

Efeitos adversos dos esteróides androgénicos a nível cardiovascular

Geraldo Miguel Pires Assunção

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof^a. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira
Co-orientador: Dr. José Pedro Teixeira Matias

maio de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Geraldo Miguel Pires Assunção, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39547 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 02 /05 /2023

A handwritten signature in black ink that reads "Geraldo Miguel Pires Assunção". The signature is written in a cursive style and is centered on the page.

Dedicatória

Aos que não conseguiram assistir a esta minha caminhada, mas sei que estejam onde estiverem estarão extremamente orgulhosos.

Agradecimentos

Agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Elisa Cairrão, por confiar em mim e no meu trabalho, e pela paciência infinita e disponibilidade constante na ajuda ao desenvolvimento desta tese.

Agradecer à Dra. Graça Gabriel por todo o auxílio prestado quando necessário.

Ao grupo de amigos que me acompanhou ao longo destes 6 anos, por todos os momentos que eternizámos juntos. Desde saídas à noite, noitadas a estudar, férias, estágios, alegrias e tristezas, vivemos de tudo. Digo até que seria capaz de voltar atrás no tempo só para poder viver mais 6 anos destes, claro, na vossa companhia. Terão sempre aqui, deste lado, um amigo com o qual podem contar.

Um obrigado àqueles que conheci mais tarde, afilhados e não só, que apesar do pouco tempo partilhado, deixaram marcas neste coração que certamente nunca irão desaparecer. Tenho um orgulho imenso em poder ter feito parte deste vosso início de caminhada, e espero de alguma forma ter-vos marcado a vocês como vocês me marcaram a mim.

Agradeço à Tuna-MUs, Tuna Médica da Universidade da Beira Interior, por todo o trabalho e responsabilidade atribuída, por todos os locais visitados, prémios de pandeiretas vencidos, prémios de estandartes perdidos, e acima de tudo por todas as histórias e momentos de convívio. A todos os membros desta família com os quais tive o prazer de me cruzar e, especialmente, aos 7 irmãos da “Best Generation of Tunings” ao lado dos quais passei de tudo, um enorme obrigado. Somos sem dúvida a “tuna mais tuna”, e levo as vossas amizades para a vida.

Um agradecimento ainda a todos aqueles que não referi anteriormente, com os quais partilhei parte deste percurso. Especial ênfase para os meus padrinhos/madrinhas e para os nossos praxantes em geral, que nos abriram as portas desta cidade e foram, sem dúvida alguma, O exemplo a seguir.

À Covilhã, agradecer tudo aquilo que me deu sem nunca pedir nada em troca. Nunca pensei criar tamanha ligação a um sítio, do qual ficará sempre esta saudade do passar de um tempo, que não volta. Um bem haja!

Por fim, agradecer aos 2 pilares da minha vida. As 2 pessoas que amo incondicionalmente. As 2 pessoas que me moldaram no homem que sou hoje e que, certamente, são a razão de eu estar onde estou neste momento. Não há páginas nem palavras suficientes para descrever tudo aquilo que vocês fizeram por mim ao longo destes 6 anos. Por todo o esforço e carinho, Mãe e Pai, estar-vos-ei eternamente grato.

Resumo

Introdução: Sendo competição e desporto ambos parte integrante das nossas culturas desde os primórdios da humanidade, a necessidade de acompanhar a evolução dos tempos e da ciência por parte dos atletas leva a que, por vezes, estes recorram a substâncias exógenas de forma a aumentarem o seu rendimento desportivo. Esta busca por uma melhor performance desportiva, associada à atual influência das redes sociais e dos media na conceção da imagem das pessoas, levam a uma procura crescente destes produtos que proporcionem resultados visíveis o mais rapidamente possível, não só por atletas profissionais, mas também por desportistas amadores. Uma das substâncias mais usadas atualmente neste contexto são os esteróides androgénicos anabólicos (anabolic androgenic steroids). Assim, esta revisão bibliográfica tem como principal objetivo analisar as principais consequências cardiovasculares causadas pela toma destas substâncias, e alertar os consumidores das mesmas para os riscos a longo prazo aquando destes consumos.

Objetivos: Alertar a população geral, mas principalmente entidades reguladoras do desporto, treinadores e inclusive médicos, para a globalização do doping; Sensibilizar para o uso cada vez mais comum dos esteróides anabolizantes androgénicos, não só por atletas de alta competição e bodybuilders, como também pelo simples frequentador de ginásio ou desportista amador; Dar a conhecer, principalmente aos consumidores, os diversos efeitos adversos do consumo de EAA, com especial enfoque num dos tipos de complicações mais relacionadas, as cardiovasculares; Abordar formas de prevenir e melhorar a deteção destes consumos nos diversos contextos quer profissionais quer amadores, preferencialmente antes das suas consequências se tornarem irreversíveis.

Metodologia: A presente dissertação foi realizada procedendo-se à pesquisa bibliográfica de artigos científicos através das bases de dados *PubMed*, *b-on*, *EBSCO HOST* e *ClinicalKey*. A seleção dos mesmos foi feita consoante a sua relevância para o tema em questão e foi dada preferência àqueles publicados na última década. Ao longo desta leitura foram ainda selecionados outros artigos e referências que constavam nestes.

Conclusão: Como foi possível comprovar pela bibliografia revista, a patologia cardiovascular com associação aos EAA mais bem documentada é a hipertrofia cardíaca (mais concretamente do ventrículo esquerdo) associada à disfunção cardíaca geral (sistólica e diastólica, maioritariamente esquerda). Os casos de morte súbita por paragem cardíaca

são também inúmeros, sendo que por vezes o mecanismo que origina esta paragem não é descrito. As arritmias de diversos tipos (algumas fatais), os eventos resultantes do estado de hipercoagulabilidade/pro-trombótico induzido, e a fibrose cardíaca, têm todos algum suporte bibliográfico e cada vez mais são relatados. A hipertensão arterial e as alterações no metabolismo lipídico parecem ser eventos potencialmente mais curtos e reversíveis, sendo que em consumos crónicos muito longos podem ter outra apresentação. Outras consequências, nomeadamente a calcificação vascular e a cardiomiopatia dilatada, foram também descritas, apesar de menos apoiadas pela literatura. Como podemos perceber, apesar da literatura disponível nos dar já uma boa perceção das consequências cardiovasculares do EAA, este tema continua em estudo e muitas das associações mencionadas ainda necessitam de um melhor suporte científico.

Palavras-chave

Doping; Desporto; Testosterona; Esteróides anabolizantes androgénicos; Doenças Cardiovasculares

Abstract

Introduction: With competition and sports being an integral part of our cultures since the dawn of humanity, the need for athletes to keep up with the advances in science sometimes leads them to resort to exogenous substances in order to enhance their sports performance. This pursuit of better sports performance, coupled with the current influence of social platforms and the media in people's image conception, leads to a growing demand for products that provide visible results as quickly as possible, not only among professional athletes, but also among amateur sports enthusiasts. One of the most commonly used substances in this context are anabolic androgenic steroids. Therefore, this literature review aims to highlight the main cardiovascular consequences caused by taking these substances, and to alert consumers of the long-term risks associated with their use.

Objectives: To raise awareness among the general population, especially among sports governing bodies, coaches, and even doctors, about the globalization of doping; Sensitize for the increasingly more common use of anabolic androgenic steroids, not only among elite athletes and bodybuilders, but also among gym members and amateur sports enthusiasts; To inform, especially the consumers, about the various adverse effects of anabolic androgenic steroids use, with special focus on one of the most reported types of complications - the cardiovascular ones; To address ways of preventing and improving the detection of such use in both professional and amateur contexts, preferably before the consequences become irreversible.

Methodology: The present dissertation was elaborated by carrying out a bibliographic research of scientific articles through the *PubMed*, *b-on*, *EBSCO HOST*, and *ClinicalKey* databases. The selection of articles was based on their relevance to the topic in question, with preference given to those published in the last decade. Throughout this reading, other articles and references listed within them were also utilized.

Conclusion: As it was possible to verify by the reviewed bibliography, the best documented cardiovascular pathology associated with anabolic androgenic steroids is cardiac hypertrophy (more specifically of the left ventricle) associated with global cardiac dysfunction (systolic and diastolic, mostly left). There are also several cases of sudden death due to cardiac arrest, and sometimes the mechanism that causes this arrest is not described. Arrhythmias of various types (some of them fatal), events resulting from the

hypercoagulable/pro-thrombotic state induced, and cardiac fibrosis, all have some bibliographic support and are increasingly being reported. Arterial hypertension and changes in lipid metabolism seem to be potentially shorter and reversible events, however in very long chronic consumption they may have another clinical presentation. Other consequences, namely vascular calcification and dilated cardiomyopathy, have also been described, although less supported by the literature. As we can see, despite the available literature already giving us a good perception of anabolic androgenic steroids cardiovascular consequences, this topic is still under study and many of the associations mentioned are still in need of better scientific support.

Keywords

Doping; Sports; Testosterone; Anabolic androgenic steroids; Cardiovascular Diseases

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract.....	xi
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos	2
2. Metodologia.....	3
3. Androgénios.....	5
3.1 Testosterona	5
4. Doping no Desporto	7
4.1 Esteróides Androgénicos Anabólicos (EAA)	8
4.1.1 Efeitos Adversos Gerais dos EAA	10
5. Consequências Cardiovasculares dos EEA.....	13
5.1 Calcificação Vascular	13
5.2 Aterosclerose	13
5.3 Hipertensão Arterial.....	14
5.4 Efeito Trombótico e Pro-coagulante	15
5.5 Apoptose e Fibrose Miocárdica	17
5.6 Hipertrofia Cardíaca e Disfunção Funcional	18
5.7 Cardiomiopatia Dilatada	20
5.8 Arritmias	21
5.9 Paragem Cardíaca Súbita	22
6. Conclusão	27
7. Bibliografia	31

Lista de Figuras

Figura 1 - Metabolismo da testosterona 5

Lista de Tabelas

Tabela 1 - EAA mais utilizados no desporto.	9
Tabela 2 - Efeitos dos esteróides androgénicos anabolizantes a nível cardiovascular	24

Lista de Acrónimos

AngioTC	Angiografia por tomografia computadorizada
ApoA	Apolipoproteína A
ApoB	Apolipoproteína B
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronária
DHEA	<i>(Dehydroepiandrosterone)</i> Dehidroepiandrosterona
EAA	Esteróides androgénicos anabólicos
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FSH	<i>(Follicle stimulating hormone)</i> Hormona folículo-estimulante
GnRH	<i>(Gonadotropin releasing hormone)</i> Hormona libertadora de gonadotrofina
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HDL	<i>(High density lipoprotein)</i> Lipoproteína de alta densidade
LDL	<i>(Low density lipoprotein)</i> Lipoproteína de baixa densidade
LH	<i>(Luteinizing hormone)</i> Hormona Luteinizante
PAF	Fator de ativação plaquetário
SHBG	<i>(Sexual hormone binding globuline)</i> Globulina de ligação de hormonas sexuais
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
VHB	Vírus da hepatite B
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VO ₂	Volume de oxigénio
WADA	<i>(World Anti-doping Agency)</i> Agência Mundial Anti-doping

1. Introdução

Antigamente, para alguém se tornar um ótimo atleta ou um desportista de renome era preciso não só ter um talento inato, como também ter alguma sorte relativamente às conjunturas socioeconómicas nas quais a pessoa crescia e ao meio que a envolvia. Nas últimas décadas, a evolução do desporto juntamente com a melhoria das condições inerentes às sociedades e populações nas quais habitamos, tornaram-no mais acessível, mais concorrido e, acima de tudo, mais competitivo.

Sendo competição e desporto ambos parte integrante das nossas culturas desde os primórdios da humanidade, a necessidade de acompanhar a já referida evolução dos tempos e da ciência por parte dos atletas leva a que, por vezes, estes recorram a substâncias exógenas de forma a aumentarem o seu rendimento desportivo. No intuito de aperfeiçoar este rendimento, surge o conceito de doping no desporto, ou seja, substâncias exógenas usadas para melhorar o desempenho atlético, energia, capacidade de trabalho ou aparência física (1).

Esta busca por uma melhor performance desportiva, associada à atual influência das redes sociais e dos media na conceção da imagem das pessoas, levam a uma procura crescente destes produtos que proporcionem resultados visíveis o mais rapidamente possível, não só por atletas profissionais, mas também por desportistas amadores (2).

Uma das substâncias mais usadas atualmente neste contexto são os esteróides androgénicos anabólicos (anabolic androgenic steroids). Os EAA são análogos sintéticos da testosterona e derivados, manipulados laboratorialmente para maximizar os efeitos anabólicos e minimizar os efeitos laterais androgénicos da testosterona, ou seja, têm como principal objetivo a estimulação do crescimento e maturação dos tecidos não-reprodutores (isto é, o crescimento muscular) (3).

Estas substâncias têm uma diversa gama de efeitos adversos, nomeadamente a nível hepático, genito-urinário, psiquiátrico, músculo-esquelético, dermatológico e cardiovascular (4,5). Contudo, o efeito do abuso destas substâncias a nível cardiovascular continua sob intensa investigação.

Assim, esta revisão bibliográfica tem como objetivo primário identificar as principais consequências cardiovasculares causadas pela toma destas substâncias, e alertar os consumidores das mesmas para os riscos a longo prazo aquando destes consumos.

1.1 Objetivos

Os objetivos principais desta dissertação são os seguintes:

- Alertar a população geral, mas principalmente entidades reguladoras do desporto, treinadores e inclusive médicos, para a globalização do doping;
- Sensibilizar para o uso cada vez mais comum dos esteróides anabolizantes androgénicos, não só por atletas de alta competição e bodybuilders, como também pelo simples frequentador de ginásio ou desportista amador;
- Dar a conhecer, principalmente aos consumidores, os diversos efeitos adversos do consumo de EAA, com especial enfoque num dos tipos de complicações mais relatadas, as cardiovasculares;
- Abordar formas de prevenir e melhorar a deteção destes consumos nos diversos contextos quer profissionais quer amadores, preferencialmente antes de as suas consequências se tornarem irreversíveis.

2. Metodologia

A presente dissertação foi realizada procedendo-se à pesquisa bibliográfica de artigos científicos através das bases de dados *PubMed*, *b-on*, *EBSCO HOST* e *ClinicalKey*, utilizando os termos: “doping in sport*”, “performance enhancing drug*”, “Blood Doping*”, “Cardiovascular” e “anabolic androgenic steroid*”. Nesta pesquisa foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, e foram utilizadas as conjugações possíveis com os termos anteriormente referidos.

Na pesquisa não foi introduzido qualquer filtro quanto a tipo de fonte, data de publicação ou idioma, no entanto só foram analisados artigos em inglês. A seleção dos mesmos foi feita consoante a sua relevância para o tema em questão e foi dada preferência àqueles publicados na última década. Ao longo desta leitura foram ainda selecionados outros artigos e referências que constavam nestes. Tudo isto foi complementado com o recurso a sites e páginas web de organizações cujo teor era relevante para o tema.

3. Androgénios

Os androgénio (hormonas sexuais masculinas, pertencentes à classe das hormonas esteróides) têm um importante papel na função e desenvolvimento do sistema reprodutor masculino. Estes são responsáveis por diversos mecanismos fisiológicos tais como o desenvolvimento de massa muscular, a manutenção da densidade óssea e a eritropoiese (3).

3.1 Testosterona

Dentro deste grupo de hormonas a testosterona é a mais importante, fazendo parte de um conjunto de androgénios que resultam quer do metabolismo direto do colesterol, quer pela internalização de partículas lipoproteicas de baixa densidade (LDL) e subsequente processamento do colesterol a nível intracelular (3,6,7). Este metabolismo pode ser visualizado na figura 1.

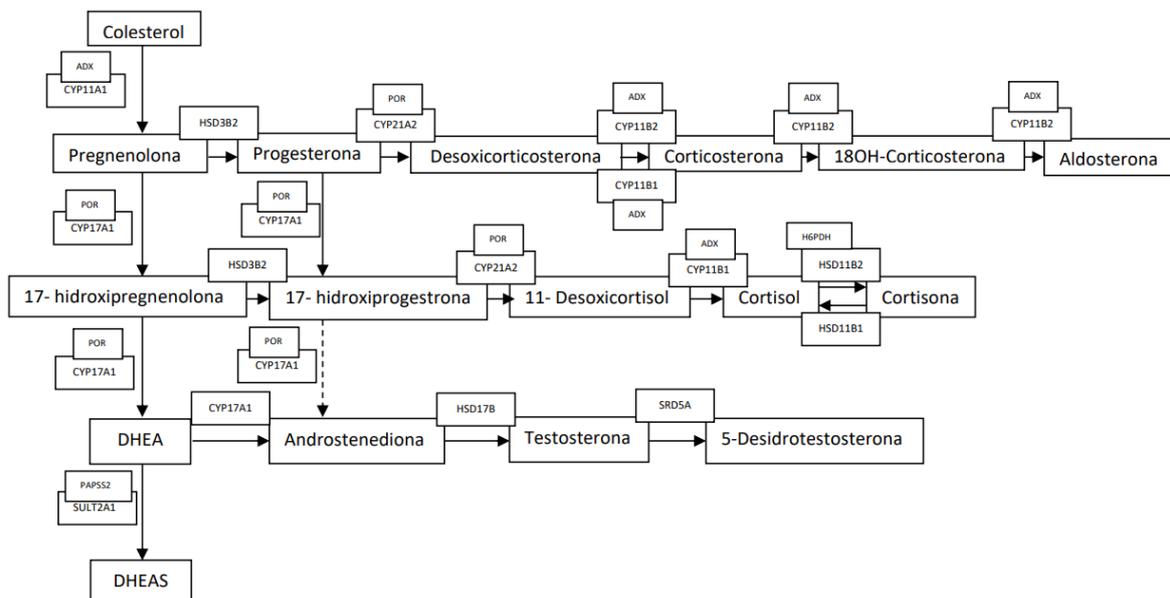


Figura 1 - Metabolismo da testosterona. Adaptado de (3)

Ao nível da circulação sanguínea, a testosterona é o androgénio em maior quantidade total, sendo que grande parte do seu todo não se encontra livre (apenas 2-3% está neste estado). Esta encontra-se predominantemente ligada a proteínas séricas como as SHBG (Sexual

Hormone Binding Globuline) e à albumina (8,9). Nos homens, cerca de 95% da testosterona livre é de produção testicular (3).

Como já referido previamente, a testosterona é produzida nos testículos. Este processo começa no hipotálamo, que secreta a hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) em pulsos (aproximadamente a cada 2 horas). Esta, por sua vez, estimula as células da hipófise anterior a secretar hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH). A hormona luteinizante estimula então as células de Leydig presentes nos testículos a produzir testosterona, que pode por sua vez sofrer dois processos - redução e aromatização - dando origem aos seus metabolitos di-hidrotestosterona e estradiol, respetivamente (3,10-12).

Outros androgénios incluem a androstenediona e a desidroepiandrosterona (DHEA), que são secretadas no córtex adrenal, tendo estes uma potência muito menor que a testosterona e habitualmente pouca significância fisiológica no homem adulto (13).

No que toca às suas funções no organismo humano, a testosterona (e seus metabolitos ativos) tem um diverso leque de sistemas com os quais se relaciona, particularmente no sexo masculino. Esta tem um papel na regulação do libido e função erétil; na maturação normal do fenótipo masculino aquando da embriogénese; no desenvolvimento sexual pubertário e sua manutenção na idade adulta; na regulação do eixo hipotálamo-hipófise e sua secreção de gonadotrofinas; no processo de encerramento das epífises dos ossos longos; na espermatogénese (14,15).

Adicionalmente (e tendo em conta a posterior discussão ao nível desta dissertação) a testosterona tem vários efeitos importantes ao nível da performance desportiva, contribuindo para uma melhoria da mesma, nomeadamente: crescimento e aumento da massa muscular e óssea (16); diminuição da percentagem de massa gorda (17); aumento da eritropoiese e hematócrito (18); papel anti-inflamatório (19) e na aceleração da recuperação muscular (20). Tendo em conta todas estas vantagens competitivas que a testosterona proporciona (12), cada vez mais se procuram compostos sintéticos semelhantes que possam aumentar o desempenho dos atletas (entre os quais os EAA que falaremos posteriormente).

4. Doping no Desporto

O conceito de doping tem estado em constante desenvolvimento e mudança ao longo de cada ano que passa. De uma forma mais objetiva, o termo doping refere-se ao consumo de substâncias exógenas proibidas pelas entidades reguladoras do desporto, com o intuito de melhorar a performance dos atletas aos mais diversos níveis (1,21,22).

A evolução exponencial recente da tecnologia e da ciência fizeram com que estas substâncias fossem cada vez mais aperfeiçoadas e utilizadas, mas ao mesmo tempo também aumentaram o grau de especificidade dos métodos de controlo anti-doping, de forma que o crivo para estas substâncias seja cada vez menor.

Um dos órgãos responsáveis por esse controlo cada vez mais apertado é a Agência Mundial Antidoping ou WADA (World Anti-doping Agency), que anualmente atualiza a lista de todas as substâncias e métodos proibidos no mundo do desporto, juntamente com o Código Mundial Antidoping onde constam as políticas, normas e regulamentos que as mais diversas entidades e autoridades em causa devem seguir (23).

Entre as substâncias abrangidas pela WADA nesta lista supracitada encontram-se: agentes anabólicos (nomeadamente os EAA), hormonas peptídicas, fatores de crescimento, agonistas beta2, moduladores metabólicos, diuréticos, estimulantes, narcóticos, glicocorticóides, entre outros. Métodos como a manipulação do sangue ou de componentes sanguíneos, doping genético e celular, e ainda a tentativa de adulteração ou falsificação de um controlo/teste anti-doping são também descritas no mesmo documento e alvo de punição (21,24).

Um dos grandes problemas nos dias de hoje é que cada vez mais o consumo de substâncias exógenas se está a tornar uma realidade na sociedade em geral (de maior prevalência no sexo masculino), não estando somente ligada ao doping em atletas de alta competição. Os bodybuilders são, por exemplo, um dos grupos nos quais isto mais se aplica. Porém, com o emergir das redes sociais e da importância da imagem corporal como algo indispensável e capital para o ser humano, este consumo quase “recreativo” é cada vez mais normal na simples pessoa que frequenta o ginásio e quer obter resultados visíveis com maior rapidez e menor esforço (21).

Contudo, e como referido anteriormente, este trabalho irá apenas abordar um dos grupos de substâncias mais utilizados como doping, os esteróides anabolizantes androgénicos.

4.1 Esteróides Androgénicos Anabólicos (EAA)

Os EAA são derivados sintéticos da testosterona inicialmente desenvolvidos para efetuar terapia de reposição de hormonal esteróide e para tratamento de condições debilitantes. Atualmente, sob indicação médica, estes podem ser utilizados em diversas situações: hipogonadismo primário; hipogonadismo hipogonadotrófico; puberdade tardia em rapazes; disfunção do eixo hipotálamo-hipófise; sarcopenia de origem oncológica; VIH em estadio avançado; queimaduras severas; insuficiência renal crónica e doenças pulmonares; entre outras (25–28).

Sendo estes compostos um derivado da testosterona com funções muito semelhantes, têm um componente de grande utilidade, o anabólico, e um menos desejado clinicamente, o androgénico. Esta tentativa de dissociação tem sido trabalhada ao longo dos últimos anos, mas os indesejáveis efeitos colaterais androgénicos (acne, hirsutismo, alopecia, etc) são ainda responsáveis pelo uso clínico limitado destas substâncias (29).

Existe um vasto leque de EEA (30), estando os principais representados na tabela 1. Como já foi referido, todos eles têm um importante componente anabólico. Posto isto, têm sido cada vez mais usados pelo seu potencial de aumentar a síntese proteica e diminuir a sua destruição, tendo assim efeito no aumento da massa muscular e da força (4,31,32).

Tabela 1 - EAA mais utilizados no desporto. Adaptado de (4)

EAA exógenos frequentemente usados e drogas que aumentam EAA endógenos	
EAA	Drogas que aumentam EAA endógenos
<u>EAA (nome genérico)</u> Bolandiol Clostebol Danazol Drostanolona (Masteron) Gestrinona Metandienona (Dianabol) Metenolona (Primobolan) Oxandrolona (Anavar) Oximetolona (Anadrol) Estanozolol (Winstrol) Tetrahydrogestrinona Trenbolona (Trenabol)	<u>Gonadotropinas</u> Gonadotropina coriônica humana LH recombinante humano <u>Inibidores da Aromatase</u> Anastrozol Letrozol Exemestano <u>Moduladores seletivos de recetores de estrogénio</u> Clomifeno Raloxifeno
<u>EAA endógenos usados como drogas</u> Testosterona Dihidrotestosterona Boldenona (Equipoise) Nandrolona (Durabolin)	<u>Precusores de testosterona</u> Androstenediona Androsterona Desidroepiandrosterona

São a droga mais usada a nível mundial com o objetivo de melhorar a aparência e a performance desportiva (em inglês, performance and appearance enhancing drugs), isto no atletismo de alta competição, desportos recreativos e bodybuilding (33), como documentado em estudos epidemiológicos e em amostras positivas detetadas em controlos da WADA (5,34,35). Em 2021 estes foram o agente de doping mais frequentemente detetado, perfazendo cerca de 40% das substâncias identificadas em todos os resultados analíticos adversos obtidos em laboratórios acreditados pela WADA (36,37).

Posto isto, é fácil perceber que estes consumos se associam acima de tudo a homens mais jovens, e praticantes de algum tipo de desporto que beneficie do seu uso. No entanto, mesmo em homens com uma idade mais avançada estes consumos podem ser iniciados, nestes casos mais com o intuito de se sentirem jovens, de aumentar a sua qualidade de vida, e essencialmente de melhorar o seu desempenho na vida sexual (38).

O uso global de EAA é alvo de diversos questionários principalmente a atletas, mas também ao público em geral. Porém, tem sido difícil chegar a conclusões cientificamente credíveis, já que todos estes estudos estão sempre dependentes da honestidade e transparência da pessoa. Torna-se assim muito provável que muitos destes resultados sejam algo enviesados, dado que a maioria dos atletas ou pessoas sujeitas a estas questões, respondem da forma eticamente mais correta e aceitável, negando consumos ilícitos de qualquer espécie (4).

Os estudos recentes baseados em questionários dirigidos a atletas de alta competição são poucos, e quase todos incorporam a falácia supracitada. Uma forma de aumentar a

veracidade e o rigor científico dos mesmos está em fazer questionários baseados em questões hipotéticas. A título de exemplo, em 2013 Connor et al. (39) realizou um estudo composto por 212 praticantes de atletismo de pista de elite, no qual cerca de 12% aceitariam tomar um droga ilegal e indetetável que melhorasse a sua performance desportiva (sem outro tipo de consequências), caso fossem recompensados com uma medalha de ouro Olímpica.

Uma meta-análise de estudos realizada em 2014 a nível global mostrou que a prevalência associada ao uso de EAA durante a nossa vida é de 6,4% nos homens e de 1,6% em mulheres, pese embora a população abrangida por estes estudos ser em grande parte constituída por atletas, membros de ginásios e outros grupos nos quais o consumo de EAA seria mais provável (40). Outros dados fornecidos por Hon et al. (41) através de questionários usando a técnica de resposta randomizada, dizem-nos que a prevalência do doping em desportos de elite rondará percentagens entre os 14% e os 39%, dependendo dos sub-grupos de atletas abrangidos. Este valor talvez já se aproxime mais daquilo que é o valor real, sendo que este será sempre difícil de quantificar com precisão.

4.1.1 Efeitos Adversos Gerais dos EAA

Apesar de todos os enviesamentos possíveis, os dados mencionados anteriormente dão-nos uma ideia da globalização do doping, especificamente do consumo dos EAA.

Uma questão muitas vezes esquecida quando se aborda este tema, são os possíveis efeitos nefastos destas substâncias para a nossa saúde. Relativamente às consequências que advêm do consumos dos EAA estas são diversas (42) e, como é lógico, estão relacionadas diretamente com as doses consumidas (já que os seus efeitos são dose dependentes) e, acima de tudo, com o tempo de consumo. É sabido que quanto maior for o tempo de consumo associado a cada pessoa, mais deletérios poderão ser os seus resultados. Normalmente, os consumidores crónicos, predominantemente do sexo masculino (sendo a vasta maioria dos estudos focados nestes, e em menor número nas mulheres), iniciam o uso muito cedo (como adultos jovens). Como com qualquer outra droga, muitos deles ficam viciados, necessitando deste consumo para se sentirem esteticamente bem com eles mesmos (43).

A falta de ênfase da literatura, juntamente com a falta de literacia de muitos daqueles que tomam EAA, faz com que haja uma ideia geral de muitos de que o único risco/consequência

destes consumos ilícitos seja o facto de poderem ser apanhados e punidos em concordância (2).

Assim sendo, é importante referir alguns efeitos adversos relatados ao nível (2,4,36,44-49):

- Hepático: icterícia colestática; neoplasias hepáticas benignas e malignas (adenoma, carcinoma hepatocelular, etc); quistos; peliose hepática.
- Renal: insuficiência renal.
- Infecções (por partilha de agulhas): VIH; VHB.
- Dermatológico: acne; estrias cutâneas.
- Hematológico: aumento da hemoglobina e hematócrito.
- Musculoesquelético: roturas musculares e lesões ligamentares ou tendinosas; maturação óssea prematura; fechamento das placas epifisárias dos ossos longos.
- Neuropsiquiátrico: comportamento agressivo e mudanças de humor; episódios de mania/hipomania.
- Efeitos adversos específicos do homem: ginecomastia; atrofia testicular; oligospermia ou azoospermia; diminuição do líbido; disfunção erétil; infertilidade; HBP.
- Efeitos adversos específicos da mulher: virilização (hirsutismo, calvície de padrão masculino, atrofia mamária e voz mais “grossa”); ciclos menstruais irregulares; hipertrofia do clítoris.

Alguns destes efeitos adversos variam dependendo do tipo e da dose de EAA, e podem ser reversíveis mediante a cessação completa e atempada (44). Outros, como a hipertrofia ventricular esquerda ou o hipogonadismo, por exemplo, podem prevalecer por algum tempo mesmo após a descontinuação (2,50,51). Quanto maior for a dose, a quantidade de agentes usados em simultâneo e a duração do uso, mais os seus consumidores estão sujeitos a ter um distúrbio de ansiedade ou até um transtorno depressivo major, o mesmo se aplicando após uma possível cessação (sintomas de abstinência/privação). Estes casos estão também mais associados a um consumo simultâneo de outras drogas ilícitas (nomeadamente a heroína) (52) e a um abuso concomitante de substâncias como a cafeína, a canábis ou o álcool (49). A taxa de mortalidade e o risco de morte, como seria de esperar, são também maiores nestes grupos.

Um estudo realizado (53) a indivíduos que tomavam EAA regularmente há pelo menos 2 anos, em comparação com um grupo de não consumidores, mostrou ainda que estes tinham uma capacidade visuoespacial muito diminuída (apesar de não haver diferenças significativas na capacidade de atenção, rapidez de resposta ou memória verbal).

Por tudo aquilo que já foi mencionado até agora, é possível perceber que os EAA têm um potencial efeito nocivo para o nosso organismo quase na sua globalidade, estando qualquer uma destas áreas ainda sob intensa investigação.

5. Consequências Cardiovasculares dos EEA

Seguidamente, vamos abordar mais a fundo os efeitos adversos destes consumos no sistema cardiovascular, olhando mais ao pormenor para as consequências nefastas dos EAA a nível cardíaco, as quais estão em parte resumidas na tabela 2.

5.1 Calcificação Vascular

Estudos experimentais realizados por Zhu et al. (54) a tecidos da artéria femoral e válvulas calcificadas (cl clinicamente diagnosticadas e comprovadas) sugerem que os androgénios e seus derivadas estarão envolvidos no aumento da calcificação vascular através da ligação aos recetores androgénicos, induzindo diretamente dano celular, o que leva à perda de elasticidade, aumento da deposição de tecido conetivo na área afetada e derradeiramente à hiperplasia tecidular com fibrose (55).

Apesar de tudo a calcificação vascular associada aos EAA é um dado com pouco suporte científico ao nível da bibliografia mais recente, pelo que é necessário um maior aprofundamento desta relação para a podermos afirmar com certeza.

5.2 Aterosclerose

É cada vez mais conhecida a influências dos EAA no metabolismo dos lípidos e, conseqüentemente, no acelerar do processo de desenvolvimento de placas de aterosclerose. Estas alterações induzidas no metabolismo lipídico levam a uma diminuição dos níveis sanguíneos de colesterol HDL, e inversamente a um aumento dos níveis de colesterol LDL. Há também um aumento nos valores dos triglicérides e da apolipoproteína B, juntamente com um decréscimo da apolipoproteína A. Por fim, existe ainda um aumento da inflamação e do stress oxidativo a nível endotelial, o que leva a uma diminuição na síntese de óxido nítrico (56,57).

Peoples et al. (58) reporta que o consumo de EAA a longo prazo resulta num aumento dos níveis de homocisteína sanguínea, com conseqüente aumento do risco de aterosclerose coronária e da incidência de DAC devido a esta hiperhomocisteinemia (55).

Posto isto, todo este contexto leva a um conseqüente aumento do risco de vir a desenvolver DAC e doença cerebrovascular. De referir que estes parâmetros analíticos poderão retornar ao seu normal após algumas semanas ou meses, caso haja cessação completa no uso destas substâncias (51,55,59).

Baggish et al. (60) mostraram que o desenvolvimento de placas ateroscleróticas coronárias é muito mais rápido em levantadores de pesos com histórico de consumo de EAA comparativamente a praticantes não consumidores, e que este está diretamente relacionado com o tempo de consumo de cada atleta (sendo tanto mais desenvolvida a doença aterosclerótica quanto maior o tempo de consumo associado).

P. Adami et al. (61) corroboram os dados anteriormente relatados, referindo que existe um aumento de volume nas placas ateroscleróticas coronárias nos consumidores de EAA em comparação com atletas não consumidores, o que leva a uma muito mais célere progressão para DAC.

Podemos assim ver que a aterosclerose associada ao consumo de EAA é uma consequência bastante relatada, sendo diversas as alterações e mecanismos fisiopatológicos que para esta contribuem.

5.3 Hipertensão Arterial

A correlação entre os EAA e a pressão arterial ainda não é clara, mas vários estudos já demonstram o seu papel no aumento da mesma. P. Adami et al. (61) afirma que em jovens atletas que iniciem o seu consumo é possível observar alterações desfavoráveis nos parâmetros lipídicos (aumento do colesterol LDL e uma diminuição manifesta do colesterol HDL) e um aumento na pressão arterial sanguínea.

No entanto, este aumento documentado pode vir a ser reversível em alguns casos, o que na sua maioria indica um afeção renal, visto que estes levam a uma maior retenção de sódio e água, provocando um aumento do volume circulante e conseqüentemente da pressão arterial, voltando esta a estabilizar algum tempo depois do consumo. Caso haja uma irreversibilidade neste aumento da pressão arterial, muito provavelmente esta já se deve a outros efeitos cumulativos que os EAA têm a nível cardiovascular como, por exemplo, a aterosclerose generalizada com compromisso da função das paredes dos vasos. Seja qual

for o mecanismo que leva a estas alterações, a verdade é que os valores podem manter-se alterados durante diversos meses (55,62).

Smit et al. (57) conduziu um estudo em 100 homens adultos, no qual mediu alguns parâmetros após um ciclo de androgénios. Puderam verificar-se várias alterações (comparativamente aos valores normais de cada um), nomeadamente um aumento da pressão arterial, do hematócrito, das plaquetas, do colesterol LDL e da apoB, ao passo que o colesterol HDL, lipoproteína (a) e a apoA sofriam uma diminuição. Aqueles nos quais se usaram preparações orais obtiveram piores resultados ao nível dos parâmetros lipídicos e das plaquetas comparativamente às preparações puramente injetáveis. Apesar de tudo, 3 meses após o término do ciclo, estas alterações já eram praticamente insignificantes, pelo que se concluiu que estas alterações cardiovasculares induzidas eram na sua maioria rapidamente reversíveis após a cessação, e tanto piores quanto o período de tempo de consumo destas substâncias.

Junior et al. (63) mostrou o efeito dos EAA no pós exercício físico visto que, comparando com pressões arteriais de base antes do esforço, estes inibem a hipotensão que seria de esperar algum tempo após o mesmo (basicamente a pressão arterial aquando do esforço mantém-se não sofrendo alterações significativas).

Os EAA promovem também a síntese de moléculas como o tromboxano A₂ que, para além de promover a agregação das plaquetas, é também um vasoconstritor sistémico com potenciais efeitos hipertensivos positivos (55,64).

Num estudo desenvolvido por Patt et al. (25) no qual diversos EAA foram estudados, chegou-se à conclusão que o seu uso prolongado (substâncias como a mesterolona, a mestanolona e a metenolona, por exemplo) pode levar à secreção mineralocorticóide excessiva (principalmente de aldosterona), aumentando o volume de sangue total e conseqüentemente a pressão arterial, diminuindo os níveis de potássio, e promovendo o stress oxidativo, estando assim na base do surgimento de patologia cardiovascular.

5.4 Efeito Trombótico e Pro-coagulante

Os EAA podem interferir diretamente no sistema de coagulação e no processo de fibrinólise. Estas drogas promovem uma produção e agregação plaquetárias, com um aumento da síntese de substâncias como a trombina e tromboxano A₂, que têm papel fundamental no

metabolismo da fibrina e inibem a produção de prostaciclina responsáveis por contrariar esta agregação (prostaglandina I₂, por exemplo) (65).

Estes são alguns dos mecanismos envolvidos na ativação plaquetária e consequente agregação, dos quais podemos ainda destacar o aumento da atividade da ciclooxigenase plaquetária, o aumento dos recetores de tromboxano A₂ (seguido de um aumento da sinalização intracelular através da ligação do tromboxano A₂ aos mesmos, o que resulta num aumento do cálcio plaquetário livre), uma maior afinidade dos recetores androgênicos intracelulares para com a testosterona endógena e um aumento da atividade do fator de ativação plaquetária (PAF, o que induz uma redução nos níveis de óxido nítrico e a conceção de reações endoteliais responsáveis por uma cascata de processos que culminam na ativação de plaquetas) (56).

Segundo Chang et al. (66) existem vários estudos que mostram os efeitos dos EAA na ativação da coagulação. Ao administrar substâncias como o stanozolol em diversos contextos pode observar-se um aumento significativo de fatores tais como o V, o X e a protrombina (67). A administração de danazol em pacientes hemofílicos provocou um aumento dos níveis de fator VIII e IX (68). Num estudo no qual foi usada a oxandrolona verificou-se um aumento do fator V (70%) e também da protrombina (30%), sendo que a protrombina continuava a aumentar mesmo 1 mês após a descontinuação da oxandrolona (69). Estes resultados supracitados, não obstante de mostrarem uma clara tendência procoagulante dos EAA, são retiradas de estudos já algo antigos (sendo importante o surgimento de evidências mais recentes que corroborem estes dados), e foram obtidos em circunstâncias muito específicas, variando mediante a formulação de EAA administrado (nem todos resultam nestes aumentos) (65).

As alterações na coagulação, especialmente quando associadas a uma extensa atividade plaquetária, podem então causar uma diátese trombótica, sendo esta explicativa dos múltiplos eventos tromboembólicos documentados até ao dia de hoje em indivíduos consumidores destas drogas (56).

Posto isto, o consumo abusivo de EAA expõe os seus usuários a um estado de hipercoagulabilidade, com risco aumentado de desenvolver trombos arteriais ou intracardíacos, e da sua disseminação geral através da formação de êmbolos. Este contexto é propício a um aumento na incidência de eventos adversos como enfarte agudo do miocárdio (70), TEP, TVP (71), eventos cerebrovasculares (72), trombose arterial periférica, enfarte abdominal, enfarte renal, entre outros casos já reportados na literatura (56).

Além disso, em doses suprafisiológicas, os EAA podem ter um efeito de vasoespasmo ao afetar a função normal da parede vascular, sendo este ser mais notório em consumidores já com DAC estabelecida, podendo mesmo resultar em enfarte do miocárdio (73). Esta vasoconstrição súbita pode levar por si só a este quadro, ou então causar o desprendimento de porções de placas ateroscleróticas, originando êmbolos que podem obstruir artérias a jusante e conseqüente isquemia miocárdica com necrose (55,74,75).

Em suma, parece existir um efeito persistente ao nível da coagulação nos consumidores abusivos de EAA, que pode dar origem a eventos cardiovasculares de diversos tipos. Dizer apenas que todos os estudos que relacionam estes abusos com o seu risco trombótico sofrem ainda muitas limitações metodológicas, pelo que é difícil defender esta ligação com total certeza e deve continuar a investir-se na sua investigação.

5.5 Apoptose e Fibrose Miocárdica

O uso de EAA está associado à apoptose e fibrose de células do miocárdio, sendo diversos os casos de morte documentados em adultos (grande parte do sexo masculino) associados a estas transformações, especialmente em bodybuilders (71).

Segundo Cecchi et al. (76), mesmo em jovens sem história de patologia crónica conhecida (como aterosclerose ou trombose) mas com alterações do músculo cardíaco devido a longos períodos de hipóxia e consumo de EAA (metenolona e nandrolona), a morte pode ser atribuída a uma insuficiência cardíaca progressiva induzida diretamente por estas substâncias. Estas provocam alterações das células endoteliais e a apoptose de cardiomiócitos por diversos mecanismos. O treino intensivo combinado com o abuso de EAA leva a esta apoptose, resultado do dano mitocondrial e da modificação nas permeabilidades da sua membrana. Tudo isto leva a um estado de hipóxia contínuo do músculo cardíaco, com conseqüente remodelação tecidual e ultimamente fibrose disseminada. Nestas áreas é ainda possível encontrar um número elevado de macrófagos, sem marcadores de reação inflamatória presentes, o que valida os fenómenos apoptóticos (e não necróticos) como causa desta fibrose.

Outros estudos realizados em animais (77) corroboram estes dados, acrescentando e explorando os mecanismos na origem deste fenómeno apoptótico, como por exemplo: o aumento da permeabilidade mitocondrial para o cálcio, levando a um aumento da secreção

de fatores pró-apoptóticos como o citocromo C, o fator indutor de apoptose e caspases (nomeadamente a 3) (55). Estes dados reforçam a ideia de que os EAA podem ter diversos mecanismos fisiopatológicos causadores de lesão e fibrose cardíacas.

Supletivamente, Baumann et al. (78) descreveu o caso de um bodybuilder cujas artérias coronárias não tinham qualquer tipo de alteração patológica, no entanto era possível observar cicatrizes de lesão miocárdica resultantes da fibrose.

Lusetti et al. (33) analisaram 5 casos de mortes associadas ao consumo de EAA (que sofreram investigações forenses), do sexo masculino, entre os 29 e os 39 anos de idade. As principais alterações observadas a nível histológico nestes casos foram a fibrose intersticial miocárdica (em 2 casos) e a hipertrofia ventricular (esquerda ou bilateral, em 3 casos), o que argumenta a favor do efeito fibrótico a longo prazo dos EAA no tecido miocárdico.

Apesar da literatura já existente sobre este tema ser unânime a associar o abuso de EAA com a apoptose e conseqüente fibrose miocárdica, é necessária uma melhor investigação no futuro, e uma procura adicional de argumentos que sustentem esta relação causal.

5.6 Hipertrofia Cardíaca e Disfunção Funcional

Estudos realizados, grande parte com recurso ao EcoDoppler e Ressonância Magnética Cardíaca, mostram a relação entre o consumo crónico de EAA e alterações ao nível da função e estrutura, entre as quais a hipertrofia cardíaca (78,79) com diversas apresentações (hipertrofia do ventrículo esquerdo, do septo interventricular, da parede posterior, etc) (80).

No que concerne ao desenvolvimento desta hipertrofia ventricular esquerda prematura, esta é atribuída a um período prolongado de pressões arteriais elevadas, ou então à ligação direta dos EAA aos recetores androgénicos específicos que estão presentes no miocárdio (61).

É também descrito na literatura um aumento considerável nos níveis de certas enzimas envolvidas no metabolismo da testosterona (tais como a 5-alpha-redutase e a aromatase) e ainda de recetores androgénicos em consumidores de longa data com coração hipertrófico. Foi ainda sugerido que os EAA aumentam a síntese proteica nas células miocárdicas, bem como o crescimento fibroblástico (55).

Como já referido em capítulos prévios, o treino intensivo combinado com o consumo crónico de EAA tem vários efeitos conjuntos, sendo um deles a hipertrofia muscular cardíaca e, derradeiramente, a disfunção sistólica/diastólica e possível insuficiência. A dose e duração do consumo têm também relevância major nesta disfunção muitas vezes subclínica. A disfunção auricular esquerda é menos documentada que a ventricular, no entanto, a evidência do seu alargamento tem sido proposta como um fator preditor de certas patologias, designadamente fibrilação auricular e AVC (61).

Num estudo realizado por Luijckx et al. (79) conclui-se que em atletas que praticam exercícios bruscos de repetição associados a elevadíssima intensidade ao nível da força muscular exigida (levantadores de peso, por exemplo), existe uma pequena adaptação cardíaca, não excedendo o volume nem a massa da parede ventricular comparativamente a praticantes de exercício físico esporádico. O mesmo não se verificava quando estes atletas associavam aos esforços o consumo de EAA, sendo visível um aumento do volume e hipertrofia da parede ventricular, associados a uma disfunção sistólica com compromisso simultâneo do enchimento ventricular.

Fykseen et al. (80) realizou um estudo com 51 frequentadores de ginásio habituados a treinos de força com pelo menos 3 anos de consumo de EAA (18 aos 65 anos), comparando estes com 21 atletas de força em competição sem história de consumos (todos eles do sexo masculino). Conclui-se que, nos consumidores, o septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo estavam espessados, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estava diminuída, entre outras alterações.

D'Andrea et al. (81) reuniram 115 bodybuilders de competição, dos quais 65 consumiam EAA há pelo menos 5 anos (e outros 50 não), e compararam a sua função cardíaca com 50 controlos saudáveis, através de uma análise ecocardiográfica abrangente que incluía ecoDoppler transtorácico standard em repouso e ecocardiograma de stress. Foi possível verificar que nos atletas consumidores de EAA existia uma deformação ao nível do ventrículo esquerdo e direito com compromisso sistólico biventricular, em associação a uma diminuição da capacidade funcional durante o exercício físico (diminuição do pico de VO₂ máximo e aumento da pressão arterial sistólica) e a um agravamento da congestão pulmonar aquando do mesmo (com linhas B visíveis na ultrassonografia) (82).

Já em 2018, D'Andrea et al. (83) tinham realizado um estudo semelhante ao mencionado anteriormente, neste caso apenas com 65 bodybuilders de competição dos quais 35

consumiam EAA. Como sabemos, com a progressão da hipertrofia ventricular esquerda e a diminuição da sua compliance e capacidade de distensão, a pressão na aurícula esquerda aumenta a fim de garantir o correto enchimento do ventrículo esquerdo. Isto origina uma conseqüente rigidez e dilatação patológica progressiva da aurícula esquerda que eventualmente leva a uma diminuição da capacidade de bombear sangue desta cavidade, dado o gradual aumento da pós carga que é imposta ao seu miocárdio. Ora nos atletas consumidores de EAA presentes neste estudo foi possível observar uma deformação auricular esquerda muito superior em comparação aos outros grupos, junto com uma diminuição da capacidade funcional cardíaca com o exercício físico.

Baggish et al. (60) recrutaram 140 experientes levantadores de pesos entre os 34 e os 54 anos de idade, sendo que 86 deles tinham consumido EAA durante pelo menos 2 anos ao longo das suas vidas. Através do ecocardiograma transtorácico bidimensional e da angioTC coronária analisaram e compararam a função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção), a função diastólica do mesmo (velocidade de relaxamento inicial), e a aterosclerose coronária (volume de placas coronárias). Conclui-se que nos consumidores de EAA havia uma diminuição da função não só sistólica como também diastólica (e um maior desenvolvimento de placas ateroscleróticas), sendo esta disfunção substancialmente superior em consumidores atualmente ativos comparativamente a atletas que de momento não consomem. De referir ainda que após a descontinuação se verificou uma recuperação aparente da função sistólica, ao passo que na função diastólica certas alterações se mostraram irreversíveis.

Todos estes artigos parecem estar em concordância, mostrando que estas substâncias provocam não só uma disfunção ventricular esquerda (pela hipertrofia causada), como também uma disfunção da aurícula homolateral por deterioração gradual das capacidades contráteis e de relaxamento desta, resultando num transtorno global da diástole e sístole, e subsequente insuficiência cardíaca, e não só.

5.7 Cardiomiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada é outra das conseqüências documentadas resultantes do sofrimento cardíaco aquando do consumo prolongado de EAA, havendo alguns casos que o comprovam (84). No entanto, existem também alguns estudos mais recentes (85,86) que sugerem uma etiologia acima de tudo genética, referindo-se a esta como uma doença autossómica dominante. Outras causas comuns são as infeções víricas e alguns distúrbios

hormonais (55). Posto isto, é importante ter em atenção este tipo de casos pois, apesar de não haver uma relação causal 100% comprovada, podem surgir no futuro novos casos que remetam a esta associação.

5.8 Arritmias

Os EAA podem induzir diversas alterações do ritmo cardíaco sendo comum vê-las no traçado do ECG aquando do esforço físico. A fibrilação ventricular, atraso do complexo QRS, taquicardia supraventricular, batimentos ectópicos ventriculares e mesmo a taquicardia sinusal, são algumas das anomalias que podemos encontrar no traçado elétrico (31,55). Aliás, e como já discutido previamente, há alterações cardíacas levadas a cabo pelo consumo prolongado de EAA como a hipertrofia ventricular esquerda e a fibrose tecidual, que podem funcionar como substrato para eventos arrítmicos graves e potencialmente letais (87).

Estudos realizados por Barbosa Neto et al. e Hildebrandt et al. (88,89) revelam que o consumo suprafisiológico crónico de EAA pode levar ao despoletar de doenças cardíacas autonómicas com disfunção neurológica desses sistemas, acometendo a integridade de variados sistemas neurotransmissores.

Baravati et al. (90) mostraram o aumento evidente da incidência de fibrilação ventricular após a combinação de exercício físico moderado com nandrolona.

Para além disso, outras fontes (55,91) relatam que doses elevadas de EAA causam uma remodelação morfológica em ambos os ventrículos, assim como uma remodelação elétrica com aumento do intervalo QT predominantemente do ventrículo esquerdo, sendo propícia a indução de distúrbios elétricos e disautonomia cardíaca.

As arritmias são assim uma das possíveis consequências do consumo crónico de EAA, ainda que não haja muito suporte na literatura. Talvez pelo facto desta associação muitas vezes só ser descoberta em casos mais graves, torna-a menos óbvia e documentada. É preciso aumentar o seguimento da atividade elétrica cardíaca em consumidores conhecidos de EAA, para melhor conhecer esta relação e outras causas que sejam propícias ao seu aparecimento.

5.9 Paragem Cardíaca Súbita

Vários são os casos conhecidos de morte súbita de origem cardíaca em pessoas com consumos abusivos de EAA dos mais diversos tipos (92–94).

O mecanismo da paragem em si mantém-se em estudo, mas na maioria dos consumidores de EAA que sofreram este tipo de eventos observavam-se alterações como hipertrofia cardíaca, dilatação ventricular ou fibrose do miocárdio, aquando da autópsia (55).

Além do mais, a isto junta-se o facto de que estes indivíduos muitas vezes têm estes consumos em combinação com outras substâncias que maximizem o efeito anabólico desejado, entre as quais a hormona de crescimento humana recombinante, insulina, hormonas tiroideias, clenbuterol, entre outras. Os diuréticos são também muitos usados, tendo todas estas combinações um potencial fatal que precisa de ser atentamente seguido (95).

Tendo em conta o efeito dos EAA na absorção e secreção de catecolaminas ao nível dos tecidos neuronais, a sua combinação com o exercício físico (como já falado anteriormente) induz um transtorno momentâneo nos axónios terminais simpáticos, o que predispõe a uma maior probabilidade de eventos como a fibrilação ventricular e subsequente paragem cardíaca inesperada (71,88).

Torrisi et al. (87) levaram a cabo um estudo em que 33 casos de mortes súbitas (maioritariamente homens praticantes de bodybuilding), todos com histórico de consumo de EAA no passado ou com pelo menos um fenótipo que o sugerisse, mostravam diversas transformações a nível cardíaco. As substâncias mais detetadas foram a nandrolona, a testosterona e o stanozolol. Entre as principais alterações registadas a nível macroscópico estavam a cardiomegalia e a hipertrofia ventricular esquerda, enquanto a nível histológico se observou acima de tudo fibrose do tecido miocárdico. Estas substâncias são então responsáveis por uma alteração na remodelação cardíaca fisiológica que aconteceria normalmente nos atletas, resultando numa hipertrofia cardíaca patológica. Isto, em conjunto com as restantes modificações supracitadas e a estimulação excessiva dos sistemas neurotransmissores, predispõe a eventos arrítmicos graves que podem culminar nestas paragens cardíacas súbitas.

Hernández-Guerra et al. (93) analisaram um caso de morte súbita num jovem de 24 anos, com abusos de EAA nos 6 meses prévios ao seu falecimento. Através de uma autópsia

forense, foram observadas algumas alterações, tais como: congestão multiorgânica; edema agudo do pulmão; cardiomegalia e hipertrofia dos miócitos, com severa aterosclerose coronária. Para além disso, foi identificado um enfarte agudo do miocárdio no terço anterior do septo e na parede anterior, e um enfarte subagudo ao nível do septo apical e da parede posterior apical. Este caso mostra bem a diversidade de consequências cardiovasculares, potencialmente fatais, que o consumo abusivo e prolongado de EAA pode ter.

Em suma, os estudos demonstram que existem vários casos de morte cardíaca súbita relacionados ao consumo abusivo de EAA. Apesar de tudo, muitos destes acabam por passar em claro, devido ao facto de não ser feita uma investigação exaustiva dessa relação no pós-mortem. Noutras situações, apesar de todos os esforços empregues na investigação, a etiologia permanece desconhecida.

É necessário, em cada autópsia (principalmente na morte súbita em jovens atletas), estar atento a alterações fenotípicas características, que nos possam chamar à atenção para a necessária investigação do consumo de EAA prévio ao sucedido e do coração em si (93). Além disso, é essencial investir nestes procedimentos de diagnóstico químico-toxicológicos, de forma a conhecermos ao certo aquele que é o verdadeiro impacto destas substâncias na mortalidade cardiovascular, e quais as suas diversas etiologias e mecanismos fisiopatológicos.

Tabela 2 - Efeitos dos esteróides androgénicos anabolizantes a nível cardiovascular

Autor	Ano	País	Amostra/Metodologia	Principais resultados
<i>Smit et al. (57)</i>	2022	Países Baixos	100 indivíduos do sexo masculino com pelo menos 18 anos e frequentadores de ginásio (com intenções de começar um ciclo de EAA nas próximas 2 semanas)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da pressão arterial, hematócrito, plaquetas, colesterol LDL e apoB. - Diminuição do colesterol HDL, lipoproteína (a) e apoA. - 3 meses após o término do ciclo, as alterações observadas inicialmente eram praticamente insignificantes.
<i>Baggish et al. (60)</i>	2017	EUA	140 experientes levantadores de pesos entre os 34 e os 54 anos de idade (86 deles tinham consumido EAA durante pelo menos 2 anos, e 54 não eram consumidores)	<ul style="list-style-type: none"> - Nos consumidores de EAA havia: uma diminuição da função sistólica e diastólica cardíacas; maior desenvolvimento de placas ateroscleróticas (recurso a ecocardiograma e angioTC coronária). - Disfunção substancialmente superior em consumidores atualmente ativos comparativamente a atletas que de momento não consomem.
<i>Junior et al. (63)</i>	2018	Brasil	13 consumidores de EAA e 16 controlos sujeitos a uma sessão de exercício aeróbio	<ul style="list-style-type: none"> - No pós exercício físico os EAA inibem a hipotensão sistólica que seria de esperar algum tempo após o mesmo (medições antes do exercício e durante os 60 min de repouso que o seguiram).
<i>Chang et al. (65)</i>	2018	Dinamarca	37 consumidores ativos de EAA, 33 ex-consumidores e 30 controlos sem história de consumo; sexo masculino dos 18 aos 50 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Observa-se um estado pro-coagulante persistente com aumento na síntese de substâncias como a trombina, tanto nos consumidores ativos como nos ex-consumidores de EAA.
<i>Cecchi et al. (76)</i>	2017	Itália	Análise imuno-histoquímica ao coração de 2 bodybuilders (sem história de patologia crónica conhecida) que faleceram após anos de consumo de EAA (metenolona e nandrolona) em doses supra-terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> - Alterações do músculo cardíaco devido a longos períodos de hipóxia. - Morte pode ser atribuída a uma insuficiência cardíaca progressiva induzida diretamente por alterações das células endoteliais e apoptose de cardiomiócitos.

Autor	Ano	País	Amostra/Metodologia	Principais resultados
<i>Baumann et al. (78)</i>	2014	Alemanha	Bodybuilder de 39 anos com consumo de EAA há mais de 20 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Artérias coronárias sem qualquer tipo de alteração patológicas. - Hipertrofia ventricular esquerda com cicatrizes de lesão miocárdica resultantes de fibrose.
<i>Fyksen et al. (80)</i>	2022	Noruega	51 frequentadores de ginásio habituados a treinos de força com pelo menos 3 anos de consumo de EAA (18 aos 65 anos), comparados com 21 atletas de força em competição sem consumos (todos sexo masculino)	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito, e diminuição nos níveis de colesterol HDL nos consumidores de EAA. - Septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo espessados, e fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída nos consumidores. - 7 consumidores de EAA com evidência de DAC.
<i>Luijckx et al. (79)</i>	2013	Países Baixos	156 homens (18 aos 40 anos) sujeitos a imagem por ressonância magnética cardíaca: 52 não atletas; 52 atletas de resistência; 52 atletas de força (dos quais 24 eram consumidores de EAA)	<ul style="list-style-type: none"> - Nos atletas de força não consumidores, existe uma pequena adaptação cardíaca, não excedendo o volume nem a massa da parede ventricular comparativamente a praticantes de exercício físico esporádico. - Em atletas de força consumidores de EAA, verifica-se um aumento do volume e hipertrofia da parede ventricular, associados a uma disfunção sistólica e compromisso do enchimento ventricular.
<i>D'Andrea et al. (81)</i>	2021	Itália	115 bodybuilders de competição: 65 consumiam EAA há pelo menos 5 anos (outros 50 não); comparados com 50 controlos saudáveis (estudo da função cardíaca através de uma análise ecocardiográfica que incluía ecoDoppler transtorácico standard em repouso e ecocardiograma de stress)	<ul style="list-style-type: none"> - Nos atletas consumidores de EAA observou-se uma deformação ao nível do ventrículo esquerdo e direito com compromisso sistólico biventricular, associado a uma diminuição da capacidade funcional durante o exercício físico e a um agravamento da congestão pulmonar aquando do mesmo

Autor	Ano	País	Amostra/Metodologia	Principais resultados
<i>D'Andrea et al. (83)</i>	2018	Itália	65 bodybuilders de competição, dos quais 35 consumiam EAA, sendo os restantes controlos saudáveis (estudo da função cardíaca através de uma análise ecocardiográfica)	- Nos atletas consumidores de EAA foi possível observar uma deformação auricular esquerda muito superior em comparação aos outros grupos, junto com uma diminuição da capacidade funcional cardíaca com o exercício físico.
<i>Torrise et al. (87)</i>	2020	Itália	33 casos de mortes súbitas (maioritariamente homens praticantes de bodybuilding), todos com histórico de consumo de EAA no passado ou com pelo menos um fenótipo que o sugerisse	- As substâncias mais detetadas foram a nandrolona, a testosterona e o stanozolol. - Alterações mais documentadas: a nível macroscópico, a cardiomegalia e hipertrofia ventricular esquerda; a nível histológico, a fibrose do tecido miocárdico.
<i>Lusetti et al. (33)</i>	2018	Itália	5 casos de mortes associadas ao consumo de EAA (que sofreram investigações forenses), do sexo masculino, entre os 29 e os 39 anos de idade	- As principais alterações observadas foram, a nível histológico, a fibrose intersticial miocárdica (em 2 casos) e a hipertrofia ventricular (esquerda ou bilateral, em 3 casos).

6. Conclusão

Os EAA têm diversas propriedades pretendidas pelos desportista e consumidores recreativos, entre as quais o aumento da síntese proteica, o aumento da massa muscular e força, a estimulação da eritropoiese, entre outras. Todas estas com o objetivo comum de melhorar o desempenho dos atletas ou, em outros contextos, com um propósito simplesmente estético.

Como pudemos concluir ao longo desta revisão da literatura, apesar destes benefícios a curto prazo, os EAA têm diversos efeitos adversos oriundos do seu consumo crónico, com o sistema cardiovascular a ser um dos mais afetados.

Entre as consequências enumeradas e desenvolvidas nesta revisão estão: a calcificação vascular; a aterosclerose e a desregulação do metabolismo lipídico; o desenvolvimento de hipertensão arterial; o seu efeito trombótico e pro-coagulante que pode desencadear diversos eventos cardiovasculares agudos tais como o enfarte agudo do miocárdio ou o AVC; a apoptose e fibrose miocárdica; a hipertrofia e disfunção funcional cardíaca; a cardiomiopatia dilatada; as arritmias; e as paragens cardíacas súbitas.

Como foi possível comprovar pela bibliografia revista, a patologia cardiovascular com associação aos EAA mais bem documentada é a hipertrofia cardíaca (mais concretamente do ventrículo esquerdo) associada à disfunção cardíaca geral (sistólica e diastólica, maioritariamente esquerda), sendo esta facilmente visualizada em exames de imagem como o ecocardiograma (com ou sem Doppler) e a Ressonância Magnética Cardíaca. Os casos de morte súbita por paragem cardíaca são também inúmeros, sendo que por vezes o mecanismo que origina esta paragem não é descrito. As arritmias de diversos tipos (algumas fatais), os eventos resultantes do estado de hipercoagulabilidade/pro-trombótico induzido, e a fibrose cardíaca, têm todos algum suporte bibliográfico e cada vez mais são relatados. A hipertensão arterial e as alterações no metabolismo lipídico parecem ser eventos potencialmente mais curtos e reversíveis, sendo que em consumos crónicos muito longos podem ter outra apresentação. Outras consequências, nomeadamente a calcificação vascular e a cardiomiopatia dilatada, foram também descritas, apesar de menos apoiadas pela literatura.

Antes de mais, é importante promover a literacia das pessoas acerca dos riscos do uso destas substâncias, e fomentar um estilo de vida saudável e equilibrado, que inclua uma boa alimentação, a prática regular de exercício físico e um descanso adequado. Dessa forma, é possível alcançar resultados satisfatórios sem colocar a saúde em risco.

Os médicos e profissionais de saúde têm de ter parte ativa nesta educação e, em colaboração com nutricionistas e treinadores, devem apoiar os atletas alertando-os para todos estes perigos. Mesmo os pediatras devem estar informados, visto que atualmente estes consumos já não acontecem só em adultos. Cada caso deve ser adequadamente seguido consoante o tipo de consumidor em questão.

Alguns dos métodos concebidos para descobrir estes consumos em atletas são os controlos de doping desenvolvidos pela WADA. É importante que estes controlos sejam cada vez mais regulares, mais desenvolvidos e mais específicos, de forma a não deixar passar em claro qualquer tipo de violação das normas e regras aplicadas ao desporto de alta competição. Isto também se aplica a praticantes de bodybuilding e levantadores de peso profissionais.

Já em consumidores recreativos ou frequentadores de ginásios que iniciem este tipo de consumos, é fulcral proceder à educação e aviso prévio antes de ser iniciada a toma destas substâncias. Sempre que tal acontecer, estas pessoas devem ser referenciadas para alguém que as saiba orientar e prevenir a ocorrência a longo prazo dos efeitos cardiovasculares (entre outros) supracitados.

Como é obvio, o ideal seria sempre conseguir que todos os usuários destas substâncias cessassem os consumos definitivamente. No entanto, nem sempre isso é possível, e em pessoas que já têm consumos conhecidos, o seu seguimento é imprescindível. A ultrassonografia (com ou sem doppler) ou mesmo a angioTC são ótimos para acompanharmos a saúde cardiovascular destes indivíduos, e devemos, no caso dos profissionais de saúde, fazer um acompanhamento muito próximo e apertado de forma a evitar que certas consequências nefastas destes consumos atinjam um ponto irreversível.

Mesmo em casos de morte súbita associada ao consumo de EAA, uma autópsia com uma análise imuno-histoquímica e histológica cada vez mais intensiva deve ser feita, de forma documentar e compreender melhor o mecanismo de ação patológico destas substâncias. Quando há dúvidas na causa de morte, mas temos um contexto epidemiológico e um fenótipo que nos fazem suspeitar destes consumos, devemos sempre proceder a uma

investigação mais exaustiva, já que muitos destes casos de morte súbita por consumo excessivo de EEA (e outras drogas) passam em claro e não são devidamente reportados.

Como podemos perceber, apesar da literatura disponível nos dar já uma boa perceção das consequências cardiovasculares do EAA, este tema continua em estudo e muitas das associações mencionadas ainda necessitam de um melhor suporte científico. São de extrema importância novos estudos e revisões como esta de forma a educar a população em geral sobre o assunto.

Alguns estudos sofrem limitações do ponto de vista metodológico e acima de tudo ético, pelo que o desenvolvimento de novas ferramentas de estudo dos EAA é também muito importante e deve ser um dos alvos da comunidade científica nos próximos anos.

7. Bibliografia

1. Serviço Nacional de Saúde. SICAD - Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. [accessed 8 Apr 2023] Available from: <https://www.sicad.pt/PT/paginas/FichaTecnica.aspx>
2. Birzniece V. Doping in sport: Effects, harm and misconceptions. *Intern Med J.* 2015 Mar 1;45(3):239–48. doi: 10.1111/imj.12629
3. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 21st ed. New York: McGraw Hill LLC; 2022. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=3095>
4. Anawalt BD. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2019 Mar 21;104(7):2490–500. doi: 10.1210/jc.2018-01882
5. 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.* 2014;35(3):341–75. [accessed 4 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423981/>
6. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017 Jan 1;165:18–37. doi: 10.1016/J.JSBMB.2016.03.009
7. Carroll TB, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids and Adrenal Androgens. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's basic & clinical endocrinology.* 10th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 1–65. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2178§ionid=166249274>
8. Lorigo M, Mariana M, Lemos MC, Cairrao E. Vascular mechanisms of testosterone: The non-genomic point of view. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2020 Feb 1;196. doi: 10.1016/J.JSBMB.2019.105496
9. Kaushik M, Sontineni SP, Hunter C. Cardiovascular disease and androgens: A review. *Int J Cardiol.* 2010 Jun 25;142(1):8–14. doi: 10.1016/J.IJCARD.2009.10.033
10. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *New England Journal of Medicine.* 1995 May 18;332(20):1351–63. doi: 10.1056/NEJM199505183322008
11. Wierman ME. Sex steroid effects at target tissues: Mechanisms of action. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education.* 2007;31(1):26–33.

- [accessed 1 Apr 2023] Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/advan.00086.2006>
12. Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 25;11. [accessed 5 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158429/>
 13. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, editors. The endocrine system. In: Vander's human physiology: the mechanisms of body function. 10th ed. Boston: McGraw-Hill Higher Education; 2006. p. 343–86.
 14. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG, editors. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2016. XXVI, 1190 p.
 15. Lorigo M, Mariana M, Oliveira N, Lemos MC, Cairrao E. Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2019 13:1. 2019 Dec 9;13(1):55–72. [accessed 1 Apr 2023] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12265-019-09939-5>
 16. 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*. 1989;66(1):498–503. doi: 10.1152/jappl.1989.66.1.498
 17. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6 44-6):1172–81. [accessed 2 Apr 2023] Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172>
 18. Guezennec CY, Ferre P, Serrurier B, Merino D, Aymonod M, Pesquies PC. Metabolic effects of testosterone during prolonged physical exercise and fasting. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1984 Sep;52(3):300–4. [accessed 2 Apr 2023] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01015214>
 19. Fragala MS, Kraemer WJ, Denegar CR, Maresh CM, Mastro AM, Volek JS. Neuroendocrine-Immune Interactions and Responses to Exercise. *Sports Medicine* 2011 41:8. 2012 Oct 7;41(8):621–39. [accessed 2 Apr 2023] Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/11590430-000000000-00000>
 20. Mayer M, Rosen F. Interaction of glucocorticoids and androgens with skeletal muscle. *Metabolism*. 1977 Aug 1;26(8):937–62. [accessed 2 Apr 2023] Available from: <http://www.metabolismjournal.com/article/0026049577900130/fulltext>
 21. Bird SR, Goebel C, Burke LM, Greaves RF. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem*. 2016 Mar 1;53(Pt 2):196–

221. [accessed 3 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384361/>
22. GOVERNO DE PORTUGAL. Autoridade Antidopagem de Portugal. [accessed 8 Apr 2023] Available from: <https://adop.pt/>
23. WADA. World Anti-Doping Code. [accessed 8 Apr 2023] Available from: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/world-anti-doping-code>
24. WADA. Prohibited List. [accessed 8 Apr 2023] Available from: <https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/prohibited-list>
25. Patt M, Beck KR, Di Marco T, Jäger MC, González-Ruiz V, Boccard J, et al. Profiling of anabolic androgenic steroids and selective androgen receptor modulators for interference with adrenal steroidogenesis. *Biochem Pharmacol.* 2020 Feb 1;172. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113781
26. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, Jasuja R, et al. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Mar;2(3):146–59. [accessed 4 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932274/>
27. Demling RH. The Role of Anabolic Hormones for Wound Healing in Catabolic States. *J Burns Wounds.* 2005 Jan 17;4:e2. [accessed 4 Apr 2023] Available from: </pmc/articles/PMC1501119/>
28. Hengevoss J, Piechotta M, Müller D, Hanft F, Parr MK, Schänzer W, et al. Combined effects of androgen anabolic steroids and physical activity on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2015 Jun 1;150:86–96. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.03.003
29. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med.* 2017 Dec 1;14(12):1504–23. [accessed 4 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198507/>
30. Roman M, Roman DL, Ostafe V, Ciorsac A, Isvoran A. Computational Assessment of Pharmacokinetics and Biological Effects of Some Anabolic and Androgen Steroids. *Pharm Res.* 2018 Feb 1;35(2). doi: 10.1007/s11095-018-2353-1
31. Sivalokanathan S, Małek ŁA, Malhotra A. The Cardiac Effects of Performance-Enhancing Medications: Caffeine vs. Anabolic Androgenic Steroids. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb 17;11(2). [accessed 22 Feb 2023] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33671206>
32. Heuberger JAAC, Cohen AF. Review of WADA Prohibited Substances: Limited Evidence for Performance-Enhancing Effects. *Sports Medicine* 2018 49:4. 2018 Nov

- 8;49(4):525–39. [accessed 3 Apr 2023] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-018-1014-1>
33. Lusetti M, Licata M, Silingardi E, Bonsignore A, Palmiere C. Appearance/Image- and Performance-Enhancing Drug Users: A Forensic Approach. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2018 Dec 1;39(4):325–9. doi: 10.1097/PAF.0000000000000424
 34. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Sep 1;16(3):199–211. [accessed 4 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373946/>
 35. Geyer H, Schänzer W, Thevis M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med*. 2014;48(10):820–6. [accessed 4 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24632537/>
 36. Thirumalai A, Anawalt BD. Androgenic Steroids Use and Abuse: Past, Present, and Future. *Urologic Clinics of North America*. 2022 Nov 1;49(4):645–63. doi: 10.1016/j.ucl.2022.07.008
 37. WADA. 2021 Testing Figures Report. [accessed 8 Apr 2023] Available from: <https://www.wada-ama.org/en/search?q=testing+figures+report>
 38. Hearne E, Atkinson A, Boardley I, McVeigh J, Van Hout MC. ‘Sustaining masculinity’: a scoping review of anabolic androgenic steroid use by older males. *DRUGS-EDUCATION PREVENTION AND POLICY*. 2022 Oct 26; [accessed 22 Feb 2023] Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswss&AN=000878907000001&site=eds-live>
 39. Connor J, Woolf J, Mazanov J. Would they dope? Revisiting the Goldman dilemma. *Br J Sports Med*. 2013 Jul;47(11):697–700. [accessed 5 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343717/>
 40. 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*. 2014;24(5):383–98. [accessed 5 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582699/>
 41. de Hon O, Kuipers H, van Bottenburg M. Prevalence of doping use in elite sports: a review of numbers and methods. *Sports Med*. 2015 Jan 1;45(1):57–69. [accessed 5 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25169441/>
 42. Bond P, Smit DL, de Ronde W. Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 19;13:1059473–97. [accessed 22 Feb 2023] Available from:

- <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswsc&AN=000911586100001&site=eds-live>
43. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Mar 15;464:4–13. [accessed 5 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28245998/>
 44. Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. *Sports Med*. 2015 Apr 1;45(4):517–31. [accessed 3 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25663250/>
 45. Corona G, Rastrelli G, Marchiani S, Filippi S, Morelli A, Sarchielli E, et al. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. *World J Mens Health*. 2022 Apr 1;40(2):165–78. [accessed 22 Feb 2023] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34169679>
 46. Petrovic A, Vukadin S, Sikora R, Bojanic K, Smolic R, Plavec D, et al. Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: An update. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 14;28(26):3071–80. doi: 10.3748/wjg.v28.i26.3071
 47. Solimini R, Rotolo MC, Mastrobattista L, Mortali C, Minutillo A, Pichini S, et al. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1):7–16.
 48. Chegeni R, Pallesen S, McVeigh J, Sagoe D. Anabolic-androgenic steroid administration increases self-reported aggression in healthy males: a systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jul 1;238(7):1911–22. [accessed 6 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33745011/>
 49. Kanayama G, Pope HG. Illicit Use of Androgens and Other Hormones: Recent Advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Jun;19(3):211. [accessed 6 Apr 2023] Available from: </pmc/articles/PMC3337343/>
 50. Boregowda K, Joels L, Stephens JW, Price DE. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1). [accessed 6 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575947/>
 51. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 15;106(6):893–901. [accessed 11 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816133/>
 52. Ip EJ, Lu DH, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Vo JC, Perry PJ. Psychological and physical impact of anabolic-androgenic steroid dependence. *Pharmacotherapy*. 2012

- Oct;32(10):910–9. [accessed 6 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23033230/>
53. Kanayama G, Kean J, Hudson JI, Pope HG. Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Jun 1;130(1–3):208–14. [accessed 6 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23253252/>
54. Zhu D, Hadoke PWF, Wu J, Vesey AT, Lerman DA, Dweck MR, et al. Ablation of the androgen receptor from vascular smooth muscle cells demonstrates a role for testosterone in vascular calcification. *Sci Rep.* 2016 Apr 20;6. [accessed 11 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095121/>
55. Liu J Di, Wu YQ, Cui Y. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl).* 2019 Sep 20;132(18):2229–36. [accessed 22 Feb 2023] Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswsc&AN=000487800500012&site=eds-live>
56. Roșca AE, Vlădăreanu A-M, 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.* 2021 Jan 4;10(1):1–27. [accessed 22 Feb 2023] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33406783>
57. Smit DL, Grefhorst A, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Prospective study on blood pressure, lipid metabolism and erythrocytosis during and after androgen abuse. *Andrologia.* 2022 May 1;54(4). doi: 10.1111/and.14372
58. Peoples K, Kobe D, Campana C, Simon E. Hyperhomocysteinemia-induced myocardial infarction in a young male using anabolic steroids. *Am J Emerg Med.* 2014;32(8):948.e1-948.e2. [accessed 11 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24650717/>
59. Carson P, Hong CJ, Otero-Vinas M, Arsenault EF, Falanga V. Liver enzymes and lipid levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulcers treated with a prototypic anabolic steroid (stanozolol): a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Low Extrem Wounds.* 2015 Mar 14;14(1):11–8. [accessed 11 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652757/>
60. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, et al. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation.* 2017 May 23;135(21):1991–2002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945
61. Adami PE, Koutlianos N, Baggish A, Bermon S, Cavarretta E, Deligiannis A, et al. Cardiovascular effects of doping substances, commonly prescribed medications and ergogenic aids in relation to sports: A position statement of the sport cardiology and

- exercise nucleus of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Mar 25;29(3):559–75. [accessed 22 Feb 2023] Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsWSC&AN=000774209600034&site=eds-live>
62. Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL, Selmer C, Johansen ML, Hovind P, et al. Increased blood pressure and aortic stiffness among abusers of anabolic androgenic steroids: potential effect of suppressed natriuretic peptides in plasma? *J Hypertens.* 2018 Feb 1;36(2):277–85. [accessed 12 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863033/>
 63. Junior JFCR, Silva AS, Cardoso GA, Silvino VO, Martins MCC, Santos MAP. Androgenic-anabolic steroids inhibited post-exercise hypotension: a case control study. *Braz J Phys Ther.* 2018 Jan 1;22(1):77–81. [accessed 12 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743567/>
 64. Rucker D, Dhamoon AS. Physiology, Thromboxane A2. *StatPearls.* 2023; [accessed 11 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969639/>
 65. Chang S, Rasmussen JJ, Frandsen MN, Schou M, Johansen ML, Faber J, et al. Procoagulant State in Current and Former Anabolic Androgenic Steroid Abusers. *Thromb Haemost.* 2018 Apr 1;118(4):647–53. [accessed 11 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618151/>
 66. Chang S, Münster AMB, Gram J, Sidelmann JJ. Anabolic Androgenic Steroid Abuse: The Effects on Thrombosis Risk, Coagulation, and Fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost.* 2018 Nov 28;44(8):734–46. [accessed 22 Feb 2023] Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1670639>
 67. Kluff C, Preston FE, Malia RG, Bertina RM, Wijngaards G, Greaves M, et al. Stanozolol-induced changes in fibrinolysis and coagulation in healthy adults. *Thromb Haemost.* 1984;51(2):157–64. doi: 10.1055/s-0038-1661049
 68. Gralnick HR, Rick ME. Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *N Engl J Med.* 1983 Jun 9;308(23):1393–5. [accessed 2 May 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6405274/>
 69. Kahn NN, Sinha AK, Spungen AM, Bauman WA. Effects of oxandrolone, an anabolic steroid, on hemostasis. *Am J Hematol.* 2006 Feb;81(2):95–100. [accessed 2 May 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432848/>
 70. Melhem AJ, Araújo AC, Figueiredo FNS, Figueiredo DLA. Acute myocardial infarction in a young bodybuilder: A case report and review of the literature. *American Journal of Case Reports.* 2020;21:1–8. doi: 10.12659/AJCR.924796
 71. Frati P, Busardo F, Cipolloni L, Dominicis E, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) related deaths: autoptic, histopathological and toxicological findings. *Curr*

- Neuropharmacol. 2015 Dec 10;13(1):146–59. [accessed 18 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074749/>
72. Choulerton J, Guha N, Squires R. Anabolic steroid use and ischaemic stroke in a young fitness enthusiast. *BMJ Case Rep.* 2021 Feb 4;14(2). doi: 10.1136/bcr-2020-234241
 73. Jouy A, Alshehri M, Li LZ, Rezan T. Androgenic steroids dysregulation and the risk of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(5):343–9. doi: 10.1080/14779072.2022.2077193
 74. 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.* 2016 Mar 1;16(1):35. [accessed 12 Apr 2023] Available from: </pmc/articles/PMC4882200/>
 75. Liu K, Shen C, Chen X. Expression of androgen receptor in coronary artery in the cases of sudden coronary death. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):3742. [accessed 12 Apr 2023] Available from: </pmc/articles/PMC4466943/>
 76. Cecchi R, Muciaccia B, Ciallella C, Di Luca NM, Kimura A, Sestili C, et al. Ventricular androgenic-anabolic steroid-related remodeling: an immunohistochemical study. *Int J Legal Med.* 2017 Nov 1;131(6):1589–95. doi: 10.1007/s00414-017-1589-3
 77. Vicencio JM, Ibarra C, Estrada M, Chiong M, Soto D, Parra V, et al. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. *Endocrinology.* 2006 Mar;147(3):1386–95. [accessed 18 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339199/>
 78. Baumann S, Jabbour C, Huseynov A, Borggreffe M, Haghi D, Papavassiliu T. Myocardial scar detected by cardiovascular magnetic resonance in a competitive bodybuilder with longstanding abuse of anabolic steroids. *Asian J Sports Med.* 2014 Dec 1;5(4). [accessed 17 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741416/>
 79. Luijckx T, Velthuis BK, Backx FJG, Buckens CFM, Prakken NHJ, Rienks R, et al. Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes. *Int J Cardiol.* 2013 Aug 10;167(3):664–8. [accessed 18 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459398/>
 80. Fyksen TS, Vanberg P, Gjesdal K, von Lueder TG, Bjørnerheim R, Steine K, et al. Cardiovascular phenotype of long-term anabolic-androgenic steroid abusers compared with strength-trained athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 2022 Aug 1;32(8):1170–81. doi: 10.1111/sms.14172
 81. D'andrea A, Radmilovic J, Russo V, Sperlongano S, Carbone A, Di Maio M, et al. Biventricular dysfunction and lung congestion in athletes on anabolic androgenic

- steroids: a speckle tracking and stress lung echocardiography analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Dec 1;28(17):1928–38. doi: 10.1093/eurjpc/zwab086
82. Alizade E, Avci A, Tabakçı MM, Toprak C, Zehir R, Acar G, et al. Comparison of Right Ventricle Systolic Function between Long-Term Anabolic-Androgenic Steroid User and Nonuser Bodybuilder Athletes: A Study of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography.* 2016 Aug 1;33(8):1178–85. [accessed 24 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144714/>
83. D’Andrea A, Radmilovic J, Caselli S, Carbone A, Scarafilo R, Sperlongano S, et al. Left atrial myocardial dysfunction after chronic abuse of anabolic androgenic steroids: a speckle tracking echocardiography analysis. *International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2018 Oct 1;34(10):1549–59. [accessed 22 Feb 2023] Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsWSC&AN=000445801700006&site=eds-live>
84. Shamloul RM, Aborayah AF, Hashad A, Abd-Allah F. Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischaemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep.* 2014 Feb 26;2014. [accessed 19 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574525/>
85. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017 Sep 1;121(7):731–48. [accessed 2 May 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28912180/>
86. Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med.* 2017 Feb 22;9(1). [accessed 2 May 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228157/>
87. Torrisi M, Pennisi G, Russo I, Amico F, Esposito M, Liberto A, et al. Sudden Cardiac Death in Anabolic-Androgenic Steroid Users: A Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2020 Nov 1;56(11):1–19. [accessed 4 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158202/>
88. 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. *Clin Auton Res.* 2018 Apr 1;28(2):231–44. [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29019018/>
89. Hildebrandt T, Heywood A, Wesley D, Schulz K. Defining the Construct of Synthetic Androgen Intoxication: An Application of General Brain Arousal. *Front Psychol.* 2018 Mar 29;9(MAR). [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651261/>

90. Baravati H, Joukar S, Fathpour H, Kordestani Z. Nandrolone Plus Moderate Exercise Increases the Susceptibility to Lethal Arrhythmias. *Res Cardiovasc Med*. 2015;4(2):9. [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26396972/>
91. Medei E, Marocolo M, Rodrigues D de C, Arantes PC, Takiya CM, Silva J, et al. Chronic treatment with anabolic steroids induces ventricular repolarization disturbances: cellular, ionic and molecular mechanism. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Aug;49(2):165–75. [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20462507/>
92. Lichtenfeld J, Deal BJ, Crawford S. Sudden cardiac arrest following ventricular fibrillation attributed to anabolic steroid use in an adolescent. *Cardiol Young*. 2016 Jun 1;26(5):996–8. [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980272/>
93. Hernández-Guerra AI, Tapia J, Menéndez-Quintanal LM, Lucena JS. Sudden cardiac death in anabolic androgenic steroids abuse: case report and literature review. *Forensic Sci Res*. 2019;4(3):267–73. [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489392/>
94. Lehmann S, Thomas A, Schiwy-Bochat KH, Geyer H, Thevis M, Glenewinkel F, et al. Death after misuse of anabolic substances (clenbuterol, stanozolol and metandienone). *Forensic Sci Int*. 2019 Oct 1;303. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.109925
95. Ip EJ, Doroudgar S, Lau B, Barnett MJ. Anabolic steroid users' misuse of non-traditional prescription drugs. *Res Social Adm Pharm*. 2019 Aug 1;15(8):949–52. [accessed 20 Apr 2023] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303195/>