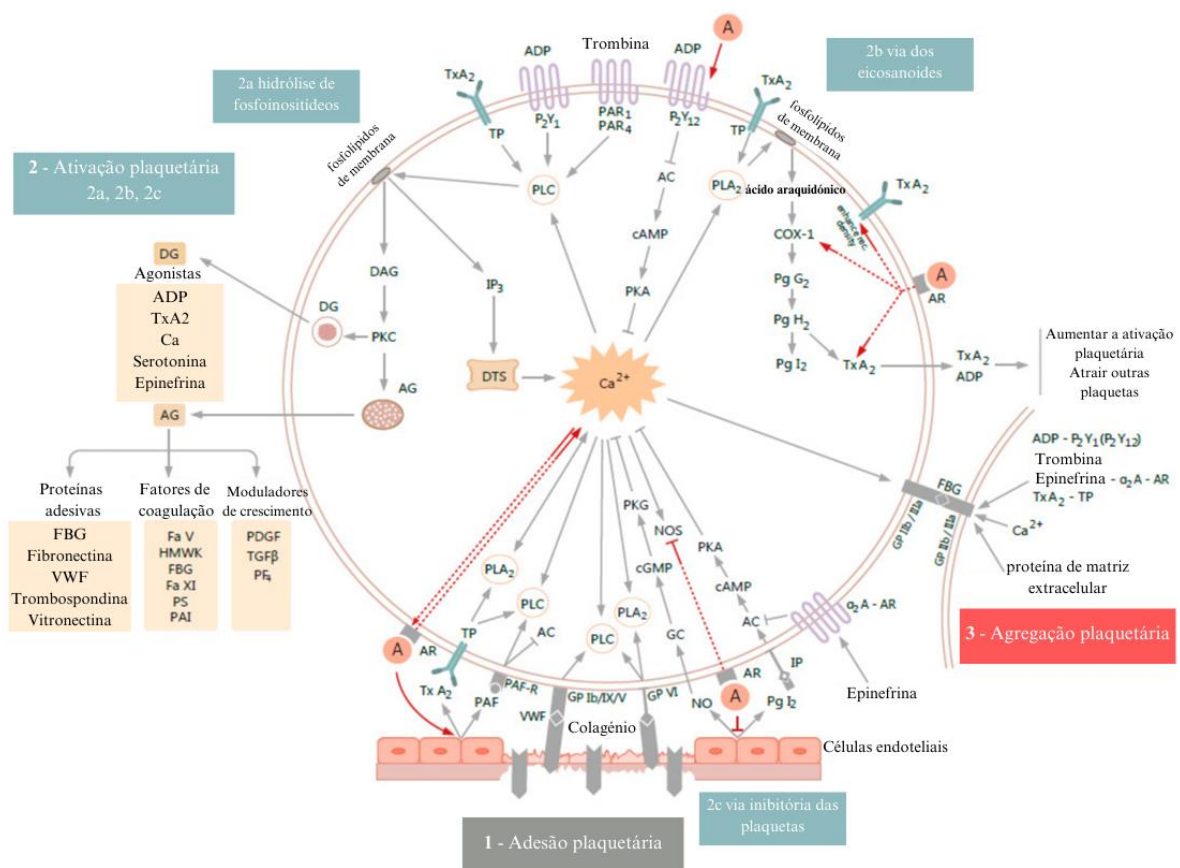


Figura 8 – Influência dos EAA (A) em diferentes vias de sinalização celular que culminam na ativação e agregação plaquetária. Recetor purinérgico 2Y12 (P2Y12), adenosina difosfato (ADP), ciclo-oxigenase-1 (COX-1), tromboxano A₂ (TxA₂), recetor TxA₂ (TP), recetor androgénico (AR), óxido nítrico sintase (NOS), óxido nítrico (NO), prostaglandina I₂ (PGI₂), fator ativador de plaquetas (PAF), fosfolipase C (PLC), adenilil ciclase (AC), fibrinogénio (FBG) Fator de von Willebrand (VWF), glicoproteína (GP),

fosfolipase A2 (PLA2), recetor do fator de ativação plaquetária (PAF-R), cálcio intracelular (Ca, Ca²⁺), recetor-1 ativado por protéase (PAR1), recetor-4 ativado por protéase (PAR4), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), sistema tubular denso (DTS), 1,2-diacilglicerol (DAG), proteína cinase C (PKC), GD-grânulo denso; grânulo alfa (AG), recetor da prostaciclina (IP), guanilil ciclase (GC), adenosina monofosfato cíclico (AMPC), guanosina monofosfato cíclico (cGMP), proteína cinase A (PKA), proteína cinase G (PKG), recetor adrenérgico AR-alfa 2A (α 2A), fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator plaquetário 4 (PF4), cininogénio de elevado peso molecular (HMWK), fator de coagulação V (Fa V), fator de coagulação XI (Fa XI), proteína S (PS), inibidor do ativador de plasminogénio (PAI-1), prostaglandina G2 (PgG2), prostaglandina H2 (PgH2), recetores (rec), \uparrow - *up-regulation*, \downarrow - *down-regulation*. Adaptado de (106)

Estudos mostram que os EAA podem aumentar a concentração plasmática de homocisteína. A homocisteína é um aminoácido produzido durante o metabolismo da metionina que está significativamente associado a complicações cardiovasculares trombóticas uma vez que apresenta mecanismos que contribuem para a lesão endotelial, aumento da agregação plaquetária, aumento da oxidação de LDL e ativação da cascata de coagulação (104,107). Como já foi descrito anteriormente, os EAA contribuem para a disfunção endotelial ao mesmo tempo que, diminuem a vasorreatividade, capacidade dos vasos sanguíneos responderem a estímulos, sendo ambos fatores que predis põem à formação de trombos (103).

O abuso de EAA tem um efeito misto na fibrinólise. A atividade do ativador de plasminogénio tecidual (t-PA) é aumentada, e a atividade do inibidor do ativador de plasminogénio (PAI-1) é diminuída, sugerindo um efeito pró-fibrinolítico. No entanto, alguns estudos mostram que a suscetibilidade do fibrinogénio à fibrinólise é reduzida, o que pode resultar em trombos mais estáveis e resistentes à degradação (105).

Outro mecanismo que parece ter importância para o aumento da suscetibilidade da formação de trombos, é a capacidade dos EAA induzirem eritrocitose, aumento da produção de eritrócitos, e desta forma aumentarem a viscosidade do sangue, fator que predis põe à formação de trombos (104).

8.4 Vasospasmo

O vasospasmo caracteriza-se pela contração anormal das células musculares lisas vasculares e tem como resultado a oclusão vascular. Pode aumentar significativamente o risco de doenças cardiovasculares, independentemente de existir obstrução vascular concomitante.

Os mecanismos através dos quais os EAA induzem vasospasmo estão ainda pouco explorados no entanto sabe-se que os RA são expressos em grande número nas paredes arteriais coronárias, sendo por isso mais fácil associar o vasospasmo aos EAA na circulação coronária (78). Um dos mecanismos propostos refere que os EAA diminuem a produção cGMP (o cGMP é o segundo mensageiro que permite o relaxamento das células musculares lisas) ao inibir a guanilil ciclase. Como resultado, os EAA inibem a capacidade do óxido nítrico, ativador da guanilil ciclase, de relaxar os músculos lisos das artérias coronárias, tendo como resultado o vasospasmo das mesmas (7,108).

8.5 Hipertrofia Ventricular Esquerda

O uso de EAA está diretamente e indiretamente associado ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Os EAA podem ligar-se aos RA nos cardiomiócitos, mediando uma resposta hipertrófica através da *up-regulation* do SRAA e outras vias moleculares. O aumento dos níveis de angiotensina II provocados pela hipertensão e descritos anteriormente, bem como a *up-regulation* dos EAA diretamente no recetor da angiotensina II do tipo 1(AT-1) contribuem para a hipertrofia (102,109).

A angiotensina II liga-se ao AT-1 e inicia vias de sinalização que incluem ERK1/2 e PI3K/Akt/mTOR que vão ser responsáveis por fosforilar fatores de transcrição que aumentam a expressão de genes responsáveis pela síntese proteica. Contribuindo assim para o crescimento celular e consequentemente para a hipertrofia (102,110). Vias de sinalização como ERK1/2 e mTOR são ativadas pelo uso de EAA, originando hipertrofia patológica dos cardiomiócitos. Essas vias promovem a transcrição de genes responsáveis pela síntese de proteínas da matriz extracelular, incluindo colagénio, resultando no aumento da massa cardíaca e espessamento das paredes ventriculares (102,111).

Os EAA através da ativação dos RA, podem aumentar a expressão de IGF-1, que ativa a via PI3K/Akt e a sinalização de aminoácidos. Esses processos culminam na ativação de mTORC1, que promove a síntese proteica e o crescimento celular (102,111,112). Os EAA podem estimular diretamente os RA presentes nos cardiomiócitos, promovendo a hipertrofia dos mesmos (102,111).

A hipertensão arterial descrita anteriormente, causada pelo uso de EAA aumenta a pós-carga cardíaca, levando à hipertrofia compensatória do ventrículo esquerdo. Este efeito hemodinâmico contribui significativamente para a hipertrofia ventricular esquerda (102,113).

8.6 Fibrose

A fibrose cardíaca é um processo caracterizado pelo aumento excessivo de tecido conjuntivo no coração, resultando em rigidez e comprometimento da função cardíaca. É um processo que desempenha um papel importante para o desenvolvimento de HVE, contribuindo para a disfunção cardíaca a longo prazo (102).

Como já foi referido anteriormente, os EAA aumentam os níveis de angiotensina II, a angiotensina II estimula a produção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) através da sua ligação ao AT-1, o TGF- β promove a transformação de fibroblastos em miofibroblastos, aumentando a produção de colagénio e outras proteínas da matriz extracelular que contribuem para a fibrose cardíaca (114,115). O aumento da aldosterona provocado pelo uso de EAA permite que esta se ligue aos recetores dos mineralcorticoides. A aldosterona aumenta a produção de TGF- β , aumentando desta forma a síntese de colagénio (102,115,116).

A hipertensão através da ativação do SRAA e do aumento de citocinas inflamatórias provocado pelo *stress* oxidativo, que leva ao aumento da resposta inflamatória que é compensada com um aumento dos macrófagos responsáveis por produzir TGF- β e contribuir para a fibrose, como descrito anteriormente (117).

9. Estudos dos Efeitos Cardiovasculares

Os estudos escolhidos basearam-se na seleção limitada de alguns EAA justificada pelo consumo humano.

Para melhor entender os estudos que se seguem importa clarificar que, no homem saudável que não toma EAA exógenos, a concentração plasmática de testosterona varia entre 12,1 e 34,7 nM (118,119) e em administrações de dosagens terapêuticas de testosterona os valores atingem 43,7 nM (120). A variabilidade das concentrações plasmáticas de testosterona deve-se a vários fatores, entre eles a idade devido a alterações na microcirculação testicular, deficiências nutricionais associadas a défices de vitaminas e minerais essenciais, *stress* que leva ao aumento das concentrações de cortisol que competem diretamente com a testosterona na ligação ao RA e alterações do ritmo circadiano sono-vigília uma vez que a produção de testosterona segue um ritmo circadiano (121).

Apesar de, ainda ser difícil relacionar as dosagens utilizadas *in vitro* com as *in vivo*, todas as concentrações utilizadas nos estudos que se seguem não são terapêuticas, no entanto parecem ser facilmente atingíveis durante ciclos recreativos de EAA, uma vez que podem ser 40 a 100 vezes superiores às dosagens consideradas terapêuticas (122,123).

9.1 Estudos *in vitro*

O primeiro estudo analisou cardiomiócitos ventriculares de ratos adultos Sprague-Dawley macho com pesos entre 300-350g, submetidos a perfusão individual de três EAA: estanozolol, enantato de testosterona e testosterona (123).

A exposição aos EAA induziu apoptose de forma dependente da dose. Os resultados foram quantificados usando o método TUNEL, que deteta fragmentação de DNA, indicador de apoptose. O resultado deste estudo permitiu conhecer a concentração de estanozolol e testosterona necessária para provocar um aumento significativo na apoptose dos cardiomiócitos ventriculares, sendo esta de 10000 e 1000 nM, respectivamente (123).

Outro estudo analisado, teve como objetivo investigar os efeitos induzidos por EAA como a testosterona, nandrolona entre outros EAA. Procurou-se perceber a sua capacidade em induzir apoptose e aumento da concentração intracelular de cálcio em células endoteliais de veia umbilical humana. As células foram isoladas de veias umbilicais humanas e cultivadas em meio DMEM suplementado com soro de bezerro recém-nascido e outros fatores de crescimento: soro de bezerro fetal inativado por calor, heparina, fator de crescimento endotelial (extrato bruto de cérebro bovino) e Hepes. Foi utilizada a técnica XTT/PMS para determinar a viabilidade celular após exposição aos EAA e calculada a IC50. Utilizou-se citometria de fluxo para avaliar a apoptose das células tratadas com EAA nas concentrações IC50. A técnica de fluorescência com Fura-2 foi utilizada para medir os níveis intracelulares de cálcio em condições agudas (10-20 segundos) e de longo prazo (24h,48h e 72h) (124).

A IC50 da nandrolona foi de 9000 nM e da testosterona de 1×10^5 nM. Os resultados das culturas mostraram que 31% das células tratadas com testosterona apresentaram apoptose e no caso da nandrolona a percentagem foi de 18%. Houve um aumento significativo do cálcio intracelular em células tratadas com nandrolona (9000 nM) e testosterona (1×10^5 nM) tanto em condições agudas como em culturas de longo prazo (124).

9.2 Estudos *ex vivo*

Um dos efeitos descritos após o uso de 17-alfa-metiltestorena (17a-MT) foi a redução de 45% do trabalho cardíaco (produto do débito cardíaco pela pressão sistólica máxima) como consequência, principalmente, da diminuição do volume de ejeção (VE). Esta redução do trabalho cardíaco foi demonstrada num estudo, no qual foram isolados corações de ratos Sprague-Dawley macho com pesos entre 125g e 150g (125).

Os corações foram submetidos a uma perfusão de 17a-MT na fase de contração ventricular isovolumétrica (fase em que o volume de sangue nos ventrículos é constante e o sangue é praticamente não compressível, as fibras musculares não se encurtam (126)) e no coração isolado funcional (125).

Como resultado na fase de contração ventricular isovolumétrica, as pressões sistólicas e diastólicas ventriculares esquerdas aumentaram e os volumes interventriculares foram semelhantes comparativamente ao controlo. Uma pressão diastólica mais alta indica uma maior resistência ao enchimento ventricular, o que poderia significar uma diminuição da complacência ($\Delta V/\Delta P$), no entanto foi calculada a taxa máxima de alteração da pressão dependente do tempo ($\Delta P/\Delta T$) durante a fase de contração isovolumétrica obtendo-se os seguintes resultados: não houve diferença significativa na taxa máxima de aumento da pressão ($+\Delta P/\Delta T$) significando que a contratilidade não foi afetada; não houve diferença significativa na taxa máxima de diminuição da pressão ($-\Delta P/\Delta T$) indicando que o relaxamento isovolumétrico também não foi afetado. Estes resultados não permitem explicar a diminuição da complacência.

Estes resultados sugerem então que, a diminuição da complacência neste caso não se explica pela existência de hipertensão. Os resultados no coração isolado funcional corroboram que a diminuição do trabalho cardíaco, principalmente devido à redução do volume de ejeção, não pode ser explicada por alterações na contratilidade ou no relaxamento isovolumétrico (125).

Importa primariamente perceber que alterações da homeostase do colagénio aumentam a rigidez do miocárdio (127) e que neste estudo os níveis de hidroxiprolina, indicador da presença de colagénio (128), não foram alterados.

No entanto, a rigidez aumentada foi atribuída à formação de ligações cruzadas adicionais entre as fibras de colagénio. Essas ligações cruzadas são mediadas pela enzima lisil oxidase, que catalisa a formação de ligações covalentes entre as moléculas de colagénio, aumentando a resistência e a rigidez da matriz extracelular. Foi administrado β -aminopropionitrilo, um

inibidor da lisil oxidase, que reverteu a rigidez observada nos corações perfundidos com 17 α -MT sugerindo que a atividade aumentada da lisil oxidase foi responsável pela formação excessiva de ligações cruzadas de colagénio e que este EAA pode ser responsável pelo aumento da atividade da enzima lisil oxidase (125).

9.3 Estudos in vivo em animais

Num estudo que analisou os efeitos do estanozolol foram utilizados ratos com 8 semanas Sprague-Dawley macho. (129)

Foram utilizados biomarcadores de stress oxidativo: malondialdeído (MDA), glutathiona (GSH), proteínas carboniladas (PC), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e parâmetros relacionados com a apoptose (TUNEL, Citocromo-c) em tecido cardíaco. A morfologia dos vasos sanguíneos também foi avaliada por coloração de Verhoeff-van Giesen para analisar as fibras elásticas da túnica média dos vasos sanguíneos cardíacos.

A administração de estanozolol aumentou os níveis de proteína carbonilada e catalase, sugerindo uma relação com o *stress* oxidativo, houve também um aumento da coloração de Citocromo-c e TUNEL indicando que o estanozolol induziu apoptose.

Não houve diferença significativa na intensidade de coloração na avaliação da morfologia dos vasos sanguíneos, indicando que o estanozolol não causou alterações morfológicas nas fibras elásticas da túnica média (129).

Noutro estudo foi utilizada a estirpe ratos pré-púberes Wistar macho e avaliou-se os efeitos cardíacos do oxandrolona em dosagens baixas (DB) e altas (DA).

Os resultados mostraram que: houve aumentos na pressão sistólica ventricular esquerda em ambos os grupos DB e DA; aumento na pressão diastólica ventricular esquerda, pressão arterial média (PAM), pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica apenas no grupo DA; não houve alteração no tónus parassimpático e simpático em ambos os grupos; hipertrofia cardíaca evidenciada por aumento da área, perímetro, largura e comprimento dos núcleos dos cardiomiócitos; tanto com DB como DA promoveram um aumento significativo na deposição de colagénio sugerindo remodelamento cardíaco; aumento dos níveis de produtos da oxidação avançada de proteínas, marcador de stress oxidativo, no grupo DA; aumento da expressão de SOD nos grupos DB e DA, sugerindo que este aumento se deve a um mecanismo compensatório da produção de ROS.

A expressão da enzima conversora da angiotensina (ECA) também foi aumentada (maior aumento no grupo DA), o que corrobora os efeitos e o aumento referido da angiotensina II nas patologias descritas ao longo desta revisão (130).

Houve um aumento da expressão da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático SERCA2a no grupo DA sugerindo que há uma maior capacidade de reabsorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático que pode ser considerada uma resposta compensatória do aumento de cálcio intracelular (130,131). O fosfolambano (PLB) regula a atividade de SERCA2a, quando não é fosforilado, PLB inibe a SERCA2a. A fosforilação de PLB (p-PLB) reduz essa inibição, permitindo que SERCA2a funcione de forma mais eficiente (130,132).

Neste estudo ocorreu uma diminuição na razão p-PLB/PLB no grupo DB indicando que há menos PLB fosforilado, o que poderia resultar numa maior inibição de SERCA2a e, portanto, menor reabsorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Já no grupo DA ocorreu um aumento na razão p-PLB/PLB sugerindo que mais PLB está fosforilado, reduzindo a inibição de SERCA2a e permitindo uma maior reabsorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. No entanto a razão SERCA2a/PLB aumentou em ambos os grupos indicando que há mais SERCA2a disponível em relação ao PLB. Concluindo que, apesar das mudanças nos níveis de fosforilação de PLB, a capacidade geral de reabsorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático é aumentada nos grupos perfundidos com oxandrolona (130).

Num estudo com ratos Wistar macho com idades entre as 12 e 14 semanas e com pesos entre 200 e 250g avaliou-se os efeitos da nandrolona e do exercício físico em diferentes parâmetros com influência no sistema cardiovascular.

Os ratos foram divididos de forma aleatória em 4 grupos sendo eles,

- grupo 1: controlo
- grupo 2: EAA
- grupo 3: exercício
- grupo 4: exercício+EAA.

No grupo 2 houve um aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca comparativamente ao controlo. Já no grupo 3 a pressão arterial não teve alterações significativas, no entanto a frequência cardíaca diminuiu em comparação ao controlo. No grupo 4 a pressão arterial aumentou e a frequência cardíaca não teve alterações significativas comparativamente ao controlo. A atividade do SNS foi avaliada recorrendo ao nervo ciático, tendo sido significativamente maior no grupo 2.

O peso do coração estava aumentado significativamente nos grupos 2 e 4 em comparação ao controlo (133) e a atividade da caspase-3 foi maior no grupo 2 em comparação aos outros grupos (133), a caspase-3 é uma enzima que desempenha um papel fundamental no processo da apoptose (134). No exame histológico o grupo 2 apresentava hipertrofia nos cardiomiócitos e alterações apoptóticas; o grupo 4 apresentava hipertrofia nos cardiomiócitos com angiogénese leve e sem alterações apoptóticas.

Os resultados sugerem que o uso de EAA pode comprometer os benefícios cardiovasculares do exercício (133).

Num estudo em que se utilizaram coelhos New Zealand macho com pesos de $2 \pm 0,3$ kg foram inicialmente alimentados com uma dieta moderadamente aterogénica, que aumentou significativamente os níveis de colesterol total, triglicéridos, LDL e HDL.

Foram divididos em três grupos, um grupo submetido a perfusão de nandrolona, o segundo grupo a testosterona e por fim um grupo controlo.

O tratamento com testosterona e nandrolona reduziu significativamente os níveis de HDL; a nandrolona aumentou significativamente os níveis de LDL. Não houve mudanças significativas nos níveis de colesterol total e triglicéridos.

A etapa que se segue deste mesmo estudo realizou-se *ex-vivo*

Foram também utilizadas concentrações crescentes de epinefrina, serotonina (5-HT) e endotelina-1 (ET-1), vasoconstritores que tiveram como objetivo avaliar a capacidade de contração dos anéis aórticos que foram retirados na preparação da amostra.

Os anéis aórticos pré-contraídos foram expostos a dosagens crescentes de adenosina e nitroprussiato de sódio (SNP), vasodilatadores, para avaliar as respostas de relaxamento.

Os resultados do estudo mostram que tanto a testosterona quanto a nandrolona aumentaram significativamente as respostas vasoconstritoras quando expostos a epinefrina, 5-HT e ET-1. A nandrolona mostrou um efeito maior nas respostas a ET-1, enquanto a testosterona teve um efeito maior nas respostas a 5-HT.

O tratamento com nandrolona e testosterona reduziu significativamente as respostas de relaxamento induzidas por SNP, com a nandrolona a mostrar um efeito mais acentuado. Não houve mudanças significativas nas respostas de relaxamento induzidas pela adenosina (135).

Num estudo realizado em ratos com 8-12 semanas de idade Wistar macho com pesos entre 180-250g a amostra foi dividida em 6 grupos,

- grupo 1: controlo
- grupo 2: EAA (nandrolona)
- grupo 3: EAA+L (nandrolona+losartan)
- grupo 4: exercício
- grupo 5: EAA+exercício
- grupo 6: EAA+L+exercício

Os resultados mostraram que: A relação peso do ventrículo esquerdo/peso corporal aumentou significativamente nos grupos 2, 4 e 5; o diâmetro dos cardiomiócitos aumentou nos grupos 4 e 5; a pressão sistólica ventricular esquerda foi menor nos grupos 2 e 5; a contratilidade ventricular aumentou no grupo 4, mas diminuiu no grupo 5.

A fração volumétrica de colágeno e a concentração de hidroxiprolina foram maiores nos grupos 2 e 5 em comparação aos grupos 4 e controlo. A expressão do colagénio tipo III estava aumentada no grupo 5. A atividade da ECA foi significativamente maior bem como da expressão do recetor AT-1 e concentração de angiotensina II nos grupos 2 e 5. O tratamento com losartan, antagonista dos recetores da angiotensina II (136), preveniu a hipertrofia ventricular e o aumento na concentração de colagénio nos grupos 3 e 6 (95).

Estes estudos sumarizam os efeitos adversos dos EAA no sistema cardiovascular. Demonstram que o uso de EAA, como o estanozolol, oxandrolona, nandrolona e testosterona, pode causar alterações significativas nos biomarcadores de stress oxidativo, aumento da apoptose, hipertrofia cardíaca, remodelamento do tecido cardíaco e alterações na pressão arterial. Esses efeitos incluem mudanças na pressão ventricular, deposição de colagénio, atividade da caspase-3 e respostas vasoconstritoras e vasodilatadoras, aumentando o risco de complicações cardiovasculares, mesmo em contextos de exercício físico.

9.4 Estudos *in vivo* em Humanos

Um estudo procurou calcular o impacto do uso de EAA (nandrolona e dois derivados da testosterona) em fisiculturistas masculinos, com foco nas alterações cardiovasculares que estes induzem.

A metodologia incluiu a divisão de 45 participantes, com idades entre os 29 e 31 anos, de forma igual em três grupos,

- grupo 1: fisiculturistas que usaram EAA (durante cerca de quatro anos)

- grupo 2: fisiculturistas que nunca usaram EAA
- grupo 3: controlo (homens saudáveis sedentários)

Foram excluídos participantes com as seguintes comorbidades e condições: doença arterial coronária, diabetes mellitus, doenças das válvulas cardíacas e cardíacas congénitas, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia sinusal, fumadores e transtornos metabólicos, psiquiátricos e respiratórios.

Foram utilizadas as seguintes técnicas para avaliação dos parâmetros que serão descritos de seguida: eletrocardiografia, ecocardiografia, análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca, medição de parâmetros hemodinâmicos como a pressão arterial (recorrendo a um tensiómetro automático)

O grupo 1 apresentou uma PAM significativamente maior que o grupo 2 e 3. A espessura do septo interventricular, a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e a espessura da parede diastólica relativa foram maiores no grupo 1 do que nos grupos 2 e 3. O intervalo QT corrigido e a dispersão QT foram maiores no grupo 1 em comparação ao grupo 3. A modulação simpática, medida através da análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca, foi maior e a parassimpática menor no grupo 1 em comparação ao grupo 2 e 3, indicando que o aumento da PAM e o espessamento do septo interventricular se devem ao aumento da atividade simpática e diminuição da atividade simpática, nomeadamente através do aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio que contribuem para o aumento do débito cardíaco e conseqüentemente, da PAM (137).

Um outro estudo que teve como objetivo estudar os efeitos cardiovasculares dos EAA (testosterona, nandrolona e estanozolol) foi realizado recorrendo a uma amostra de homens fisiculturistas divididos em diferentes grupos.

- grupo 1: utilizadores de EAA
- grupo 2: utilizadores de EAA após uma interrupção de 3 meses do seu uso
- grupo 3: não utilizadores de EAA
- grupo 4: controlo (não fisiculturistas, sedentários)

Os critérios de exclusão foram: fumadores, com doença arterial coronária, com diabetes mellitus ou hipertensão.

Utilizou-se análise de onda de pulso para medir a rigidez arterial e a vasorreatividade; a vasodilatação endotélio-independente: avaliada com nitroglicerina; a vasodilatação endotélio

dependente: avaliada com salbutamol. Foram realizadas análises sanguíneas com o objetivo de medir as concentrações de testosterona, estradiol, SHBG, examinar o perfil lipídico, fatores hemostáticos, insulina e glicose. Os resultados mostram que a vasodilatação endotélio-independente foi afetada significativamente no grupo 1.

Relativamente ao perfil lipídico, o valor de HDL no grupo 1 era mais baixo, no entanto no grupo 2, após abstinência, os valores são normais. Os valores de LDL e triglicéridos não tiveram alterações significativas entre os grupos. As concentrações sanguíneas das hormonas estavam alteradas: testosterona mais elevada, SHBG menor e estradiol mais elevado no grupo 1 (138).

Um estudo em que a amostra foram fisiculturistas homens teve como objetivo avaliar os efeitos dos EAA (nandrolona, testosterona, metandienona, oximetolona, estanozolol, trembolona, metenolona e boldenona) na concentração plasmática de homocisteína e outros parâmetros.

- grupo 1: utilizadores de EAA
- grupo 2: utilizadores de EAA após uma interrupção de 3 meses do seu uso
- grupo 3: não utilizadores de EAA

Foram analisadas amostras de sangue após realização de punção venosa. Analisada a urina e feito um registo da dieta durante três dias. No grupo 1 as concentrações plasmáticas de homocisteína foram significativamente mais altas em comparação com os restantes grupos. O valor do hematócrito foi mais alto no grupo 1 e o valor de SHBG foi mais baixo nos grupos 1 e 2 (107).

10. Conclusão

Os esteroides androgénicos anabolizantes são substâncias que, embora tenham aplicações terapêuticas legítimas, são frequentemente associados a uma imagem social negativa na literatura científica.

O abuso de EAA para fins estéticos ou para melhoria do desempenho desportivo é um crescente problema de saúde pública. Este abuso está associado a complicações cardiovasculares, como hipertensão, risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, doenças conhecidas por serem algumas das principais causas de morte em todo o mundo, incluindo em Portugal.

Em Portugal, os dados sobre o uso de EAA são muito limitados, mas o conhecimento existente sugere que a prevalência está a aumentar, especialmente entre jovens e no desporto amador. É importante reforçar o estudo epidemiológico relacionado com o seu uso.

A implementação de campanhas informativas e programas educacionais direcionados aos jovens e profissionais de saúde, podem ajudar a consciencializar a população do risco associado ao uso destas substâncias. Apesar de controverso, a ideia de aproximar os médicos especialistas em medicina desportiva aos utilizadores de EAA pode contribuir para o seu uso mais seguro.

O constante desenvolvimento de novas moléculas e a facilidade em adquirir EAA por via da *internet* constituem hoje também, um conjunto de desafios legislativos a ter em consideração pelas entidades responsáveis.

Cabe ao farmacêutico atualizar-se sobre os efeitos terapêuticos e de abuso dos EAA bem como, acompanhar e contribuir para desenvolver medidas que contribuam para a literacia em saúde associadas ao tema.

Esta monografia fornece uma revisão abrangente dos efeitos cardiovasculares que os esteroides androgénicos anabolizantes podem induzir, com especial foco no desporto, nomeadamente no fisiculturismo. Ao longo desta revisão, foram identificados e analisados os principais riscos cardiovasculares associados ao uso destas substâncias, proporcionando uma compreensão clara e detalhada dos impactos negativos que podem ter na saúde cardiovascular. As conclusões desta revisão oferecem uma visão fundamentada, contribuindo para a literacia em saúde e destacam a importância de abordagens informativas e preventivas no contexto desportivo.

Referências Bibliográficas

1. Graham MR, Davies B, Grace FM, Kicman A, Baker JS. Anabolic Steroid Use. *Sports Medicine*. 2008;38(6):505–25.
2. Cheung AS, Grossmann M. Physiological basis behind ergogenic effects of anabolic androgens. *Mol Cell Endocrinol*. Março de 2018;464:14–20.
3. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic–androgenic steroid abuse: A looming public health concern? *Drug Alcohol Depend*. Novembro de 2008;98(1–2):1–12.
4. Bond P, Smit DL, de Ronde W. Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 19 de Dezembro de 2022;13.
5. Lusetti M, Licata M, Silingardi E, Reggiani Bonetti L, Palmiere C. Pathological changes in anabolic androgenic steroid users. *J Forensic Leg Med*. Julho de 2015;33:101–4.
6. Rocha M, Aguiar F, Ramos H. O uso de esteroides androgénicos anabolizantes e outros suplementos ergogénicos – uma epidemia silenciosa. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. Julho de 2014;9(2):98–105.
7. Barceloux DG, Palmer RB. Anabolic—Androgenic Steroids. *Disease-a-Month*. Junho de 2013;59(6):226–48.
8. Lei n.º 38/2012, de 28 de agosto. *Diário da República n.º 165/2012, Série I de 2012-08-28*. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/38-2012-177270>.
9. Lei n.º 81/2021, de 30 de novembro. *Diário da República n.º 230/2021, Série I, p. 2-7*. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/174292481>.
10. Portaria n.º 306/2022, de 23 de dezembro. *Diário da República n.º 245/2022, Série I de 2022-12-23*. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/306-2022-205199887>.
11. ADOP. História. In: *Autoridade Antidopagem de Portugal [Internet]*. Lisboa: ADOP; 2024 [citado 2024 Jun 1]. Disponível em: <https://adop.pt/a-adop/#historia>.
12. Scully-Leaf S. The sport of body building and the application (or non-application) of the World Anti-Doping Code. *ANZSLA Commentator*. 2016;95:15-22. Disponível em: <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.235426036072954>.

13. World Anti-Doping Agency. Declaration of non-compliance of the International Federation of Bodybuilding and Fitness (IFBB). Relevant Consequences and Impact requiring action by stakeholders [Internet]. 2022 Oct 17 [citado 2024 Jun 1]; Disponível em: /mnt/data/IFBB_Consequences.pdf.
14. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Doenças cardiovasculares [Internet]. [citado 2024 jun 1]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>.
15. Miller WL. Steroid hormone synthesis in mitochondria. *Mol Cell Endocrinol*. Outubro de 2013;379(1–2):62–73.
16. Naamneh Elzenaty R, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Julho de 2022;36(4):101665.
17. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 29 de Junho de 2008;154(3):502–21.
18. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. Abril de 2002;77:3–5.
19. Payne AH, Hales DB. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. *Endocr Rev*. 1 de Dezembro de 2004;25(6):947–70.
20. Eacker SM, Agrawal N, Qian K, Dichek HL, Gong EY, Lee K, et al. Hormonal Regulation of Testicular Steroid and Cholesterol Homeostasis. *Molecular Endocrinology*. 1 de Março de 2008;22(3):623–35.
21. García-Arnés JA, García-Casares N. Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. *Revista Clínica Española (English Edition)*. Dezembro de 2022;222(10):612–20.
22. Reyes-Vallejo L. Current use and abuse of anabolic steroids. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. Junho de 2020;44(5):309–13.
23. Basaria S. Androgen Abuse in Athletes: Detection and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de Abril de 2010;95(4):1533–43.
24. Bahrke MS, Yesalis CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Curr Opin Pharmacol*. Dezembro de 2004;4(6):614–20.

25. Gronemeyer H, Gustafsson JÅ, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov.* 1 de Novembro de 2004;3(11):950–64.
26. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dezembro de 2005;34(4):1015–30.
27. Heinlein CA, Chang C. Androgen Receptor in Prostate Cancer. *Endocr Rev.* 1 de Abril de 2004;25(2):276–308.
28. Thornton JW, Kelley DB. Evolution of the androgen receptor: structure-function implications. *BioEssays.* 12 de Dezembro de 1998;20(10):860–9.
29. Li J, Al-Azzawi F. Mechanism of androgen receptor action. *Maturitas.* Junho de 2009;63(2):142–8.
30. Huang CK, Lee SO, Chang E, Pang H, Chang C. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases. *Journal of Endocrinology.* Abril de 2016;229(1):R1–16.
31. Gao W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv Drug Deliv Rev.* Outubro de 2010;62(13):1277–84.
32. Fragakaki AG, Angelis YS, Koupparis M, Tsantili-Kakoulidou A, Kokotos G, Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. *Steroids.* Fevereiro de 2009;74(2):172–97.
33. Cooper E, McGrath K, Heather A. In Vitro Androgen Bioassays as a Detection Method for Designer Androgens. *Sensors.* 6 de Fevereiro de 2013;13(2):2148–63.
34. Kuhn CM. Anabolic Steroids. *Recent Prog Horm Res.* 1 de Janeiro de 2002;57(1):411–34.
35. Brinkmann AO, Klaasen P, Kuiper GGJM, van der Korput JAGM, Bolt J, de Boer W, et al. Structure and function of the androgen receptor. *Urol Res.* Março de 1989;17(2):87–93.
36. van de Wijngaart DJ, Dubbink HJ, van Royen ME, Trapman J, Jenster G. Androgen receptor coregulators: Recruitment via the coactivator binding groove. *Mol Cell Endocrinol.* Abril de 2012;352(1–2):57–69.

37. Santos HO, Haluch CEF. Downregulation of Androgen Receptors upon Anabolic-Androgenic Steroids: A Cause or a Flawed Hypothesis of the Muscle-Building Plateau? *Muscles*. 3 de Agosto de 2022;1(2):92–101.
38. Martinez-Arguelles DB, Papadopoulos V. Epigenetic regulation of the expression of genes involved in steroid hormone biosynthesis and action. *Steroids*. Julho de 2010;75(7):467–76.
39. Alen M, Rahkila P, Reinilä M, Vihko R. Androgenic-anabolic steroid effects on serum thyroid, pituitary and steroid hormones in athletes. *Am J Sports Med*. 23 de Julho de 1987;15(4):357–61.
40. Wyce A, Bai Y, Nagpal S, Thompson CC. Research Resource: The Androgen Receptor Modulates Expression of Genes with Critical Roles in Muscle Development and Function. *Molecular Endocrinology*. 1 de Agosto de 2010;24(8):1665–74.
41. Cai JJ, Wen J, Jiang WH, Lin J, Hong Y, Zhu YS. Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. Vol. 13, *Journal of Geriatric Cardiology*. Science Press; 2016. p. 183–96.
42. Pelton LM, Maris SA, Loseke J. The Effects of Anabolic-Androgenic Steroids on Gene Expression in Skeletal Muscle: A Systematic Review. *Int J Exerc Sci*. 2023;16(3):53–82.
43. Feng L, Li B, Xi Y, Cai M, Tian Z. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1 de Fevereiro de 2022;322(2):C164–76.
44. Wei X, Luo L, Chen J. Roles of mTOR Signaling in Tissue Regeneration. *Cells*. 12 de Setembro de 2019;8(9):1075.
45. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. *Front Cell Dev Biol*. 11 de Agosto de 2022;10.
46. Vicente-García C, Hernández-Camacho JD, Carvajal JJ. Regulation of myogenic gene expression. *Exp Cell Res*. Outubro de 2022;419(1):113299.
47. Abdul-Hussein S, van der Ven PFM, Tajsharghi H. Expression profiles of muscle disease-associated genes and their isoforms during differentiation of cultured human skeletal muscle cells. *BMC Musculoskelet Disord*. 29 de Dezembro de 2012;13(1):262.

48. Hirawat S, Budman DR, Kreis W. The Androgen Receptor: Structure, Mutations, and Antiandrogens. *Cancer Invest.* 27 de Janeiro de 2003;21(3):400–17.
49. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 Alpha-Reductase Isozyme Family: A Review of Basic Biology and Their Role in Human Diseases. *Adv Urol.* 2012;2012:1–18.
50. BAUER ERS, DAXENBERGER A, PETRI T, SAUERWEIN H, MEYER HHD. Characterisation of the affinity of different anabolics and synthetic hormones to the human androgen receptor, human sex hormone binding globulin and to the bovine progesterin receptor. *APMIS.* 27 de Junho de 2000;108(12):838–46.
51. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* Maio de 2014;24(5):383–98.
52. Anton M. Anabolic drugs consumption by adolescent students of physical education degree in Spain, Portugal and Italy: A survey. *Afr J Pharm Pharmacol.* 31 de Maio de 2011;5(5):648–53.
53. Ribeiro, B. (2011). Esteroides Androgénicos Anabolizantes (EAAs) - uma breve revisão. *Rev Med Desp Informa*, 2, 22–25.
54. Portuguesa R, Santos FS, Tavares Bello C, Reis J, Sobral Do Rosário F, Fernandes C. 4) Abordagem Prática e Clínica ao Uso Masculino de Esteróides Androgénicos Anabolizantes. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2021;16(3). Disponível em: <https://doi.org/10.26497/ar200021>
55. EHFA [The European Health and Fitness Association. (2011). In *Fitness against doping: Interim report.* EHFA.
56. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED - Resumo das Características do Medicamento, Deca-Durabolin 25 mg/ml e 50 mg/ml solução injetável. 2024. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
57. BAYER PORTUGAL, LDA. - Resumo das Características do Medicamento, Proviron 25 mg comprimidos. 2023. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet:

- http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- .
58. BAYER PORTUGAL, LDA. - Resumo das Características do Medicamento, Testoviron Depot 250 mg/ml solução injetável. 2024. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- .
59. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED - Resumo das Características do Medicamento, Sustenon 250 mg/1 ml solução injetável. 2024. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- .
60. GRÜNENTHAL S.A. - Resumo das Características do Medicamento, Nebido 1000 mg/4 ml solução injetável. 2022. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- .
61. LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL - Resumo das Características do Medicamento, Testogel 50 mg gel transdérmico em saqueta. 2020. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- .
62. THE SIMPLE PHARMA COMPANY LIMITED - Resumo das Características do Medicamento, Testavan 20 mg/g gel transdérmico. 2018. [Acedido a 20 de maio de 2024]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2372&tipo_doc=rcm
- .
63. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Anabolic-Androgenic Steroid Therapy in the Treatment of Chronic Diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de Novembro de 2001;86(11):5108–17.
64. Shahidi N. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* Setembro de 2001;23(9):1355–90.

65. Tauchen J, Jurášek M, Huml L, Rimpelová S. Medicinal Use of Testosterone and Related Steroids Revisited. *Molecules*. 15 de Fevereiro de 2021;26(4):1032.
66. Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical Significance of weight loss in cancer patients: Rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition*. Janeiro de 2001;17(1):S1–21.
67. Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology. *Indian J Palliat Care*. 2010;16(3):136.
68. Davani-Davari D, Karimzadeh I, Khalili H. The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. *BMC Nephrol*. 31 de Dezembro de 2019;20(1):198.
69. Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Risks and Benefits of Late Onset Hypogonadism Treatment: An Expert Opinion. *World J Mens Health*. 2013;31(2):103.
70. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, et al. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update*. 1 de Outubro de 2004;10(5):409–19.
71. Pope HG, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 1 de Junho de 2014;35(3):341–75.
72. Lei n.º 17/2000, de 8 de agosto. Diário da República n.º 183/2000. Série I-A, p. 3896-3900. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/462013>.
73. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 168/2006. Série I-A, p. 6142-6175. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/665933>.
74. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 19/1993. Série I-A, p. 203-232. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/591182>.
75. Lei n.º 30/2000, de 29 de novembro. Diário da República n.º 276/2000. Série I-A, p. 6368-6372. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/484128>.
76. Play the Game. Doping Trade: Business for The Big Ones [Internet]. 2002 Nov 11 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.playthegame.org/news/doping-trade-business-for-the-big-ones/>.
77. Arthur C. Guyton JEH. *TEXTBOOK of Medical Physiology*. 2010.

78. Seara FAC, Olivares EL, Nascimento JHM. Anabolic steroid excess and myocardial infarction: From ischemia to reperfusion injury. *Steroids*. Setembro de 2020;161:108660.
79. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Junho de 2015;13:S238–44.
80. Atherosclerosis. (n.d.). *Hopkinsmedicine.org*. Retrieved June 9, 2024, from <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-anddiseases/atherosclerosis>.
81. Sorci-Thomas MG, Bhat S, Thomas MJ. Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by HDL ApoA-I central helices. *Clin Lipidol*. 1 de Fevereiro de 2009;4(1):113–24.
82. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BHR. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*. Junho de 2004;38(3):253–9.
83. Perry JC, Schuetz TM, Memon MD, Faiz S, Cancarevic I. Anabolic Steroids and Cardiovascular Outcomes: The Controversy. *Cureus*. 22 de Julho de 2020;
84. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, et al. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging Dis*. 2022;13(2):491.
85. Castro CA, Buzinari TC, Lino RLB, Araújo HSS de, Aníbal F de F, Verzola RMM, et al. Perfil de IL-6 e TNF na Formação de Células Espumosas: Um Método Aprimorado Usando a Sonda de Isotiocianato de Fluoresceína (FITC). *Arq Bras Cardiol*. 29 de Julho de 2022;
86. Nunez CEC, Oliveira JB, Barros-Mazon S de, Zago VHS, Kaplan DB, Nakamura RT, et al. Associação Positiva entre Autoanticorpos contra LDL Oxidada e HDL-C: Um Novo Mecanismo para Cardioproteção de HDL? *Arq Bras Cardiol*. 29 de Agosto de 2022;
87. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocr Rev*. 1 de Junho de 2003;24(3):313–40.
88. Barter P. The inflammation: Lipoprotein cycle. *Atheroscler Suppl*. Maio de 2005;6(2):15–20.

89. Roşca AE, Stoian I, Badiu C, Gaman L, Popescu BO, Iosif L, et al. Impact of chronic administration of anabolic androgenic steroids and taurine on blood pressure in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(6).
90. Arazi H, Mohammadjafari H, Asadi A. Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men. *Toxicol Rep*. 2017;4:282–6.
91. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*. 15 de Junho de 2004;109(23_suppl_1).
92. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells*. 30 de Novembro de 2022;11(23):3843.
93. Memudu AE, Dongo GA. A study to demonstrate the potential of Anabolic Androgen Steroid to activate oxidative tissue damage, nephrotoxicity and decline endogenous antioxidant system in renal tissue of Adult Wistar Rats. *Toxicol Rep*. 2023;10:320–6.
94. Sociedade Portuguesa de Hipertensão: Org.Pt. Retrieved May 28, 2024, from <https://www.sphta.org.pt/pt>.
95. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni L V., Frimm C, et al. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. Dezembro de 2007;293(6):H3575–83.
96. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation*. 23 de Maio de 2017;135(21):1991–2002.
97. Reckelhoff JF. Sex Steroids, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Hypertension*. Fevereiro de 2005;45(2):170–4.
98. Guzzoni V, Cunha TS, das Neves VJ, Briet L, Costa R, Moura MJCS, et al. Nandrolone combined with strenuous resistance training reduces vascular nitric oxide bioavailability and impairs endothelium-dependent vasodilation. *Steroids*. Março de 2018;131:7–13.
99. Skogastierna C, Hotzen M, Rane A, Ekström L. A supraphysiological dose of testosterone induces nitric oxide production and oxidative stress. *Eur J Prev Cardiol*. 7 de Agosto de 2014;21(8):1049–54.

100. Chistiakov D, Myasoedova V, Melnichenko A, Grechko A, Orekhov A. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vasc Health Risk Manag.* Outubro de 2018;Volume 14:283–90.
101. Machlus, K. R., & Wolberg, A. S. (2012). Trombose: uma revisão abrangente. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(7), 1257–1264.
102. Fadah K, Gopi G, Lingireddy A, Blumer V, Dewald T, Mentz RJ. Anabolic androgenic steroids and cardiomyopathy: an update. *Front Cardiovasc Med.* 26 de Julho de 2023;10.
103. Ferenchick GS. Anabolic/androgenic steroid abuse and thrombosis: Is there a connection? *Med Hypotheses.* Maio de 1991;35(1):27–31.
104. Lippi G, Banfi G. Doping and Thrombosis in Sports. *Semin Thromb Hemost.* 23 de Novembro de 2011;37(08):918–28.
105. Chang S, Münster AM, Gram J, Sidelmann J. Anabolic Androgenic Steroid Abuse: The Effects on Thrombosis Risk, Coagulation, and Fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 28 de Novembro de 2018;44(08):734–46.
106. Roșca AE, Vlădăreanu AM, Mititelu A, Popescu BO, Badiu C, Căruntu C, et al. Effects of Exogenous Androgens on Platelet Activity and Their Thrombogenic Potential in Supraphysiological Administration: A Literature Review. *J Clin Med.* 4 de Janeiro de 2021;10(1):147.
107. Graham MR, Grace FM, Boobier W, Hullin D, Kicman A, Cowan D, et al. Homocysteine induced cardiovascular events: a consequence of long term anabolic-androgenic steroid (AAS) abuse. *Br J Sports Med.* Julho de 2006;40(7):644–8.
108. Sonmez E, Turkdogan KA, Yilmaz C, Kucukbuzcu S, Ozkan A, Sogutt O. Chronic anabolic androgenic steroid usage associated with acute coronary syndrome in bodybuilder. *Turk J Emerg Med.* Março de 2016;16(1):35–7.
109. Seara F de AC, Barbosa RAQ, de Oliveira DF, Gran da Silva DLS, Carvalho AB, Freitas Ferreira AC, et al. Administration of anabolic steroid during adolescence induces long-term cardiac hypertrophy and increases susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult Wistar rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Julho de 2017;171:34–42.
110. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension.* Maio de 2018;71(5):804–10.

111. Pirompol P, Teekabut V, Weerachayanukul W, Bupha-Intr T, Wattanapermpool J. Supra-physiological dose of testosterone induces pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Endocrinology*. 2016;229(1):13–23.
112. YIN L, LU L, LIN X, WANG X. Crucial role of androgen receptor in resistance and endurance trainings-induced muscle hypertrophy through IGF-1/IGF-1R- PI3K/Akt-mTOR pathway. *Nutr Metab (Lond)*. 30 de Dezembro de 2020;17(1):26.
113. Emer E, Yildiz O, Kayaalti Z, Sayal A. CARDIOTOXIC EFFECTS OF ANABOLIC-ANDROGENIC STEROIDS GENERAL SPECIFICATIONS OF ALGAE AND THEIR IMPORTANCE ON PHARMACY. Vol. 39, *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm*, Ankara. 2010.
114. Hafizi S, Wharton J, Morgan K, Allen SP, Chester AH, Catravas JD, et al. Expression of Functional Angiotensin-Converting Enzyme and AT₁ Receptors in Cultured Human Cardiac Fibroblasts. *Circulation*. 8 de Dezembro de 1998;98(23):2553–9.
115. Marqueti R de C, Hashimoto NY, Durigan JLQ, Batista e Silva LL, Almeida JA de, Silva M da G da, et al. Nandrolone increases angiotensin-I converting enzyme activity in rats tendons. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Junho de 2015;21(3):173–7.
116. Young MJ, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptors in the heart: lessons from cell-selective transgenic animals. *Journal of Endocrinology*. Janeiro de 2015;224(1):R1–13.
117. KAI H, KUWAHARA F, TOKUDA K, IMAIZUMI T. Diastolic Dysfunction in Hypertensive Hearts: Roles of Perivascular Inflammation and Reactive Myocardial Fibrosis. *Hypertension Research*. 2005;28(6):483–90.
118. Rowland TW. Serum Testosterone Response to Training in Adolescent Runners. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 de Agosto de 1987;141(8):881.
119. Strauss RH. Weight loss in amateur wrestlers and its effect on serum testosterone levels. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 20 de Dezembro de 1985;254(23):3337–8.
120. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol*. 1 de Janeiro de 1989;66(1):498–503.
121. Wrzosek M, Woźniak J, Włodarek D. The causes of adverse changes of testosterone levels in men. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2 de Setembro de 2020;15(5):355–62.

122. Hall RCW, Hall RCW. Abuse of Supraphysiologic Doses of Anabolic Steroids. *South Med J*. Maio de 2005;98(5):550–5.
123. Zaugg M, Jamali NZ, Lucchinetti E, Xu W, Alam M, Shafiq SA, et al. Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. *J Cell Physiol*. 2001;187(1):90–5.
124. D’Ascenzo S, Millimaggi D, Di Massimo C, Saccani-Jotti G, Botrè F, Carta G, et al. Detrimental effects of anabolic steroids on human endothelial cells. *Toxicol Lett*. 8 de Março de 2007;169(2):129–36.
125. Legros A, Mcconnell D, Murry T, Edavettal M, Racey-Burns LA, Shepherd RE, et al. The effects of 17-methyltestosterone on myocardial function in vitro [Internet]. Vol. 32, *Med. Sci. Sports Exerc*. 2000. Disponível em: <http://www.msse.org>
126. VANDER. *Human Physiology -Ptb -Wb/15.*: McGraw Hill Higher Education; 1990.
127. Zile MR, Baicu CF, S. Ikonomidis J, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial Stiffness in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 7 de Abril de 2015;131(14):1247–59.
128. Woessner JF. The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this imino acid. *Arch Biochem Biophys*. Maio de 1961;93(2):440–7.
129. Kara M, Ozcagli E, Kotil T, Alpertunga B. Effects of stanozolol on apoptosis mechanisms and oxidative stress in rat cardiac tissue. *Steroids*. Junho de 2018;134:96–100.
130. Ronchi SN, Mass EMSW, Bernardina NRD, de Melo Júnior AF, dos Santos WC, de Andrade TU, et al. Low and high doses of oxandrolone promote pathological cardiac remodeling in young male rats. *Steroids*. Junho de 2021;170:108814.
131. Zhihao L, Jingyu N, Lan L, Michael S, Rui G, Xiyun B, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure. *Heart Fail Rev*. 7 de Maio de 2020;25(3):523–35.
132. MacLennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Julho de 2003;4(7):566–77.

133. Hassan AF, Kamal MM. Effect of exercise training and anabolic androgenic steroids on hemodynamics, glycogen content, angiogenesis and apoptosis of cardiac muscle in adult male rats. Vol. 7, International Journal of Health Sciences. 2013.
134. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. Cell Death Differ. 28 de Fevereiro de 1999;6(2):99–104.
135. AMMAR E, SAID S, HASSAN M. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. Pharmacol Res. Setembro de 2004;50(3):253–9.
136. Dickstein K, Timmermans P, Segal R. Losartan: a selective angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist for the treatment of heart failure. Expert Opin Investig Drugs. 23 de Novembro de 1998;7(11):1897–914.
137. Barbosa Neto O, da Mota GR, De Sordi CC, Resende EAMR, Resende LAPR, Vieira da Silva MA, et al. Long-term anabolic steroids in male bodybuilders induce cardiovascular structural and autonomic abnormalities. Clinical Autonomic Research. 10 de Abril de 2018;28(2):231–44.
138. Lane HA, Grace F, Smith JC, Morris K, Cockcroft J, Scanlon MF, et al. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. Vol. 36, European Journal of Clinical Investigation. 2006.