

Coleção Química no Cotidiano
Volume 3

Henrique Marcelo G. Pereira
Monica C. Padilha
Francisco Radler de Aquino Neto

A Química e o Controle de Dopagem no Esporte

Coleção Química no Cotidiano

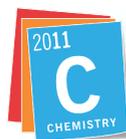
Volume 3

A Química e o Controle de Dopagem no Esporte

Henrique Marcelo G. Pereira

Monica C. Padilha

Francisco Radler de Aquino Neto



International Year of
CHEMISTRY
2011

QUÍMICA PARA UM MUNDO MELHOR

São Paulo | Sociedade Brasileira de Química | 2010

Projeto Comemorativo da Sociedade Brasileira de Química Ano Internacional da Química-2011 (AIQ-2011)

Coordenadores do projeto

Claudia Moraes de Rezende e Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza

Editora-chefe

Claudia Moraes de Rezende

Revisores

Claudia Moraes de Rezende, Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza e Joana Moraes de Rezende

Arte gráfica e editoração

Cabeça de Papel Projetos e Design LTDA (www.cabecadepapel.com)

Ilustrações

Henrique Persechini (henriquepersechini@gmail.com)

Ficha Catalográfica

Wanda Coelho e Silva (CRB/7 46) e Sandra Beatriz Goulart da Silveira (CRB/7 4168)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

P436q Pereira, Henrique Marcelo G.
A química e o controle de dopagem no esporte. / Henrique Marcelo G. Pereira, Monica C. Padilha, Francisco Radler de Aquino Neto. – São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2010.

54p. il. - (Coleção Química no cotidiano, v. 3)

ISBN 978-85-64099-03-6

1. Química. 2. Controle de dopagem. 3. Esporte. I. Padilha, Monica C. II. Aquino Neto, Francisco Radler de. III. Título. IV. Série.

CDD 615.739

CDU 615.9

796:615.9

Todos os direitos reservados – É proibida a reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por outro meio.

A violação dos direitos de autor (Lei nº 5.988/73) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Instituto de Química da UFRJ pela colaboração permanente ao longo dos últimos 20 anos. Ao CNPq, FAPERJ, FINEP e ao Ministério dos Esportes pelos apoios e fomentos recebidos. As Confederações e Federações esportivas, em especial a Confederação Brasileira de Futebol, pela parceria na consolidação do controle de dopagem no Brasil. E finalmente aos colegas de laboratório, pelo compartilhamento de experiências sempre edificantes.

Apresentação

A cada ano aparecem novas substâncias e algumas delas um dia poderão ser usadas como medicamentos ou suplementos nutricionais. Na pesquisa de uma melhoria no desempenho atlético, alguns esportistas não têm dúvidas em abusar dessas novas substâncias, muitas das quais não têm a sua toxicidade em humanos demonstradas. Na luta por um esporte livre de substâncias dopantes e em prol da proteção da saúde dos esportistas e da juventude, as análises antidopagem demonstraram, ao longo dos anos, a sua eficácia na detecção destas substâncias nas amostras dos atletas e pelo seu efeito dissuasivo.

Os autores, membros do Laboratório Antidoping do Rio de Janeiro (LAB DOP) situado no Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), fazem nesta obra uma minuciosa revisão dos efeitos farmacológicos dos agentes dopantes passados, presentes e futuros e de como realizar a sua detecção seguindo os maiores critérios de qualidade internacionais.

Dr. Xavier de la Torre

Vice-Diretor Científico

Laboratório Antidoping FMSI

Roma- Itália

Sobre os autores



Henrique Marcelo Gualberto Pereira

Doutorado em Química Orgânica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2004). Atualmente é Professor Adjunto do Instituto de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Tem experiência na área de Química Analítica e Toxicologia Analítica, com ênfase em Controle de Dopagem, atuando principalmente nos seguintes temas: Dopagem, Cromatografia Gasosa, Cromatografia Líquida, Análise de resíduos em matrizes biológicas e Espectrometria de Massas. Desde 2007 atua como Gerente Técnico do Laboratório de Controle de Dopagem do Rio de Janeiro (LAB DOP - LADETEC / IQ - UFRJ). Em 2008 tornou-se membro afiliado da World Association of Anti-Doping Scientists (WAADS) O LAB DOP - LADETEC / IQ - UFRJ é o único laboratório do Brasil acreditado pela Agência Mundial Antidopagem (WADA) e foi o primeiro laboratório universitário brasileiro a ser acreditado pela norma 17.025. Pesquisador Nível 2 do CNPq.

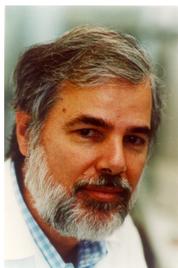
*Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química,
Av. Athos da Silveira Ramos 149, CT Bloco A, 21941-909, Rio de Janeiro, Brasil
henriquemarcelo@iq.ufrj.br*



Monica da Costa Padilha

Doutorado em Química Orgânica pelo Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (2007). Farmacêutica formada pela UFRJ (2003), atualmente é professora adjunta do Núcleo de

Pesquisa de Produtos Naturais (NPPN) da UFRJ. Em 2000, sua carreira acadêmica iniciou-se como aluna de iniciação científica do Laboratório de Apoio ao Desenvolvimento Tecnológico (LADETEC – IQ – UFRJ) com projetos associados às técnicas cromatográficas e espectrometria de massas. Tem experiência na área de análise de resíduos, fármacos e / ou metabólitos em fluidos biológicos e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Desde 2005 atua como responsável pela análise de agentes anabólicos no laboratório de controle de dopagem (LAB DOP) do Instituto de Química da UFRJ.



Francisco Radler de Aquino Neto,

Nascido em 31/12/1948, natural do Rio de Janeiro, Químico, Professor titular do DQO-IQ-UFRJ, pesquisador 1^a do CNPq, pós-doutor nas Universidades Louis Pasteur, França e Cambridge, Inglaterra, professor visitante do Centro de bioquímica estrutural da UMBC, Baltimore, EEUU, teve sua vida acadêmica, desde o seu início em 1967, associada às técnicas cromatográficas e espectrometria de massas. Dedicou-se ao aprofundamento dessas técnicas para a solução de problemas brasileiros, bem como sua disseminação pela comunidade técnico-científica, através da formação de mais de 300 técnicos e pesquisadores, com mais de 250 publicações, ministrando regularmente inúmeros cursos e palestras. O reconhecimento da comunidade científica a esse trabalho resultou, entre outros, na concessão da medalha Simão Mathias pela SBQ, bolsa Cientista do nosso estado pela FAPERJ, filiação como membro titular da Academia Brasileira de Ciências, participação como editor e revisor para diversos periódicos científicos e consultor de empresas e órgãos governamentais e de pesquisa nas áreas de sua especialidade: cromatografia, espectrometria de massas, geoquímica orgânica molecular, controle de dopagem, química de produtos naturais, ambiental, forense, toxicológica e clínica, caracterização e remediação de resíduos e efluentes. Coordena laboratórios acreditados pelo Inmetro na norma ISO-17025, pela Agência Mundial Antidopagem, e vários órgãos governamentais.

Prefácio

O esporte exerce papel fundamental na vida do Homem moderno. Mais do que isso, o esporte de alto rendimento movimenta quantias incalculáveis de recursos econômicos, podendo transformar a vida de uma pessoa de um minuto para outro. Entretanto, não há esporte de alto rendimento que seja “limpo” ou dissociado da atividade de controle de dopagem.

O conteúdo do presente livro reflete a experiência de mais de duas décadas do LAB DOP – LADETEC / IQ – UFRJ na área de controle de dopagem. Serve como um instrumento de sensibilização e prevenção ao abuso de substâncias proibidas, não apenas no esporte (seja no de alto rendimento ou no esporte amador), mas também no que se refere às chamadas “drogas sociais”.

Os autores

Índice

1. Controle de dopagem no esporte – um breve histórico.....	15
2. Agentes anabólicos no contexto do controle de dopagem no esporte.....	24
2.1. Mecanismo de ação e uso clínico.....	27
2.2. Abuso de esteroides.....	28
3. Esteroides endógenos.....	31
4. Esteroides de desenho ou projetados.....	34
5. Estimulantes no contexto do controle de dopagem no esporte.....	39
5.1. Mecanismo de ação e uso clínico.....	39
5.2. Abuso de estimulantes.....	42
6. Narcóticos no contexto do controle de dopagem no esporte.....	43
6.1. Mecanismo de ação e uso clínico.....	43
6.2. Abuso de narcóticos.....	44
7. Diuréticos no contexto do controle de dopagem no esporte.....	45
7.1. Mecanismo de ação e uso clínico.....	46
7.2. Abuso de diuréticos.....	47
8. Estratégia do exame antidopagem.....	47
8.1. A urina como matriz de escolha.....	47
9. Considerações finais.....	49
10. Referências.....	50

1

Controle de dopagem no esporte – um breve histórico

A procura de meios ou substâncias químicas capazes de alterar artificialmente o desempenho, numa atividade física ou intelectual, faz parte da cultura do Homem. Essa tentativa de obter um rendimento por meios não naturais, que deveria ser alcançado através de um condicionamento físico e mental eficiente, realizado em boas condições de saúde, caracteriza a dopagem.

A ocorrência da dopagem foi demonstrada em vários segmentos da sociedade: estudantes, artistas, intelectuais, militares, desportistas e trabalhadores. Contudo, é no meio desportivo que ela sempre mereceu lugar de destaque. As razões para isso são mais socioeconômicas do que esportivas.

O desejo do ser humano de superar-se continuamente, tentando ser mais forte e mais potente, sem respeitar seus limites, é observado em todas as etapas da história da humanidade.

Os gregos incorporaram o esporte ao seu modo de vida, em igualdade com as atividades culturais e religiosas (Figura 1). A partir de 400 a.C., práticas de pagamento e benefícios aos vencedores provocaram o início da profissionalização do esporte. Infelizmente, a atividade passou a ser vista com aspectos de comércio, o que foi acompanhado, em alguns casos, com a corrupção do sistema.



Figura 1- Atletas gregos da antiguidade.

Figuras comuns em vasos e ornamentos.

Os primeiros casos de dopagem ocorreram com o uso da estricnina (uma substância encontrada em plantas do gênero *Strychnos*) como estimulante e de cogumelos alucinógenos, para reforçar o estado psicológico dos atletas antes dos jogos. Nos Jogos Olímpicos da Era Antiga, os atletas acreditavam que, bebendo chá de ervas e comendo cogumelos, poderiam aumentar sua eficiência durante as competições. Em alguns casos, essa expectativa até era alcançada, visto que diversas plantas fabricam substâncias que afetam o nosso sistema nervoso.

Na Inglaterra industrial, o esporte teve que se organizar para atuar em espaços confinados, com um número reduzido de jogadores. Neste período, reacendeu a competição com conotações políticas e socioeconômicas, fazendo com que novamente o profissionalismo e a comercialização tomassem conta do esporte. Ressurgiu assim toda a pressão sobre os atletas e seu rendimento, o que levou à dopagem. Em 1886, dez anos antes do início dos Jogos Olímpicos

modernos, ocorreu o primeiro caso fatal. O ciclista Arthur Linton morreu, no trajeto Bordeaux-Paris, após uma “overdose” de estricnina.

Os Jogos modernos foram inaugurados em 1896 em Atenas, na Grécia, pelo Barão Pierre de Coubertin (Figura 2). Sua filosofia valorizava mais a importância de competir do que a vitória. Devido a essa forma de pensar, os casos de dopagem diminuíram nessa época.

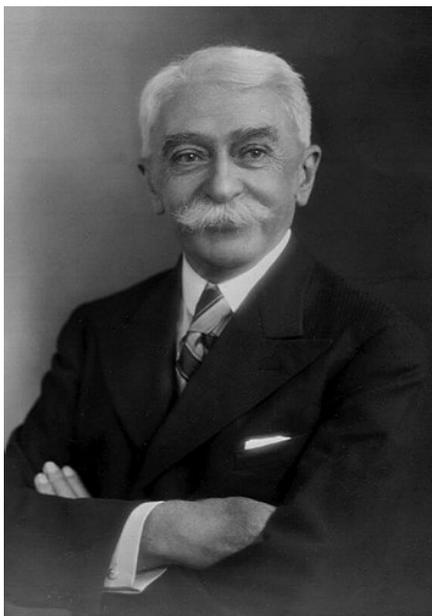


Figura 2 - Barão Pierre de Coubertin, o grande entusiasta dos Jogos Olímpicos modernos.

Os Jogos Olímpicos de Berlim foram usados como instrumento político para promover a raça ariana e o sistema político alemão. Simultaneamente, os Jogos Olímpicos passaram a ser comercializados, fazendo com que o ideal criado

pelo Barão Pierre de Coubertin fosse abandonado, e com isso a vitória passou a ser mais importante do que o simples fato de competir.

Pouco tempo depois da Segunda Guerra Mundial, estimulantes e drogas contra a fadiga, desenvolvidos para o exército soviético, popularizaram-se entre os desportistas, resultando em vários casos fatais. As anfetaminas e os esteroides anabolizantes, que serão apresentados mais à frente neste texto, foram as substâncias mais usadas depois da Segunda Guerra.

Os esteroides anabolizantes foram muito usados nos Estados Unidos no período pós-guerra, para tentar recuperar os soldados americanos que se encontravam severamente debilitados. Depois de várias aplicações destas substâncias, concluiu-se que o uso do hormônio sexual masculino (também um esteroide, de origem natural) era a única forma de aumentar a massa muscular dos soldados. Em 1954, atletas soviéticos começaram a fazer o uso de esteroides anabolizantes para aumentar a massa e a força muscular. Depois dos fisiculturistas e dos levantadores de peso, essa substância alcançou todas as modalidades do esporte. O movimento olímpico começou, então, a exigir a criação de uma Comissão Médica no Comitê Olímpico Internacional (COI, Figura 3).

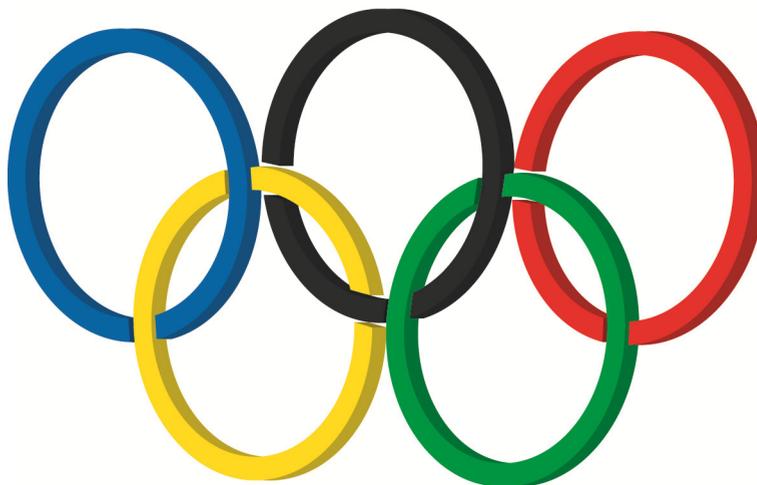


Figura 3- Símbolo do Comitê Olímpico Internacional. Cinco anéis interligados, representando a união dos cinco maiores continentes e a reunião de atletas de todo o mundo nos Jogos. Pierre de Coubertin, fundador dos Jogos Olímpicos modernos, ajudou a desenhar este símbolo.

Nos Jogos de Tóquio, em 1964, o controle de dopagem foi realizado nos ciclistas durante o período de competição. Porém, por dificuldades variadas, não foi implementado. Na Europa, a luta contra essa prática teve início na Áustria, em 1962. Em seguida, Bélgica, Grécia e França também adotaram a legislação antidopagem.

A União Internacional de Ciclismo e a Federação Internacional de Futebol começaram seus programas de controle de dopagem em 1966. O COI aprovou a resolução contra a prática em 1962 e Alexander de Merode, da Bélgica, foi apontado como Presidente da Comissão Médica. Assim, começava a luta contra o

uso de substâncias ou métodos proibidos capazes de alterar o desempenho dos atletas no esporte. Os outros membros da Comissão Médica foram nomeados pelo Presidente da Comissão e a cúpula médica teve seu primeiro encontro em Lausanne, na Suíça.

Uma das vítimas mais conhecidas desse período foi o ciclista inglês Tom Simpson, que morreu em 1967 em função do uso da combinação de anfetamina, álcool e diurético. O abuso de estimulantes na década de 60 veio com a disponibilidade das anfetaminas preparadas em laboratório (chamadas de sintéticas), desenvolvidas durante a Segunda Guerra Mundial, o que levou à formalização, pelo COI, do controle de dopagem em 1967. Em 1968, os atletas foram testados pela primeira vez nos Jogos Olímpicos, na cidade do México. Embora nesse primeiro teste o foco principal fossem os estimulantes, a detecção de outros compostos também se fez necessária. Nos anos 50 e 60, em função do avanço da química orgânica, uma grande variedade de compostos biologicamente ativos, conhecidos como fármacos, foram descobertos e produzidos, incluindo diuréticos, beta-bloqueadores, corticosteroides e esteroides anabólicos. Esses compostos foram extensivamente utilizados por atletas durante os anos 70.

No final dessa década e principalmente nos anos 80, a biotecnologia avançou de modo significativo. Como o nome já sugere, a biotecnologia é um conjunto de técnicas que usa organismos vivos, ou partes destes, para produzir bens e serviços para o Homem.

Algumas aplicações importantes da biotecnologia nesse período incluíram a produção de proteínas, em grande quantidade, para uso na medicina, dentre elas o hormônio do crescimento (GH), a insulina e seus derivados, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e a eritropoetina (hormônio responsável pela produção

de glóbulos vermelhos), também conhecida como EPO. Essas proteínas, utilizadas na prática médica para auxiliar no tratamento de doenças diversas, passaram a ser também empregadas na dopagem. Em relação ao GH, sua detecção ainda está sob investigação. Mas a Agência Mundial Antidopagem (AMA) financiou o desenvolvimento de um método de detecção que já apresentou bons resultados, e está sendo implementado nos laboratórios. A EPO já vem sendo monitorada desde os Jogos Olímpicos de Sydney, em 2000.

Com o sucesso na batalha contra o doping, aumentando o risco dos atletas serem flagrados nos exames de urina, “velhas” formas de dopagem como a transfusão sanguínea, usada por ciclistas na volta ciclística da França de 2004, voltaram a ser usadas na época (Figura 4).



Figura 4- Ciclismo: infelizmente, uma modalidade com grandes escândalos associados ao *doping*.

Outro caminho para tentar burlar o exame de dopagem foi a utilização dos chamados esteroides projetados. Essas substâncias são produzidas em

laboratório, e constituem esteroides quimicamente modificados. Ou seja, baseados nos esteroides normalmente produzidos no organismo humano, são feitas alterações na estrutura química que mantenham características muito semelhantes entre ambos, o que dificulta sua detecção. Essas substâncias começaram a ser feitas entre os anos de 60 e 70. Inicialmente, não eram detetadas pelos laboratórios responsáveis pelo controle de dopagem até que, em 2003, o esteroide projetado tetraidrogestrinona (THG) foi encontrado através de denúncia anônima, alertando as autoridades para esse novo método de dopagem.

Num passado recente, cientistas obtiveram sucesso com a terapia genética para o tratamento de doenças ligadas ao enfraquecimento muscular. Dessa forma, a terapia genética também pôde ser usada por atletas na tentativa de aumentar a força de músculos específicos. Embora nenhuma aplicação desta tecnologia com caráter de dopagem tenha sido verificada até hoje, a AMA incluiu a dopagem genética na lista de métodos proibidos desde janeiro de 2003.

É difícil prever quais novas substâncias serão utilizadas no futuro com o intuito de dopagem. Muita informação sobre o abuso ou métodos ilegais é fornecida às autoridades do controle através de rumores ou informações anônimas. Por outro lado, as autoridades do controle de dopagem estão cuidadosamente observando e avaliando os avanços científicos, a fim de identificar o que pode vir a ser usado com essa finalidade no futuro.

A análise do controle de dopagem no esporte se tornou um campo multidisciplinar de estudo, pois associa diversos conhecimentos que vão desde a Química Analítica e a Química Orgânica até as áreas da Farmacologia, Bioquímica e Fisiologia Humana.

Dentre as substâncias proibidas pela AMA para uso pelos atletas estão: **agentes anabólicos**, que incluem esteroides anabólicos androgênicos exógenos e endógenos, clenbuterol, moduladores seletivos de receptores de androgênios (SARM), tibolona, zeranol e zilpaterol; **hormônios peptídeos, fatores de crescimento e substâncias relacionadas**, que incluem os agentes estimuladores da eritropoese, gonadotrofina coriônica, hormônio luteinizante, insulinas, corticotrofinas, hormônio do crescimento, fatores de crescimento semelhante à insulina, fatores mecânicos de crescimento, fatores de crescimento derivados de plaquetas, fatores de crescimento fibroblásticos, fatores de crescimento vascular-endotelial, fatores de crescimento do hepatócito e preparações derivadas de Plaquetas; **beta-2 agonistas; moduladores e antagonistas de hormônios**, que incluem inibidores da aromatase, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) e outras substâncias antiestrogênicas, inibidores da miostatina; **diuréticos e outros agentes mascarantes; estimulantes; narcóticos; canabinóides; glicocorticoides e beta-bloqueadores**.

Algumas dessas substâncias, suas características e seus perigos serão discutidos a seguir.

2

Agentes anabólicos no contexto do controle de dopagem no esporte

Esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são um grupo de substâncias tanto naturais quanto sintéticas (produzidas em laboratório) que imitam a ação da testosterona produzida no organismo humano (conhecida como ação endógena).

Os EAA têm sido usados por atletas por mais de cinquenta anos, com o objetivo de aumentar a capacidade de treinamento, resistência e desempenho. O uso dos EAA por atletas foi proibido em meados dos anos 70, mas ainda é a principal classe de substâncias de dopagem utilizada no esporte.

Curiosamente, já nos anos 20, amostras do tecido de testículos de macacos eram enxertadas em atletas e, em consequência da “organoterapia”, difundiu-se o consumo de urina de mulheres grávidas como fonte de anabolizantes ao final dos anos 80.

A detecção dos EAA no contexto do controle de dopagem no esporte é historicamente realizada pela técnica de Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada a Espectrometria de Massas (CGAR-EM).

Essa técnica é amplamente usada em laboratórios de pesquisa e no controle de qualidade, possui alta sensibilidade, sendo extremamente útil e empregada no estudo de matrizes muito complexas, como as de alimentos e de fluidos biológicos.

A análise dos EAA é feita na urina (o fluido biológico de escolha pelos especialistas, veja mais abaixo) e exige a detecção de um grande número de esteroides diferentes. Essas substâncias podem ser analisadas por si mesmas ou através de seus metabólitos (ou seja, através de substâncias produzidas no organismo, a partir das originais), presentes em baixa concentração (de 2 ng/mL a 10 ng/mL). A Tabela 1 apresenta alguns dados históricos relevantes do uso de agentes anabólicos no esporte.

Tabela 1- Histórico ilustrativo do uso de agentes anabólicos no esporte.

Ano	Fato relevante
1953	Anabolizantes sintéticos entram no mercado.
1964	Olimpíadas de Tóquio apresentam atletas com musculatura surpreendente, lançando a suspeita de abuso de anabolizantes.
1976	Nadadoras alemãs nitidamente “fabricadas” por <i>doping</i> , nas olimpíadas de Montreal.
1980	Novamente as nadadoras alemãs se destacam.
1984	Martti Vainio (atletismo) é flagrado pelo uso de metenolona.
1986	Salviano Domingues (atletismo) é flagrado pelo uso de nandrolona.
1988	Ben Johnson é flagrado pelo uso de estanozolol, um anabolizante sintético de última geração. Florence Griffith-Jones, nitidamente moldada por anabolizantes, não é flagrada.
1988	Andor Szanyl (levantamento de peso) é flagrado pelo uso de estanozolol.
Anos 90	A internet banaliza o acesso e uso de anabolizantes e “complementos nutricionais”.
1992	Berenice Pereira (atletismo) é flagrada pelo uso de nandrolona.
1994	Sueli Pereira dos Santos (lançamento de dardo) é flagrada pelo uso de nandrolona.
1994	Maureen Maggi (salto triplo) é flagrada pelo uso de clostebol.
1996	Iva Prandzheva (salto triplo) é flagrada pelo uso de metandienona.

2.1. Mecanismo de ação e uso clínico

Os EAA são derivados sintéticos da testosterona, o hormônio natural masculino responsável pelos efeitos físicos observados nos homens durante a adolescência e a vida adulta. A testosterona é produzida nos testículos, enquanto nas mulheres é produzida, em pequenas quantidades, nos ovários e na glândula adrenal, que se localiza acima dos rins e produz o hormônio adrenalina (aquele que faz o nosso coração pular nos filmes de terror).

Os principais alvos de ação da testosterona no organismo são o tecido muscular do osso e a hematopoese (conhecido como o processo de formação do sangue).

Os EAA têm muitas indicações clínicas. Por muito tempo foram usados por homens no tratamento de alterações hormonais específicas, como a hipergonadotrofia, ou seja, o crescimento exagerado das gônadas. Outras terapias nas quais são utilizados incluem o controle da natalidade (contracepção) e o tratamento de doenças crônicas, como a doença pulmonar obstrutiva e a infecção por HIV. Os EAA têm sido usados para promover a reposição muscular depois de queimaduras, cirurgias e terapias com radiação. Eles também podem ser usados no tratamento da osteoporose, em doenças hepáticas, na cura de ferimentos, na anemia e em algumas desordens psiquiátricas. As vias de administração dos EAA são: oral, intramuscular, nasal, transdérmica ou ainda pode ser absorvido pela boca.

2.2. Abuso de esteroides

Os EAA têm sido usados pelos atletas por décadas. Entretanto, o abuso não é limitado aos atletas profissionais, já que uma grande parte da população que frequenta as academias de ginástica também utiliza os EAA.

A incidência do abuso por atletas tem sido avaliada intensivamente durante ou fora da competição. Os resultados encontrados dependem do esporte, do gênero e da idade dos atletas. De acordo com as estatísticas oficiais da AMA, das cerca de 274000 amostras analisadas em 2008, 3259 apresentaram resultado positivo (ou resultado analítico adverso) para os EAA.

Altas doses dos EAA podem aumentar o número de receptores androgênicos nas células. Esses receptores são responsáveis pelo controle das características masculinas nos vertebrados. Entretanto, é possível que parte dessa ação possa ser psicológica, uma vez que, com o abuso de esteroides, os atletas se sentem com mais energia e assim treinam mais intensamente.

O uso dos EAA para fins de dopagem difere muito da indicação médica. São frequentemente adquiridas no mercado negro, sendo que algumas têm aplicação somente para uso na medicina veterinária. A dose total utilizada está geralmente acima do recomendado (dose supraterapêutica) e é tomada em ciclos de um até três meses, com completa abstinência da medicação entre os ciclos, para tentar minimizar seus efeitos colaterais. A dosagem inicial é pequena, sendo gradativamente aumentada e no final do ciclo torna-se descendente, para evitar os sintomas da retirada total da substância (ou abstinência). A maioria dos usuários de

EAA usa outros medicamentos em conjunto, a fim de prevenir seus efeitos indesejáveis.

Os efeitos adversos dos EAA estão geralmente associados com o abuso dos mesmos, principalmente por longos períodos de tempo em doses excessivas. Os EAA, em homens, podem reduzir a fertilidade (azoospermia), provocar a diminuição dos testículos, a impotência, o crescimento das mamas (ginecomastia, Figura 5) e o estreitamento da uretra; em mulheres podem provocar a masculinização (alguns efeitos são irreversíveis), como pelos corporais excessivos (pilosidade corporal), calvície de padrão masculino, hipertrofia de clitóris, irregularidade ou ausência do ciclo menstrual, voz rouca e acne. Outros efeitos adversos incluem: problemas cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio e cardiopatias), disfunção hepática (icterícia), tumores no fígado (adenoma, carcinoma), desordens psiquiátricas (aumento da agressividade, psicose, disforia, depressão), acidente vascular cerebral e embolia pulmonar. Casos de dependência química também são conhecidos.



Figura 5- Exemplo de um caso de ginecomastia.

Como pode ser visto, o abuso dos esteroides anabolizantes é condenável não apenas do ponto de vista da ética esportiva, mas também por acarretar enormes danos à saúde dos atletas. Desse modo, o Comitê Olímpico Internacional (COI) banuiu essa classe de fármacos no contexto esportivo ainda na década de 70.

Passados mais de quarenta anos da proibição, a detecção dos EAS para fins de dopagem ainda se constitui num desafio considerável para a Química Analítica, uma vez que:

- Os EAA são encontrados em concentrações baixas na urina (normalmente poucos nanogramas do analito por mililitro de amostra), pois são bem absorvidos e facilmente transformados no organismo (metabolizados), além de possuírem excreção lenta e serem consumidos em dosagens bastante diferentes. Observa-se que são usados em ciclos de 4 a 8 semanas, seguido da interrupção do uso por períodos que variam de 1 mês a 1 ano;
- Os EAA possuem estrutura química semelhante aos hormônios esteroidais produzidos no organismo (endógenos), o que obriga o método de análise a apresentar altíssima sensibilidade e ser bastante específico;
- Novos EAA surgem com frequência, muitas vezes provenientes do “mercado negro” e de laboratórios clandestinos. São especialmente projetados para burlar o sistema de controle de dopagem e, em geral, nenhum estudo clínico sobre tais substâncias está descrito na literatura. Isso cria sérios problemas de logística, como por exemplo, a falta de padrões de referência para a otimização dos métodos de análise.

3

Esteroides endógenos

Os esteroides endógenos, aqueles produzidos no organismo, têm origem em alterações da estrutura química do colesterol, através do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Nesse processo são gerados vários esteroides androgênicos, ou seja, aqueles que regulam o caráter masculino. Os mais potentes são os secretados pelos testículos. Diariamente, um homem secreta cerca de 8 mg de testosterona (andrógeno mais abundante), dos quais aproximadamente 95% são produzidos pelos testículos e apenas 5% pelas glândulas suprarrenais. Outro andrógeno secretado pelas gônadas masculinas é a diidrotestosterona (DHT), que é produzida em pequenas quantidades, mas possui grande importância, já que é muito potente. Além disso, a testosterona é convertida em DHT em vários tecidos. Um exemplo do potencial androgênico da DHT é que a masculinização do feto ocorre por sua influência.

No caso do controle de dopagem, a avaliação dos EAA endógenos tem vários complicadores, que dificultam sua análise. Entre elas estão a grande diferença entre as características individuais dos atletas - peculiares de cada esporte -, a própria diferença entre as modalidades esportivas e sua execução, e a possibilidade de fatores externos influenciarem nos resultados. Como consequência, em diversos países, estudos preliminares sobre o perfil endógeno

de atletas nacionais têm sido conduzidos, como na Argentina, em Cuba e na China.

Os principais fatores que influenciam o perfil de EAA endógenos são a origem étnica da população, variações de gênero e intraindividuais, patologias, condicionamento físico, o tempo de coleta da urina e a ingestão de substâncias (carne contaminada com hormônios, álcool, complementos nutricionais, esteroides anabólicos androgênicos e agentes mascarantes).

Em relação à origem étnica da população em estudo sabe-se, por exemplo, que atletas de origem asiática apresentam menor excreção de testosterona, em comparação aos caucasianos, o que resulta numa menor razão entre testosterona/epitestosterona (T/E). Esta razão é um indicador importante para o controle de EAA.

Nos Jogos Olímpicos de 1992, em Barcelona, verificou-se que as amostras de urinas de atletas de ginástica e tênis de mesa, principalmente, apresentavam um deslocamento da distribuição da razão T/E para valores mais baixos.

Além disso, sabe-se que ao longo do tempo podem ocorrer oscilações estatisticamente significativas da razão T/E em uma mesma população de atletas. Há evidências, ainda, para um declínio secular das concentrações de testosterona em homens de diversas faixas etárias, sem que haja correlação com fatores demográficos clássicos, como obesidade e doenças crônicas. Apesar destas constatações, questiona-se se o fenômeno pode estar associado a algum outro fator não avaliado, e essa área permanece em estudo.

O perfil de EAA endógenos é mais estável entre os homens do que entre as mulheres. Não há, entretanto, dependência do ciclo menstrual.

O condicionamento físico não parece influenciar, significativamente, o perfil de EAA endógenos, à exceção da eticolanolona, que tende a ter sua excreção diminuída ao se comparar atletas com não atletas.

Em relação à ingestão, os EAA podem ainda ser administrados, ilegalmente, aos animais destinados ao consumo humano, com o objetivo de promover o ganho de massa muscular. Nas proximidades do local da injeção, verifica-se uma alta concentração dessas substâncias, o que aumenta o risco do consumidor ingerir doses altas desses constituintes.

De fato, é possível detectar os EAA na urina de indivíduos que ingeriram carne contaminada, de modo que é recomendado que atletas não consumam carne nas 24h que antecedem a uma competição.

O consumo de álcool tende a aumentar a excreção de testosterona e a diminuir a de androsterona e eticolanolona, de maneira que a razão T/E aumenta, extrapolando, por vezes, a faixa de referência populacional. Esse efeito parece ser mais pronunciado em mulheres e realmente existe pelo menos um relato de atleta do sexo feminino cujo teste deu positivo para testosterona, baseado somente na razão T/E, o que foi comprovadamente caracterizado como falso devido à ingestão prévia de álcool.

4

Esteroides de desenho ou projetados

Esteroides de desenho ou esteroides projetados são substâncias sintéticas (produzidas em laboratório) com estrutura relacionada aos esteroides conhecidos, porém com modificações estruturais exclusivamente visando a burlar o controle de dopagem. Em geral, apresentam estrutura química semelhante à da testosterona, e com capacidade de agir de modo semelhante no organismo. Possuem, frequentemente, maior potência no que se refere à produção de outras substâncias no organismo (anabolismo). Tal fato torna-os o principal alvo de atletas que buscam a melhoria do desempenho físico de modo rápido e, assim, melhores resultados.

Em 2002, um esteroide desse tipo chamado norboletona (Figura 6) foi detetado na urina de um atleta de alto desempenho, embora esta substância nunca houvesse sido comercializada por companhias farmacêuticas.

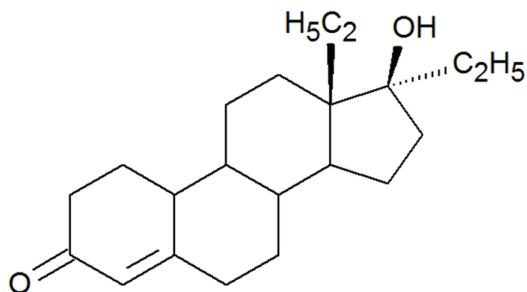


Figura 6- Estrutura química do esteroide de desenho norboletona.

O uso de produtos aparentemente produzidos com o objetivo de burlar o controle de dopagem chamou a atenção das autoridades esportivas. Infelizmente, fatos desta natureza parecem sugerir que possa ocorrer envolvimento voluntário ilícito, com o objetivo de aumentar massa muscular e ganhar força, aspecto fundamental em várias modalidades esportivas. Certamente, o surgimento desse tipo de substância está associado ao envolvimento de profissionais com formação científica (Figura 7), o que é um grave exemplo da ciência usada de modo antiético e incorreto.



Figura 7 - Dopagem? Estou fora...

Em outubro de 2003, a descoberta de outro esteroide, o THG, serviu de motivo para um escândalo ainda maior no mundo esportivo, com vários atletas de elite flagrados com o abuso dessa substância e que foram sancionados pela AMA.

O efeito do THG na fisiologia animal, inclusive na humana, nunca havia sido investigado por estudos clínicos. A detecção do THG só foi possível graças a uma denúncia anônima e o subsequente envio de uma preparação do fármaco a um dos laboratórios autorizados e reconhecidos pela Agência Mundial Antidopagem (esta autorização é chamada de “acreditação”).

Em fevereiro de 2005, outro esteroide de desenho, denominado madol (Figura 8), foi alvo de suspeita em atletas.

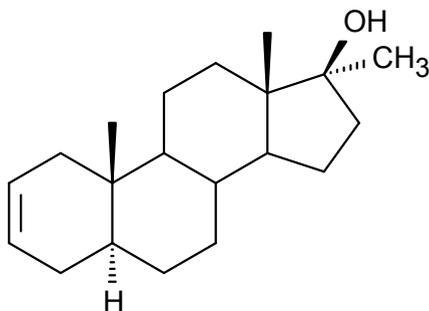


Figura 8 - Estrutura química do esteroide de desenho madol.

Outro esteroide de desenho encontrado recentemente em um complemento nutricional foi a metilnortestosterona (Figura 9), que também é conhecida pelos nomes de metilestrenolona, normetandrolona ou ainda normetandrona.

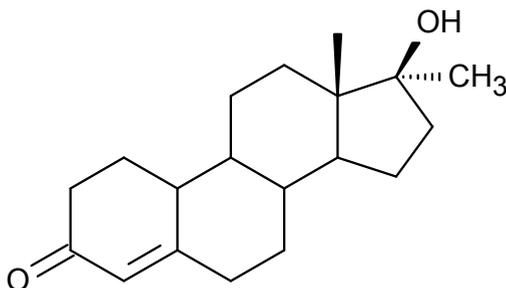


Figura 9 - Estrutura química da metilnortestosterona.

Metasterona (Figura 10), também conhecida como superdrol, é outro esteroide de desenho encontrado recentemente em um suplemento nutricional denominado metilmasterdrol.

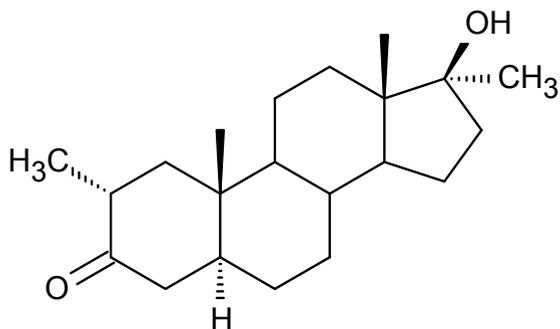


Figura 10 - Estrutura química da metasterona.

O surgimento de novos esteroides de desenho é uma preocupação contínua do sistema de controle de dopagem, representando um campo frutífero e relevante de pesquisa em análise de resíduos.

5

Estimulantes no contexto do controle de dopagem no esporte

Durante os anos 70, os estimulantes do tipo anfetamina foram as principais drogas utilizadas para aumentar o desempenho no esporte. Esse fato pode ser explicado pelo uso de anfetaminas por soldados durante Segunda Guerra Mundial, com o objetivo de aumentar o estado de alerta e seu desempenho.

Os estimulantes foram proibidos logo a partir do estabelecimento da comissão médica do COI.

5.1. Mecanismo de ação e uso clínico

Estimulantes são fármacos que agem no sistema nervoso central, promovendo um aumento no estado de alerta e diminuição da sensação de fadiga. São muito utilizados por atletas no dia da competição, na tentativa de melhorar seu desempenho. Ademais, podem ser usados também durante a fase de preparação, a fim de permitir sessões mais longas de treinamento.

Os estimulantes são monitorados exclusivamente dentro de competições, ou seja, em função de sua atuação mais limitada, sua análise precisa ser feita no

tempo em que o atleta está competindo. São exemplos dessa classe de substâncias as aminas simpatomiméticas (anfetaminas, efedrinas e pseudoefedrinas) e a cocaína.

As anfetaminas são estimulantes potentes, cujo mecanismo de ação baseia-se principalmente na liberação dos neurotransmissores como dopamina, noradrenalina e serotonina nos terminais nervosos, e na inibição da captação dos mesmos. No Brasil, alguns derivados de anfetamina como o femproporex e o clobenzorex são utilizados amplamente como anorexígenos (reduzidor da fome), no tratamento da obesidade. Esses derivados se transformam, no organismo, em anfetamina, o que explicaria efeitos similares.

Efeitos tóxicos causados pela anfetamina são resultantes da grande excitação neurológica e incluem: agitação, ansiedade, taquicardia, hipertensão, confusão mental, paranoia e colapso cardiovascular. O uso prolongado de anfetaminas pode ocasionar reações psicóticas como ideias suicidas ou homicidas, comportamento agressivo ou estereotipado e esquizofrenia. Além disso, as anfetaminas apresentam tolerância e podem até levar à dependência.

Efedrina e pseudoefedrina são encontradas em formulações de medicamentos para o tratamento dos sintomas de gripes e resfriados, e também podem ser encontradas frequentemente em complementos à base de produtos de origem vegetal.

Essas aminas exercem efeitos importantes sobre o sistema nervoso central, devendo ser utilizadas apenas para fins terapêuticos. A anfetamina é um estimulante do sistema nervoso central na narcolepsia (distúrbio que provoca um sono irresistível) e também em crianças hiperativas, além de ser um supressor do apetite. Apresenta como efeitos indesejáveis a hipertensão, taquicardia e insônia,

além de dependência no caso de superdosagem. A efedrina, muito utilizada para a descongestão nasal, apresenta os mesmos efeitos indesejáveis da anfetamina, porém menos pronunciados.

As drogas sintéticas são atualmente consumidas em festas *raves* juntamente com bebidas energéticas, um tipo de complemento nutricional. Hoje, o MDMA (3,4-metilenodioximetilanfetamina), também conhecido como *ecstasy*, já é o segundo entorpecente mais consumido no país depois da maconha.

O *ecstasy* teve sua origem sintética a partir da substância natural mescalina, um alcaloide isolado do peiote (Figura 11). Alcaloides são substâncias nitrogenadas de ocorrência natural, estando presentes em plantas terrestres e marinhas, em microorganismos e em alguns animais. Já o peiote é um pequeno cacto, comum no sudoeste dos Estados Unidos e no México. A mescalina fazia parte de uma bebida sagrada dos astecas, preparada a partir do cacto peiote. Essa bebida era muito utilizada em cultos religiosos devido as suas propriedades alucinógenas potentes.



Figura 11- Cacto Peiote.

O MDMA foi desenvolvido como supressor do apetite e começou a ser empregado como alucinógeno na década de 80. Exerce efeito acentuado sobre a função mental e o comportamento, produzindo excitação e euforia, sensação diminuída de fadiga e aumento na atividade motora. Biologicamente, esses fármacos afetam os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos. As consequências adversas relacionadas ao abuso de MDMA em homens incluem convulsão, hipertermia e falência renal. Já foram relatadas ocorrências de mortes súbitas em usuários de *ecstasy*, mesmo após uma única dose moderada. A droga pode induzir uma condição semelhante à “insolação”, associada à lesão muscular e insuficiência renal; além disso, provoca secreção inadequada de hormônio antidiurético, resultando em desidratação e hiponatremia (transtorno dos sais presentes no sangue no qual a concentração de sódio no plasma sanguíneo é menor do que o normal).

5.2. Abuso de estimulantes

Dentre os efeitos colaterais do uso de estimulantes, destacam-se o aumento da pressão arterial, dores de cabeça, arritmia, ansiedade, tremores, possibilidade de adicção (vício, como com as anfetaminas e cocaína), convulsão, hipertermia e falência renal.

6

Narcóticos no contexto do controle de dopagem no esporte

6.1. Mecanismo de ação e uso clínico

Este termo é frequentemente empregado para designar substâncias derivadas do ópio, como a morfina e seus análogos. A incidência de casos de atletas dopados com narcóticos é baixa (no Brasil, já não ocorre há vários anos), provavelmente porque não aumentam o desempenho. O abuso desses fármacos estaria relacionado à tentativa de mascarar a dor, possibilitando ao atleta participar de uma competição mesmo tendo uma lesão física. Essa prática é altamente condenável, pois a realização de atividades físicas com a existência de lesão grave tende a piorar o estado físico do atleta, podendo levar no futuro a uma lesão permanente. Para o tratamento da dor no esporte, anti-inflamatórios não esteroidais, como o ácido acetilsalicílico e o diclofenaco, são de uso permitido.

A morfina está presente em sementes de papoula utilizadas em culinária, especialmente em certos pães (Figura 12). Assim, a “contaminação” alimentar pode ser motivo de um resultado analítico adverso (RAA), ou seja, observa-se a droga no organismo, mas como resultado de dopagem involuntária. Para reduzir esta

possibilidade, foi fixada uma quantidade (1000 ng/mL), acima da qual sua detecção constitui-se um RAA.



Figura 12- Pão com semente de papoula, comum em vários países, inclusive no Brasil.

6.2. Abuso de narcóticos

Dentre os efeitos adversos relacionados ao uso de narcóticos destacam-se a depressão respiratória e a dependência física e mental grave.

7

Diuréticos no contexto do controle de dopagem no esporte

Os diuréticos foram banidos do esporte pela primeira vez em 1988, uma vez que foram usados por atletas para remover água do organismo causando uma rápida redução da massa corpórea, o que favorece atletas que são classificados por categorias de peso (Figura 13). São também utilizados com o intuito de mascarar o uso de outros agentes dopantes. Isso ocorre porque, com o aumento do volume de urina, os agentes dopantes aparecem mais diluídos, dificultando sua análise. Alguns diuréticos também causam um efeito mascarante pela alteração do pH urinário, atuando sobre a excreção de drogas ácidas ou básicas.



Figura 13 - Em alguns esportes, como o Judô, a disparidade de peso entre os atletas pode fazer uma grande diferença.

7.1. Mecanismo de ação e uso clínico

Diuréticos são utilizados para aumentar o fluxo urinário, assim como a excreção de sódio, de modo a ajustar o volume e a composição do fluido celular ou eliminar o excesso de fluido no tecido.

Clinicamente, os diuréticos são usados no tratamento de várias doenças e síndromes, como na hipertensão, cirrose hepática e em problemas cardíacos e renais, assim como para prevenir a retenção de água pelo organismo.

Os efeitos desejados para elevar o desempenho esportivo estão relacionados à redução de peso em esportes com categorias por peso e entre ginastas.

7.2. Abuso de diuréticos

Os efeitos colaterais relacionados ao abuso de diuréticos são indefinidos, embora a perda de sais possa estar correlacionada a possíveis problemas cardíacos.

8

Estratégia do exame antidopagem

8.1. A urina como matriz de escolha

A urina é considerada o melhor material para o diagnóstico do abuso de drogas no esporte em função da facilidade de coleta, da garantia de evitar a adulteração e por se tratar de uma via de eliminação de todos os fármacos. Ela contém moléculas representativas de todas as substâncias presentes no organismo, sejam elas endógenas ou exógenas.

A urina é um fluido biológico que pode sofrer mudanças na sua composição desde a coleta até o momento de análise, o que possibilita interpretações errôneas sobre o estado do indivíduo. Um fator determinante da velocidade dessas alterações é a temperatura de armazenamento, que pode favorecer as alterações químicas e microbiológicas, acelerando o crescimento bacteriano.

Nos exames antidopagem, as substâncias proibidas pela Agência Mundial Antidopagem são analisadas a partir da urina. Em geral, são avaliadas somente de forma qualitativa, ou seja, se estão presentes ou não nas condições definidas. A detecção do abuso de esteroides endógenos e de compostos para os quais já foram definidas concentrações limite mínimas (concentrações de corte ou *threshold*) exigem métodos quantitativos de análise. A maioria dos métodos de análise é baseada na cromatografia acoplada à espectrometria de massas.

Normalmente, busca-se analisar a droga de dopagem, ou droga mãe, podendo ser analisados um ou dois metabólitos, dependendo das características da transformação da droga no organismo. No caso dos esteroides, o Limite Mínimo de Desempenho Requerido (LMDR, “MRPL”, “Minimum Required Performance Limit” AMA 2004) pode chegar até 2 ng/mL.

A análise das substâncias banidas pela AMA é dividida em duas categorias, a análise por triagem e a de confirmação. O objetivo da triagem é apontar amostras suspeitas para análise posterior. Um método de triagem ideal deve ser simples, rápido, seletivo, sensível e gastar o menor volume possível de urina. Em função do grande número de substâncias banidas, métodos de triagem multi-resíduos, ou seja, métodos capazes de detetar várias drogas ao mesmo tempo, são desenvolvidos com o objetivo de englobar todas as substâncias em um menor número possível de triagens.

Todas as amostras suspeitas encontradas são confirmadas a partir da re-análise da urina, usando uma nova fração da mesma, por um método altamente específico e sensível. Durante o processo de análise, amostras controle são usadas contendo propositalmente a substância de dopagem que se quer analisar para fins de comparação, bem como amostras de urinas sem contaminação. Todas as

amostras (amostra suspeita e controles) devem ser preparadas ao mesmo momento.

Os critérios de identificação são regulamentados pela AMA através de documentos técnicos, a fim de harmonizar os procedimentos entre os trinta e cinco laboratórios de controle de dopagem acreditados no mundo atualmente, gerando resultados defensáveis.

9

Considerações finais

É difícil prever quais substâncias serão utilizadas no futuro com o intuito de dopagem. No entanto, as autoridades do controle de dopagem e os pesquisadores dos laboratórios acreditados pela AMA vêm observando e avaliando cuidadosamente os avanços científicos, a fim de identificar o que pode vir a ser usado com essa finalidade no futuro.

Jogue limpo, treine muito e seja feliz, droga não combina com esporte!

10

Referências

- 1- AQUINO NETO, F.R. O papel do atleta na sociedade e o controle de dopagem no esporte. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.7, p.138-148, 2001.
- 2- DE LA TORRE, R., DE LA TORRE, X., SEGURA, J., SMEYERS, M.T., VENTURA, R., TORRES, J.M., ALÍA, C., BARÓ, T. Urine contamination by micro-organism and alterations in the endogenous profile. A prospective study. *In: SCHÄNZER, W.; GEIYER, H.; GOTZMANN, A.; MARECK-ENGELKE, U. Recent advances in doping analysis*, v. 6, p. 223-235, 1999.
- 3- HUESTIS, M. A., SMITH, M. L. Modern analytical technologies for the detection of drug abuse and doping. *Drug Discovery Today: Technologies*. v. 3, p. 49-57, 2006.
- 4- MARCOS, J., PASCUAL, J. A., DE LA TORRE, X., SEGURA, J. Fast screening of anabolic and other banned doping substances in human

urine by gas chromatography/tandem mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, v.37, p. 1059-1073, 2002.

- 5- MARQUES, M.A.S., PEREIRA, H.M.G., DE AQUINO NETO, F.R.
Controle de dopagem de anabolizantes: o perfil esteroidal e suas regulações. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.9, p.15-23, 2003.
- 6- PADILHA, M. C. Cromatografia gasosa de alta resolução acoplada a espectrometria de massas aplicada ao estudo de agentes anabólicos e candidatos a fármacos moduladores de receptores dopaminérgicos em fluidos biológicos, 2007, Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- 7- PADILHA, M. C.; AQUINO NETO, F. R. Complementos, Nutricionais, Anabolizantes e o Controle de Dopagem no Esporte. Em: SEIBEL, S. D. Dependência de Drogas, cap. 12.2, p. 293-314, São Paulo: Atheneu, 2009.
- 8- PEREIRA, H. M. G. Desenvolvimento de método analítico para a detecção de glicocorticóides em urina humana. Avaliação inicial do

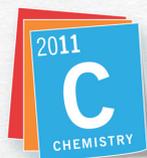
perfil endógeno de atletas brasileiros, 2004, Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

9- World Anti-doping Agency, 2008. Adverse analytical findings reported by accredited laboratories. Disponível em http://www.wada_ama.org/rtcontent/Documents/Science_Medicine/WADA_LaboStatistics_2008.pdf. Acesso em 28/09/2010.

10- World Anti-doping Agency, 2004. Identification criteria for qualitative assays incorporating chromatography and mass spectrometry. Disponível em <http://www.wada-ama.org/en/Anti-Doping-community/Anti-Doping-Laboratories/Technical-Documents>. Acesso em 28/09/2010.

Fontes das Figuras 1, 2, 5, 11,12

<http://search.creativecommons.org/?q=doping&derivatives=on&format=Image>



International Year of
CHEMISTRY
2011

QUÍMICA PARA UM MUNDO MELHOR

www.quimica2011.org.br