

Universidade Católica de Santos

Mestrado em Saúde Coletiva

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS
PROVOCADOS PELOS ESTEROIDES
ANABOLIZANTES E SUAS IMPUREZAS DE METAIS
PESADOS, NA SAÚDE DOS CONSUMIDORES**

ROGÉRIO ROCHA LUCENA

Santos
2009

Universidade Católica de Santos

Mestrado em Saúde Coletiva

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS PROVOCADOS PELOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES E SUAS IMPUREZAS DE METAIS PESADOS, NA SAÚDE DOS CONSUMIDORES

ROGERIO ROCHA LUCENA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Meio Ambiente

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Geraldo

Santos

2009

Dados Internacionais de Catalogação
Sistema de Bibliotecas da Universidade Católica de Santos – UNISANTOS
SibiU

L935i Lucena, Rogério Rocha

Investigação dos efeitos adversos provocados pelos esteroides anabolizantes e suas impurezas de metais pesados, na saúde dos consumidores / Rogério Rocha Lucena – Santos: [s.n.] 2009.

50 f.; 30cm. (Dissertação de Mestrado – Universidade Católica de Santos, Programa em Saúde Coletiva)

I.Lucena, Rogério Rocha. II.Título.

CDU 614 (043.3)

Rogério Rocha Lucena

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS
PROVOCADOS PELOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES E
SUAS IMPUREZAS DE METAIS PESADOS, NA SAÚDE DOS
CONSUMIDORES**

**Dissertação apresentada ao Programa
de Mestrado em Saúde Coletiva da
Universidade Católica de Santos, como
requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Saúde Coletiva.**

Área de concentração: Meio Ambiente

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Geraldo

Data de aprovação ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Paulo Geraldo

Prof. Dr. Alfésio Luiz Ferreira Braga

Prof. Dr. Antônio José Calixto de Souza

**Santos
2009**

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Deus por capacitar-me a realizar este trabalho e acima de tudo por suprir as minhas deficiências, dando-me força e sabedoria para transpor as barreiras;

A minha esposa Marise pela sua dedicação, abnegação e companheirismo durante todo o curso de mestrado, abrindo mão de momentos familiares em detrimento deste objetivo;

A minha filha Julia pela paciência e alegria nos momentos tensos deste trabalho, renovando o meu ânimo com a sua alegria e carinho;

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Paulo Geraldo, pela sua atenção e pelo seu interesse na minha formação profissional.

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS PROVOCADOS PELOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES E SUAS IMPUREZAS DE METAIS PESADOS, NA SAÚDE DOS CONSUMIDORES.

RESUMO

O uso indiscriminado de esteróides anabólicos androgênicos (EAA) de base sintética tem gerado conseqüências fisiológicas danosas, e muitas vezes letais para os usuários. Unindo-se a hipótese da existência de contaminação por metais pesados no processo de fabricação destas substâncias sintéticas os riscos tornam-se potencialmente maiores. Esta revisão não sistemática teve como objetivo principal verificar os efeitos adversos provocados pelos esteróides anabolizantes sintéticos (EAA), e suas possíveis impurezas de metais pesados, na saúde dos consumidores destas drogas injetáveis. Observou-se que os agravos mais importantes à saúde dos consumidores de EAA têm como alvo o sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado e rins, órgãos estes, também afetados pela ingestão de metais pesados, potencializando, portanto, os seus efeitos. Em uma simulação conservadora para o consumo do Decanoato de Nandrolona, em doses supra fisiológicas (100 vezes a recomendada) e considerando impurezas da ordem de 1ppm de Cd, 1ppm Pb, 0,5ppm de Hg e 5ppm de As, a contribuição percentual para o valor provisório de ingestão diária tolerável (PTDI) destes metais seria em torno de 8,4%, 2,3%, 18,1% e 19,5% respectivamente.

Palavras Chaves: Esteróides Anabolizantes, Decanoato de Nandrolona, Metais Pesados, Dopagem.

INVESTIGATION OF ADVERSE EFFECTS CAUSED BY ANABOLIC STEROIDS AND THEIR IMPURITIES OF HEAVY METALS FOR THE CONSUMERS HEALTH

ABSTRACT

The indiscriminate intake of anabolic androgenic steroids (AAS) on synthetic base has led to harmful physiological consequences, including the consumers death. Taking into consideration the possibility that AAS may be contaminated by heavy metal during manufacturing processes, it is expected that the risks to the consumers are potentially higher. This non-systematic review aimed to verify the adverse effects caused by synthetic anabolic steroids (AAS) and their impurities of heavy metals on the consumers health. It was observed that the main damages produced by AAS drugs have as target the nervous and cardiovascular systems, liver and kidneys. These organs are also affected by the ingestion of heavy metals and, in this way, their effects are enhanced. In a conservative simulation for the consumption of Nandrolone Decanoate at supraphysiological doses (100 times the recommended dose) and considering impurities of the order of 1 ppm of Cd, 1ppm Pb, 0.5 ppm of Hg and 5 ppm of As, the relative contribution to the provisional value of tolerable daily intake (PTDI) for these metals would be around 8.4%, 2.3%, 18.1% and 19.5% respectively.

Keywords: Anabolic Steroids, Nandrolone Decanoate, Heavy Metals, Doping.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
1.1 Funções Endócrinas dos Esteróides	10
1.2 Mecanismo de Regulação da Produção de Testosterona Endógena..	13
1.3 Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA) Sintéticos	15
1.4 Metais Pesados	18
1.4.1 Chumbo.....	19
1.4.2 Mercúrio.....	20
1.4.3 Cádmiio.....	21
1.4.4 Arsênio.....	23
1.5 Justificativas	24
1.6 Objetivos.....	25
2. METODOLOGIA	26
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
3.1 Decanoato de Nandrolona	29
3.2 Doses Suprafisiológicas	30
3.3 Efeitos Observados Aos Usuários De Esteróides Anabólicos Androgênicos	32
3.3.1 Sistema Endócrino	33
3.3.2 Sistema Cardiovascular	34

3.3.3 Sistema Nervoso	35
3.3.4 Sistema Digestório	36
3.4 Interferentes Endócrinos no Meio Ambiente	38
3.5 Contaminação dos EAAs por Metais pesados e Valor Provisórios de Ingestão Diária Tolerável (PTDI).....	39
4. CONCLUSÃO.....	43
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

Até 1849 a comunidade científica não tinha ainda um conhecimento claro da função hormonal dos testículos, até que Berthold (1849), por meio de suas pesquisas fundamentou as propriedades endocrinológicas deste órgão masculino. Aproximadamente cinquenta e seis anos mais tarde, Starling (1905) nomeou os fatores transportados pelo sangue destes hormônios, que tinha como significado a excitação ou estimulação nas suas ações. Nos anos que sucederam às primeiras descobertas, muitas pesquisas foram desenvolvidas por meio da remoção dos testículos de animais e sua implantação em cavidades abdominais. Outros estudos removiam os testículos dos animais, preparavam-nos em substâncias aquosas e injetavam o produto em outros animais. Os efeitos produzidos geravam melhorias na saúde de uma forma geral, tais como, aumento da força muscular, apetite e regulação do trato intestinal destes animais (KOCHAKIAN e YESALIS, 2000).

Em 1935 o hormônio testosterona foi isolado e tornou-se quimicamente conhecido. Sua base natural e seus efeitos começaram a serem elucidados. Em seguida, rapidamente foram preparadas amostras deste hormônio para aplicações orais ou injetáveis e disponibilizados para a comunidade médica da época. Existiam rumores que atletas alemães tomaram testosterona na preparação para Olimpíada de Berlim de 1936. Embora os efeitos de outras drogas na melhoria do rendimento fisiológico humano fossem bem documentados na literatura alemã, não houve menção do uso de testosterona como auxílio ergogênico durante este período. Entretanto, alguns autores relatam que durante a 2^a Guerra Mundial soldados alemães tomaram esteroides antes dos combates para aumentar a agressividade (YESALIS, et al., 2000).

Em 1939 o boletim da organização de saúde da Liga das Nações sugeriu que os hormônios sexuais, baseados nas suas ações fisiológicas, poderiam acentuar o rendimento físico. Ao mesmo tempo, os efeitos anabólicos dos esteroides anabólicos foram sendo

confirmados em homens eunucos bem como, em homens e mulheres normais. Estudos não controlados também demonstraram melhorias na capacidade de trabalho dinâmico e na força muscular em homens adultos. Por outro lado, no mesmo estudo, homens idosos saudáveis queixavam-se de cansaço (SIMONSON, KEARNS e ENZER, 1944 Citado por YESALIS, et al., 2000).

1.1 Funções Endócrinas dos Esteróides

O sistema endócrino é um dos sistemas fundamentais de comunicação do corpo humano. Ele é o grande responsável pelo processo de integração e regulação das funções corporais e, desta forma, gera estabilidade ao meio interno. Os hormônios produzidos e secretados pelas glândulas endócrinas interferem em quase todos os aspectos da função fisiológica humana; estimulam os sistemas enzimáticos, modificam a permeabilidade das membranas celulares, geram a contração e o relaxamento dos músculos, estimulam a síntese protéica e lipídica, dão início a secreção celular e aperfeiçoam a capacidade do organismo de responder aos desgastes físico e fisiológico. (McARDLE, et al., 2008).

Os hormônios são substâncias químicas liberadas nos líquidos internos do corpo humano por uma célula ou um grupo delas e que atuam sobre outras células corporais controlando-as fisiologicamente. (GUYTON e HALL, 1998). Os hormônios são compostos pertencentes, basicamente, a três classes químicas: 1- classe amina, 2- peptídeos e proteínas e 3- esteróides. Essa terceira classe de hormônios é de característica lipídica e é principalmente produzida pelo córtex supra-renal e pelas gônadas (testículos e ovários) bem como pela placenta durante a gravidez. (WIDMAIER, RAFF e STRANG, 2006).

Todos os hormônios esteróides apresentam um núcleo molecular básico derivado das moléculas de colesterol e desta forma são classificados em corticosteróides, andrógenos, estrógenos e progestágenos. Sua biossíntese é limitada a alguns poucos tecidos (córtex da

supra-renal, testículos e ovários) que apresentam diferentes formas de um complexo enzimático denominado Citocromo P-450, que é fundamental para o processamento da molécula de colesterol. (AIRES, 2008).

O colesterol é o precursor imediato de todos os hormônios esteróides, sua aquisição é obtida facilmente a partir de gorduras animais, como também na biossíntese endógena, sendo o fígado o principal responsável. O colesterol plasmático circula agregado a diversos tipos de lipoproteínas que participam do controle do suprimento e extração tecidual desse lipídeo. Para que uma célula possa captar o colesterol circulante, ela deve possuir um receptor de membrana capaz de se ligar a uma lipoproteína específica, as LDL (gordura de baixa densidade) (AIRES, 2008).

As Células geradoras de esteróides hormonais possuem receptores para lipoproteínas de baixa densidade, as LDL. Após a ligação com seus respectivos receptores, as LDL entram no meio intracelular por endocitose mediada por seus próprios receptores. Na seqüência, os componentes protéicos são hidrolisados, liberando-se o colesterol não-esterificado. Este pode ser utilizado na biossíntese dos esteróides ou ainda ser reesterificado e armazenado em vacúolos lipídicos, para utilização em outro momento. (AIRES, 2008).

A primeira etapa da produção de todos os esteróides é a clivagem de parte da cadeia lateral da molécula de colesterol, dando origem a delta-5-pregnenolona. Esta reação, que é relevante para toda a biossíntese dos hormônios esteróides, é catalizada por uma forma de enzima Citocromo P-450 contida no interior da mitocôndria. Na seqüência, a pregnenolona é enviada para o retículo endoplasmático, onde é processada de acordo com o tipo celular e o hormônio que está sintetizado. Por exemplo, na gônada masculina, durante a biossíntese dos andrógenos, a pregnenolona é clivada em delta-4-androstenediona para sofrer uma redução na posição 17 e dar origem a testosterona. Nos ovários, a testosterona, que é um intermediário da

síntese dos estrógenos, é desmetilada na posição 19, dando origem à molécula de estradiol, conforme é esquematizado na figura 1 (AIRES, 2008).

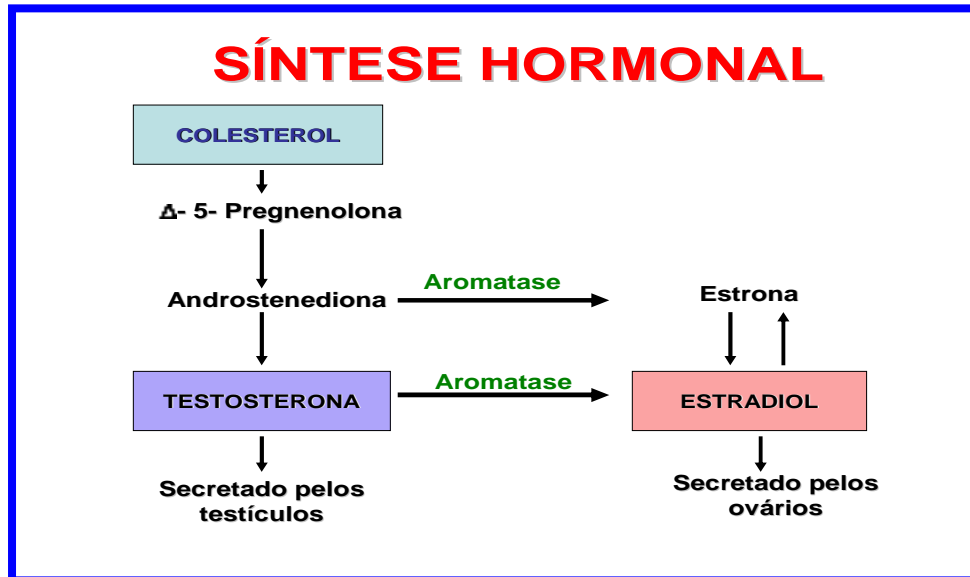


Figura 1: Representação esquemática do processo de síntese dos hormônios masculino e feminino (Adaptado de WIDMAIER et.al, 2006).

A testosterona é o hormônio androgênio mais importante liberado pelas células intersticiais dos testículos. Ela é extremamente importante na fabricação dos espermatozóides e na estimulação das características sexuais masculinas secundárias. O papel anabólico que possui este hormônio é fundamental para a diferenciação sexual da raça humana, por exemplo, a maior quantidade de massa e força muscular no gênero masculino. (McARDLE, et al., 2008).

A atuação da testosterona e de seus correlatos andrógenos (diidrotestosterona, androstenediona, deidroepiandrosterona) está diretamente relacionada com as funções reprodutoras e anabólicas (estimulação do crescimento e maturação de outros tecidos não reprodutivos). (HANDA, PRICE, 2000 Citado por MARCONDES, et al.,2004).

Os efeitos androgênicos da testosterona são os relacionados com o crescimento e maturação do aparelho reprodutor masculino, bem como, as características secundárias

masculinas. Os efeitos anabólicos são caracterizados por alterações somáticas (aumento gradual de massa muscular, diminuição de gordura corporal). Os seus análogos químicos, da mesma forma que a testosterona, proporcionam também alterações androgênicas e anabólicos. Devido a isto são conhecidos como esteróides anabolizantes androgênicos (EAA) (KOCHAKIAN,1976 citado por LANCHÁ JUNIOR ,2002).

1.2 Mecanismo de Regulação da Produção de Testosterona Endógena.

A regulação da produção e controle do hormônio testosterona no corpo humano passa por algumas fases importantes durante o processo de fabricação e de utilização.

O processo de produção e controle inicia-se no Hipotálamo, estrutura localizada no cérebro que possui entre outras funções, regular determinados processos metabólicos e outras atividades autônomas. Os núcleos específicos do Hipotálamo liberam fatores de inibição ou de liberação para a glândula Hipófise Anterior (localizada na cavidade óssea na base do cérebro), a qual poderá liberar os seus hormônios que posteriormente irão atuar sobre uma outra glândula produtora de hormônio. Esses fatores liberadores e inibidores são denominados hormônios hipofisiotróficos. Eles são secretados através do sangue dentro dos capilares hipotalâmicos que terão acesso a glândula hipófise anterior por meio de veias porta hipotálamo-hipofisárias (GUYTON, 2008).

No sistema responsável pela fabricação dos hormônios sexuais, o hormônio hipofisiotrófico denomina-se hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH - Gonadotropin-Releasing Hormone), o qual tem por função estimular a glândula hipófise anterior na liberação de dois hormônios hipofisiários, que são os hormônios Folículo Estimulante (FSH -Follicle-Stimulating Hormone) e o Luteinizante (LH - Luteinizing Hormone). Estes dois hormônios hipofisiários irão atuar sobre as gônadas masculinas (testículos) e femininas (ovários). Usando como referência o sexo masculino, os hormônios irão em direção as gônadas aonde terão funções

distintas, pois o LH irá atuar sobre as células de Leydig no interior dos testículos para estimular a produção de testosterona, enquanto o FSH terá a incumbência de estimular as células de Sertoli no processo da espermatogênese. Cabe salientar que a testosterona possui papel fundamental no processo da espermatogênese atuando como precursor da fabricação de espermatozoides (WIDMAIER, RAFF e STRANG, 2006).

Na figura 2 é apresentado o esquema do processo de fabricação endógena da testosterona no corpo humano masculino, a saber:

- 1- Secreção de GnRH para estimular a glândula hipófise anterior.
- 2- Hipófise anterior secreta hormônios Luteinizante (LH) e Folículo Estimulante (FSH).
- 3- Hormônios são conduzidos pela corrente sanguínea em direção as gônadas.
- 4- Hormônio Luteinizante (LH) estimula a célula de Leydig e o Folículo Estimulante (FSH) atua sobre as células de Sertoli.

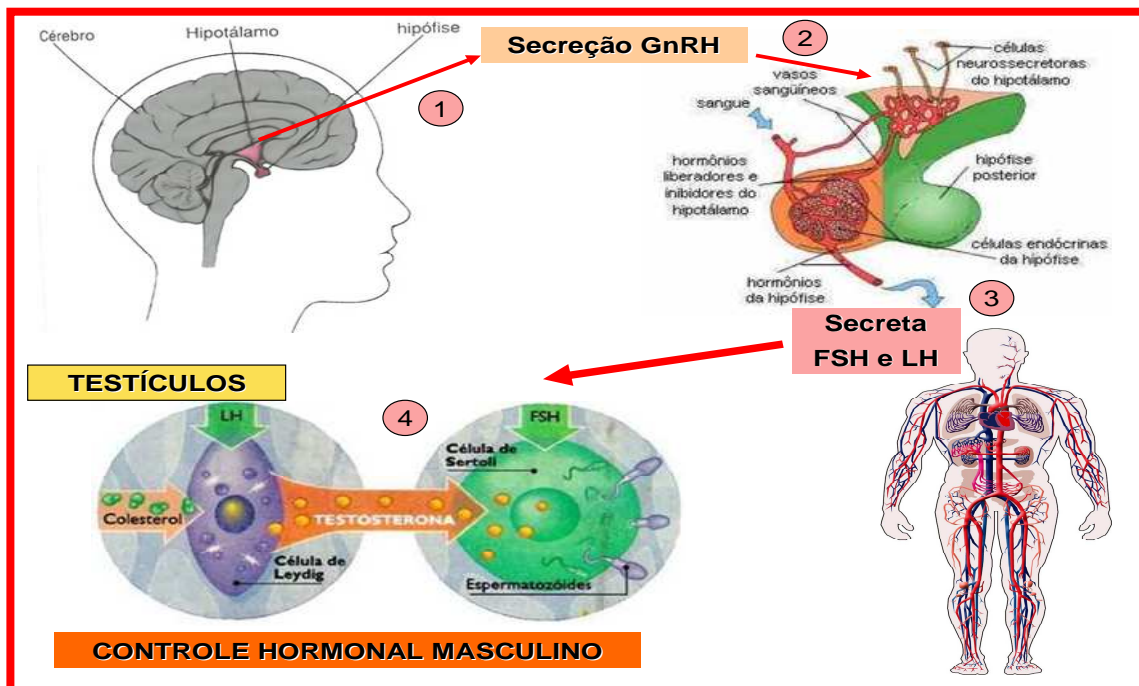


Figura 2: Desenho Esquemático representativo do processo de fabricação endógena da testosterona no corpo humano masculino (Adaptado de WIDMAIER et.al, 2006).

O processo de estimulação e fabricação ocorre periodicamente em média a cada noventa minutos. No que se refere ao controle da produção, um mecanismo de retroalimentação negativa controla a secreção de GnRH e a liberação de LH em função da quantidade de testosterona produzida (WIDMAIER, RAFF e STRANG, 2006).

Além da produção endógena destes hormônios existe a fabricação de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) de base sintética. Eles são produzidos a partir da testosterona e seus correlatos (LISE, et al., 1999).

1.3 Esteroides Anabólicos Androgênicos (EAA) Sintéticos.

Os esteróides anabólicos sintéticos começaram a ter uma maior ênfase de utilização a partir da década de 50, quando foram empregados para tratamentos de reposição hormonal em pacientes com patologias que apresentavam desgastes musculares. Outras aplicações mais recentes foram na tentativa do rebalanceamento da massa muscular perdida em diferentes tipos de enfermidades, tais como, osteoporose, câncer de mama, portadores de HIV, entre outras (McARDLE, et al., 2008).

Todos os esteroides anabolizantes sintéticos e semi-sintéticos comercializados são derivados da testosterona. Com o intuito de dopagem eles são preparados para serem ministrados de forma oral e parenteral. Contudo existe uma grande variedade de tentativas para minimizar o metabolismo hepático, bem como retardar a taxa de absorção e o catabolismo da droga, fazendo com que perdure mais tempo no corpo humano e com isso aumente sua ação anabólica. Desta forma, a indústria química vem realizando modificações na estrutura molecular dos compostos, como pode ser visto na figura 3, gerando 3 grupos importantes de derivados: **A)** éster do grupo 17- β - hidroxil, **B)** compostos alquilados na posição 17 - α ; **C)** compostos com o anel esteroide alterado (LISE, et al., 1999).

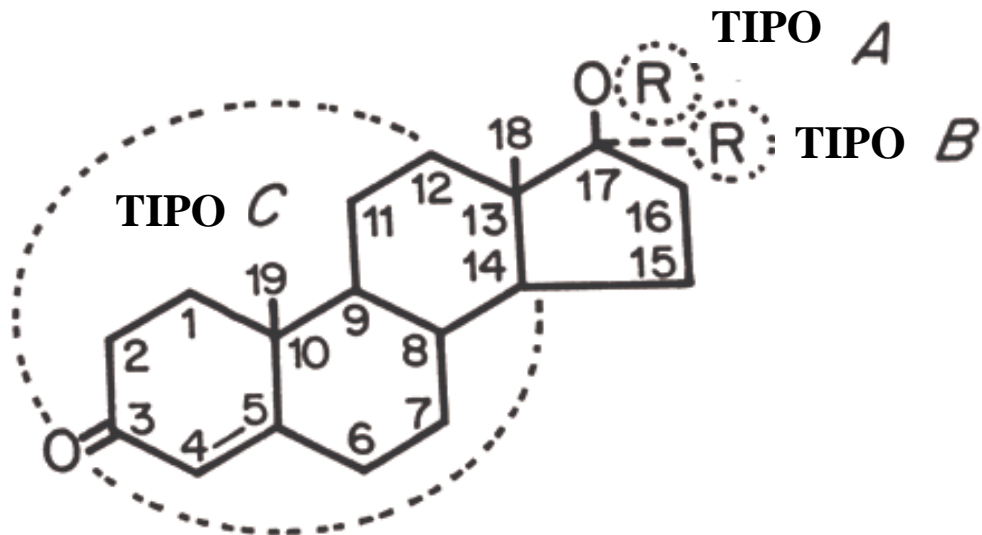


Figura 3: Modelo estrutural da molécula de Testosterona, indicando as formas usuais de modificações para minimizar o metabolismo hepático (WILSON, 1988).

O processo de alquilação e a alteração do anel esteroide são usadas na preparação de drogas para via oral. A alquilação na posição 17 – α retarda a metabolização hepática, com isso, melhorando a efetividade pela via oral. Tal processo favorece a absorção gástrica, melhora a potencialidade da droga que é excretada de forma rápida, pois sua meia-vida é curta. Porém é de grande toxicidade ao fígado se comparado com a forma injetável. O caminho dessas drogas de ingestão oral compreende a passagem pelo estômago, absorção intestinal e o processamento pelo fígado antes de entrar na corrente sanguínea sistêmica. O fígado por sua vez, como é o responsável pela destruição de tais substâncias e as mesmas são alquiladas, fica sobrecarregado na tentativa de processá-las, podendo gerar danos localizados pelo excesso de esforço hepático (LISE, et al., 1999).

Cabe esclarecer que o sangue venoso dos capilares do trato intestinal é drenado na veia porta e esta, ao invés de conduzi-lo de volta a circulação sistêmica, transporta-o primeiramente ao fígado. Isso permite que este órgão receba a substância para metabolização, neutralização e excreção de produtos tóxicos que foram extraídas pelo intestino delgado.

Posteriormente o sangue segue do fígado às veias hepáticas e para todo sistema circulatório (AIRES, 2008).

A esterificação também é freqüentemente usada nas modificações da estrutura molecular dos compostos anabolizantes. Ela é o processo na qual um ácido carboxílico é ligado à molécula na posição 17 – β (vide figura 3) . O seu propósito é a proteção do grupo ativo 17 - Hidroxil, o alvo de suporte da metabolização dos esteroides. O éster funciona também proporcionando propriedades hidrófobas ao composto, aumentando a solubilidade nos lipídios e por conseqüência, diminuindo a solubilidade em meios aquosos. Isto dificulta a captação da droga por parte do sangue e o seu transporte, diminuindo a taxa com que o composto deixa o local injetado. Como resultado, forma-se um armazenamento temporário do hormônio no local injetado, onde sua liberação na corrente sanguínea passa a ser feita de forma muito mais lenta, por períodos de semanas. Já na corrente sanguínea, o éster é rapidamente removido por enzimas, ficando os esteroides livres para sua atuação. A esterificação usada na fabricação dos EAA injetáveis é menos nociva em relação aos esteroides de uso oral, pois não são alquilados e por isso não aumentam excessivamente o trabalho hepático (ROGOZKIN,1991). O uso prolongado de altas doses de EAAs orais alquilados, tem sido associado ao desenvolvimento de quadros de hepatotoxicidade, icterícia colestatica e neoplasmas hepáticos, incluindo carcinoma hepatocelular (DELUCIA et al., 2007).

Entre os esteróides anabolizantes androgênicos sintéticos mais usados encontra-se o decanoato de nandrolona. Sua substância ativa é a nandrolona, e quando comparado com a testosterona possui efeitos anabólicos maiores e uma menor interação androgênica (WILSON,1988 Citado por MARCONDES, et al., 2004). A dopagem que é conseguida através do uso dessa substância é um procedimento ilegal. Segundo a World Anti-Doping Agency (WADA, 2003) define-se dopagem como a utilização de substâncias ou métodos

capazes de aumentar o rendimento funcional, dando vantagens fisiológicas em relação aos não usuários e que sejam potencialmente danosos à saúde das pessoas. Tais substâncias, bem como os métodos empregados de consumo são proibidos e encontram-se descritos no código de antidopagem do Comitê Olímpico Internacional (COI) bem como nos estatutos da World Anti-Doping Agency (WADA).

Durante o processo de sintetização dos esteróides, algumas vezes, são empregados reagentes químicos contendo metais pesados, tais como, Mercúrio (Hg), Zinco (Zn), Cádmio (Cd), Chumbo (Pb), Arsênio (As) e estes elementos podem passar a fazer parte integrante, na forma de traços, do produto final a ser consumido (TEMPLETON, et al.,2000; CERNÝ, et al.,2004; patente 3139426, 1968). Holden e Stratford (1965), por exemplo, descrevem a utilização de reagente a base de mercúrio no processo de fabricação dos esteroides, e que o aumento da sua quantidade gera resultados altamente satisfatórios na produção. Pederson e Babcock (1961) recomendam o uso de sais de mercúrio e óxido de zinco como catalizadores das reações químicas. Heer et al., (1965) por sua vez, relatam a utilização de óxidos de metais pesados, tais como, óxido de mercúrio, óxido de prata, óxido de chumbo e similares. Os autores enfatizam que não só o rendimento do produto final é aumentado, mas também que podem ser utilizados para uma grande variedade de esteróides diferentes. A ingestão de forma crônica destes metais pesados representa também um outro risco potencial para os consumidores dos EAA.

1.4 METAIS PESADOS

Segundo a United States Environmental Protection Agency (EPA, 2007) os metais pesados são um grupo de elementos químicos, na maioria tóxicos, que possuem número de massa (A) alto (maior que 50). Estes elementos químicos possuem uma densidade

volumétrica pelo menos cinco vezes maior que a da água (que é em torno de 1 g/cm^3). Tais elementos estão frequentemente envolvidos em acidentes de envenenamento biológico. Alguns destes metais são altamente tóxicos, como por exemplo, o chumbo (Pb), o mercúrio (Hg), o arsênio (As), o cádmio (Cd) e o urânio (U). Existem também os metais que são exigidos pelo corpo humano em pequenas quantidades para realização de trabalhos biológicos específicos. Porém são tóxicos em concentrações elevadas, como por exemplo: zinco, cobre, cromo, ferro, entre outros. Os metais pesados tornam-se tóxicos quando não são metabolizados pelo corpo humano e acumulam-se, em geral, nos tecidos moles. São absorvidos pelo corpo humano por meio dos alimentos, da água, pelo ar, ou através da pele quando em contato com produtos químicos utilizados na agricultura, indústrias e até mesmo dentro das residências. Dentre estes metais os que podem ser encontrados como impurezas nos esteroides anabolizantes sintéticos são Pb, Hg, Cd, Zn, e As, já que fazem parte dos compostos químicos empregados no processo de sintetização.

A seguir serão abordados as principais características físico-químicas e os principais efeitos nocivos à saúde provocados por estes metais pesados.

1.4.1 CHUMBO

O chumbo, em função das suas características físico-químicas, foi utilizado em grande escala a partir do século XVIII pelas industriais. Hoje em dia ele está envolvido em diversos tipos de processos industriais, como por exemplo, revestimento de cabos, pigmentos utilizados na indústria química, chapas, tubos, acumuladores elétricos, baterias, munição para armas, etc ... (CORDEIRO, et al.,1996).

O chumbo é totalmente estranho ao metabolismo humano, ou seja, não possui uma função biológica conhecida. Quando presente no corpo humano em quantidades acima do usual pode prejudicar vários processos metabólicos. A toxicidade por chumbo está relacionada

aos seus múltiplos efeitos bioquímicos. Ele tem a habilidade de inativar enzimas, competir com o cálcio na incorporação aos ossos bem como interferir na transmissão nervosa e desenvolvimento do cérebro. Os principais alvos da toxicidade por chumbo são os eritrócitos, sistema digestivo, sistema renal e o nervoso. A patologia por este tipo de contaminação recebe o nome de Saturnismo ou Plumbismo e apresenta sintomas como anemia, possíveis insuficiências renais que podem conduzir para um quadro hipertensivo, diminuição dos níveis cognitivos, bem como encefalopatia aguda e até mesmo a morte súbita. Este agente tóxico tem como área de maior acúmulo, as estruturas ósseas do corpo humano em cerca de 85% e o restante, pode ser encontrado no sangue e tecidos moles (PORTH e KUNERT, 2004).

1.4.2 MERCÚRIO

Segundo Agency for Toxic Substances And Disease Registry (ATSDR) (1999), o mercúrio ocorre naturalmente no meio ambiente e existe em diversas formas. Estas formas podem ser de três tipos: mercúrio metálico (mercúrio elementar), mercúrio inorgânico e mercúrio orgânico.

Alguns compostos inorgânicos do mercúrio são usados como fungicidas. Sais inorgânicos do mercúrio, incluindo o cloreto de mercúrio e o iodeto de mercúrio têm sido usado no clareamento de pele. O cloreto de mercúrio é um agente anti-séptico, que no passado era amplamente utilizado nos produtos medicinais como: laxante, medicamentos vermícidias e odontológicos. Hoje em dia tem sido substituído por substâncias menos agressivas ou tóxicas e mais eficazes. Outros produtos químicos contendo o mercúrio são ainda usados como antibacterianos como, por exemplo, o mercúrio-cromo (contém uma pequena quantidade de 2% de mercúrio) (ATSDR,1999).

O sulfeto de mercúrio e o óxido de mercúrio podem ser usados na composição de tintas para pinturas, e o sulfureto mercúrio é um dos agentes de coloração vermelha usados

em tinturas de tatuagem. O metilmercúrio é produzido primeiramente por microorganismos (as bactérias e os fungos) no ambiente. Até os anos 70, compostos de metilmercúrio foram usados para proteger os grãos de sementes do ataque das pragas. Uma vez conhecido os efeitos adversos para a saúde do metilmercúrio os fungicidas foram proibidos.

A partir de 1991, os compostos de mercúrio eram empregados como agentes fungicidas nas tintas. Mas o seu uso foi também proibido, pois os vapores de mercúrio eram liberados das pinturas nos ambientes internos, criando uma rota de intoxicação (ATSDR,1999).

O sistema nervoso é muito sensível ao mercúrio. Nos incidentes de envenenamento que ocorreram em alguns países, pessoas que comeram peixes contaminados com grandes quantidades de metilmercúrio ou pães produzidos com semente de grãos tratados com o metilmercúrio ou outros compostos orgânicos de mercúrio, desenvolveram danos permanentes no sistema nervoso central e nos rins (WHO, 2003).

Os vapores de mercúrio metálico ou de mercúrio orgânico podem afetar muitas áreas diferentes do cérebro e as suas funções, tendo como resultado uma variedade de sintomas conhecidos como Síndrome de Minamata. Estes incluem mudanças da personalidade (irritabilidade, depressão e nervosismo), tremores, alterações na visão (redução do campo visual), surdez, perda da coordenação muscular, perda de sensibilidade e dificuldades com a memória (WHO, 2003).

1.4.3 CÁDMIO

O cádmio é um elemento que está presente em quase toda a crosta terrestre. Em sua forma pura, possui uma tonalidade prateada clara, porém não é normalmente encontrado no ambiente desta forma, mas como um mineral combinado com outros elementos, tais como: o

oxigênio (óxido de cádmio), o cloro (cloreto de cádmio), ou enxofre (sulfato de cádmio, sulfeto de cádmio) (ATSDR,1999).

Apesar de o cádmio conseguir alterar sua forma química, ele fica sempre presente no meio ambiente. Com isso, quando se sabe em que forma se encontra, quer puro ou combinado a outros elementos, torna-se mais fácil determinar o risco de potenciais efeitos adversos para a saúde da população (WHO, 2003).

Os alimentos e o cigarro são as maiores fontes de exposição ao cádmio para a população em geral. Os níveis médios de cádmio em alimentos nos Estados Unidos situam-se entre 2 a 40 partes de cádmio por bilhão de material (2-40 ppb). Níveis mais baixos são encontrados em frutas e em bebidas, porém nas folhas de verduras e na batata os níveis são mais elevados. Nos Estados Unidos, a ingestão alimentar diária de cádmio pela população é estimada em cerca de 30 microgramas (μg), mas apenas uma quantidade em torno de 3 μg é absorvida pelo organismo. A exposição ao cádmio pelos fumantes pode ser considerada como uma preocupação de saúde mais grave do que a dos alimentos. Os fumantes podem duplicar a sua dose diária de cádmio em comparação com os não fumantes, pois cada cigarro pode conter de 1 a 2 μg de cádmio e cerca de 40-60 % do cádmio na fumaça inalada pode passar, através dos pulmões, para os outros órgãos do corpo humanos (ATSDR,1999).

Grandes quantidades de cádmio podem ser ingeridas por meio do ar ou fumaça que se inala. Cerca de 25 a 60 % do cádmio ingerido estão presentes na fumaça, enquanto apenas 5 a 10 % são provenientes dos alimentos. O cádmio que não passa pelos pulmões é expelido do corpo humano pela expiração. No caso dos alimentos, a quantidade que não é absorvida é excretada através das fezes e urina. Pessoas que possuem dietas pobres em ferro ou outros nutrientes são mais suscetíveis a uma maior absorção de cádmio do que o habitual (WHO, 2003).

1.4.4 ARSÊNIO

Segundo U. S. Department of Health and Human Services (HHS) (2007), o arsênio é um elemento natural que está extensamente distribuído na crosta terrestre. O arsênio é classificado quimicamente como um metalóide, tendo ambas as propriedades de um metal e de um metalóide. Entretanto, é frequentemente citado como um metal. O arsênio é encontrado geralmente no ambiente combinado com outros elementos tais como o oxigênio, o cloro, e o enxofre. Ele quando combinado com esses elementos é chamado de arsênio inorgânico. E quando combinado com o carbono e o hidrogênio é referido como o arsênio orgânico.

No passado, os compostos inorgânicos do arsênio foram usados predominantemente como inseticidas, primeiramente em campos de algodão e nos pomares. Os compostos inorgânicos do arsênio são pouco usados na agricultura. Entretanto, os seus compostos: ácido cacodílico, metilarsenato disódio (DSMA), e o metilarsenato monossódio (MSMA), são usados ainda como pesticidas, principalmente nas lavouras de algodão. Alguns compostos orgânicos do arsênio são usados como aditivos na alimentação animal. As quantidades pequenas de arsênio elementar são adicionadas a outros metais para formar ligas com propriedades melhoradas. O grande uso do arsênio nas ligas está em baterias do tipo chumbo ácido para automóveis. Um outro uso importante de compostos do arsênio está nos semicondutores e em diodos luminescentes (ATSDR, 1999).

A exposição ao arsênio tem demonstrado alterações do sistema vascular periférico, incluindo cianose, gangrena nas áreas dos membros inferiores conhecidas como “doença do pé preto”. Outros efeitos cardiovasculares relatados a exposição oral ao arsênio inorgânico incluem incidências aumentadas da hipertensão e de problemas circulatórios. O uso do trióxido de arsênio intravenoso como terapia para a leucemia levantou um interesse maior sobre os efeitos cardiovasculares do arsênio, incluindo alterações no intervalo do ritmo

cardíaco. Os decréscimos na função pulmonar avaliada pela espirometria e lesões na pele foram relatados nas pessoas expostas a aproximadamente 0,008-0,04 mg de arsênio por quilo por dia na água que ingeriam (EPA, 2007).

Em adição aos problemas de pele, aos efeitos cardiovasculares e respiratórios, a exposição oral do arsênio inorgânico pode conduzir a outros danos nos sistemas corporais. A náusea, vômito e diarreia são sintomas muito comuns nos seres humanos que tem exposição oral aos preparados a base de arsênio inorgânico. Após a exposição aguda de elevada dose ou a exposição crônica repetida de pequenas doses, os efeitos são provavelmente gerados pela irritação direta da mucosa gastrintestinal. Uma exposição aguda com elevada dose pode conduzir à encefalopatia, com sinais clínicos como: a confusão mental, alucinação, a perda de memória e a instabilidade emocional. Quando a exposição crônica é a longo prazo com níveis menores das doses, pode ser conduzido ao desenvolvimento de neuropatia periférica, que é caracterizado por dormência nas mãos e nos pés que podem progredir para sensações dolorosas de alfinetadas ou agulhadas. Estudos recentes relatam alterações comportamentais em crianças expostas ao arsênio (HHS, 2007).

1.5 JUSTIFICATIVAS

O crescente número de usuários de EAAs em diversos países tem sido reconhecido como um grave problema de saúde coletiva e estudos em torno destas drogas aumentaram de forma substancial nos últimos anos. A necessidade de melhorias na aparência física e no rendimento esportivo têm sido a justificativa principal pelo uso de forma indiscriminada destes anabolizantes sintéticos.

Vários tipos de agravos à saúde têm sido vinculados nos meios de comunicação, por abusos na utilização destas drogas. A aquisição destas substâncias de fontes ilícitas tem

aumentado ainda mais os riscos potenciais à saúde dos usuários. Substâncias produzidas em laboratórios não credenciados e sem um bom controle de qualidade, podem conter substâncias tóxicas nocivas incluindo metais pesados, a níveis acima dos limites toleráveis.

Mesmo para as drogas EAAs produzidas em laboratórios credenciados não há qualquer menção sobre a existência de impurezas de metais pesados presentes no produto final. É, portanto, importante, que se faça uma avaliação dos teores de metais pesados nestas drogas, a fim de verificar se os limites máximos recomendados não estão sendo ultrapassados, principalmente, nos casos de consumo de doses excessivas praticadas pelos usuários compulsivos.

1.6 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar os efeitos adversos provocados pelo esteróides anabolizantes sintéticos EAAs e suas possíveis impurezas de metais pesados na saúde dos consumidores destas drogas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar qual, ou quais, metais pesados pode apresentar uma ocorrência de contaminação no processo de fabricação dos EAAs.
- Analisar se o nível de contaminação por metal pesado dos EAA pode representar um risco potencial para a saúde dos usuários.
- Verificar os principais tipos de agravos á saúde dos usuários destas drogas e sua correlação com os possíveis níveis de contaminação por metais pesados.

2. METODOLOGIA

Esta revisão de literatura não sistemática foi feita de forma exploratória no intuito de se levantar informações experimentais importantes a respeito dos esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) de base sintética, os seus efeitos nocivos à saúde humana bem como sua relação com possíveis contaminações por metais pesados. Neste levantamento bibliográfico foi dado ênfase ao Decanoato de Nandrolona por se tratar do esteróide mais utilizado pelos consumidores.

Foram pesquisados artigos utilizando os termos esteróides anabolizantes, decanoato de nandrolona, metais pesados, dopagem, bem como seus respectivos significados na língua inglesa. As bases de dados principais utilizadas nas pesquisas em periódicos especializados foram: Periódicos Capes (www.periodicos.capes.gov.br) e Scielo (www.scielo.org), além de livros, sites de agências de saúde como WHO (Organização Mundial de Saúde), MS (Ministério da Saúde), ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), patentes nacionais e internacionais, jornais e revistas especializadas sobre no tema. O critério de seleção foi o ano da publicação, a relevância que a informação apresentava sobre o assunto e a fonte de publicação.

O EAA Deca Durabolin^R é produzido pela Organon do Brasil Indústria e Comércio Ltda e é normalmente comercializado em embalagens de 1 mL, contendo em torno de 50 mg de Decanoato de Nandrolona. Este esteróide é um fármaco de venda controlada no Brasil. Na legislação brasileira existe uma lei específica que regula a comercialização desta substância em território nacional. A Lei nº 9.965, de 27 de Abril de 2000, restringe a venda de esteroides ou peptídeos anabolizantes. A mesma lei enfatiza a necessidade de receituário médico para sua venda, bem como, informações profissionais e pessoais dos médicos, dos seus pacientes e

o código internacional de doenças (CID), cabendo ainda ao proprietário do estabelecimento de comercialização o arquivamento do receituário por cinco anos (BRASIL, 2000).

A venda de EAAs, de acordo com a lei, deve ocorrer em locais credenciados pelo órgão regulador, que neste caso é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), porém em uma rápida pesquisa na internet, é possível encontrar diversos vendedores anônimos destas substâncias (BRASIL, 2000).

No que se refere à utilização do decanoato de Nandrolona, ela deverá ser feita de forma injetável, intramuscularmente e profunda. Sua posologia prevê para adultos, doses de 25 a 50 mg a cada 3 semanas e para crianças doses menores utilizando a massa corporal como referência. Este fármaco é indicado como coadjuvante para algumas terapias específicas, bem como, doenças debilitantes crônicas, osteoporose, carcinoma mamário, patologias caracterizadas por balanço negativo de nitrogênio, entre outras (ORGANON DO BRASIL, 2005).

Como discutido anteriormente, a utilização de reagentes químicos contendo metais pesados no processo de fabricação dos EAA sintéticos pode ser um fator potencializador de agravos à saúde, principalmente quando estas substâncias são utilizadas em doses acima do padrão fisiológico recomendado. Desta forma, foram utilizados neste trabalho como referência para uma comparação dos possíveis efeitos da contaminação por metais pesados, os valores provisórios de ingestão diária tolerável (PTDI).

A obtenção dos valores PTDI é feita utilizando animais em experimentos nos quais são submetidos a doses elevadas para detectar sintomas e posteriormente estabelecerem limites máximos provisórios (WHO, 1991).

A preocupação referente à determinação do valor provisório de ingestão diária tolerável (PTDI) está diretamente ligada à ausência de qualquer sintoma e ao perfeito estado

de saúde do ser humano. A determinação de tais valores está, portanto, intimamente relacionado à ausência de qualquer efeito adverso à saúde do ser humano (WHO, 1991).

O PTDI é uma estimativa da quantidade de uma substância nos alimentos ou água potável, expressa em peso de massa corporal (mg/kg ou µg/kg de peso corporal), que pode ser ingerida diariamente durante todo o ciclo de vida de uma pessoa sem risco considerável para a saúde (WHO, 1991).

Durante muitos anos, a JECFA (Joint Expert Committee on Food Additives) tem desenvolvido certos princípios para determinação de limites aceitáveis de consumo diário. Estes princípios têm sido adaptados, quando necessário, para determinação dos PTDIs utilizados para os diferentes tipos de substâncias químicas (WHO, 1987).

Na tabela 1 são listados os valores PTDI para os metais pesados considerados como prováveis contaminantes dos esteróides .

Tabela 1: Valores provisórios de ingestão diária tolerável (PTDI) para alguns metais pesados.

Metal pesado	Símbolo	Valor Máximo de Consumo	Valor calculado do PTDI (homem de 60 Kg)
Cádmio	Cd	1 µg/kg	60 µg/dia
Chumbo	Pb	3,6 µg/kg	216 µg/dia
Mercúrio	Hg	0,23 µg/kg	13,8 µg/dia
Arsênio	As	2,14 µg/kg	128,4 µg/dia

Adaptado: Food Standards Agency (FSA) - Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatements2004metals>

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por se tratar de um dos EAAs mais utilizados pelos consumidores de uma forma geral, foi tomado como referência o Decanoato de Nandrolona na obtenção das informações

relevantes na literatura. A discussão dos resultados realizados neste trabalho é focada nesta droga, apesar de se aplicar de forma similar aos outros esteróides.

3.1 Decanoato de Nandrolona

O Decanoato de Nandrolona é um andrógeno sintético com ação anabólica, que estimula o desenvolvimento dos tecidos e a alteração da resistência celular. Ele é um derivado da testosterona com fórmula molecular $C_{28}H_{44}O_3$ e é um dos EAA mais utilizados no mundo, em função do seu pequeno efeito androgênico e elevadas propriedades anabólicas em comparação com a testosterona. (National Institute on Drug Abuse -NIDA, 2000).

Sua utilização terapêutica é realizada com doses de até 50mg para adultos a cada 3 semanas. A administração é feita intramuscularmente e de forma gradual liberada no espaço intramuscular transformando-se de uma forma rápida em nandrolona e posteriormente permanecendo em média 3 semanas no corpo humano, tempo médio da ação do fármaco (MINTO, et, al. 1997).

O perfil anabólico do Decanoato de Nandrolona segundo estudos metabólicos realizados em humanos, demonstra os efeitos anti-catabólico e poupador de proteína, como também os efeitos favoráveis sobre o metabolismo do cálcio. Com essas características é positivo o aumento da excreção de cálcio e por consequência o aumento de massa óssea nos casos de osteoporose (ORGANON DO BRASIL, 2005).

O Decanoato de Nandrolona, comercializado como DECA – DURABOLIN, é prescrito em caso de perda de peso depois de uma grave doença, lesão ou infecção contínua. São usados em pacientes que deixam de ganhar ou manter o peso normal devido a motivos de saúde inexplicáveis ou portadores de HIV. São também empregados para tratar certos tipos de anemia, carcinoma da mama, osteoporose entre outras patologias. A utilização sem

acompanhamento médico e em dose suprafisiológicas pode apresentar vários efeitos androgênicos danosos aos sistemas do corpo humano. Entre eles, calvície, crescimento de mama, mudança na cor da pele, diarreia, agitação, náuseas, insônia, inchaço dos pés ou tornozelos, vômito, infertilidade momentânea, diminuição da espermatogênese, diminuição testicular, acne, alteração do comportamento, agressividade, fechamento epifísario prematuro, retenção de água e sal gerando quadros de hipertensão, rouquidão e engrossamento da voz, disfunção hepática, diabetes entre outros sintomas (ORGANON DO BRASIL, 2005).

Segundo dados de um dos fabricantes (ORGANON DO BRASIL, 2005) a administração em doses terapêuticas é pouco provável o surgimento de efeitos androgênicos. Entretanto, tem-se observado na literatura muitos estudos abordando a utilização de dosagens muito maiores que a recomendada. Em alguns trabalhos são verificadas alterações produzidas na anatomia do corpo, na fisiologia dos órgãos e no comportamento social.

3.2 Doses Suprafisiológicas

Kuhn (2002) relata o uso por atletas de dosagem suprafisiológica na ordem de 10 a 100 vezes daquela considerada normal. Usualmente, utilizam um método chamado “stacking” (empilhamento), que consiste em empregar vários tipos diferentes de EAA concomitantemente, com a finalidade de produzir efeitos anabólicos mais potentes na musculatura.

Em um estudo duplo cego realizado por Pope, et al., (2000) foi ministrado 600 mg por semana de EAA durante seis semanas consecutivas (o equivalente a 36 vezes a dose recomendada no período de Decanoato de Nandrolona) em homens de 20 a 50 anos de idade. O estudo tinha por objetivo verificar possíveis mudanças de humor e aumento de

agressividade nos voluntários. Constataram-se mudanças expressivas em alguns dos participantes da pesquisa e pequenas mudanças em outros. Contudo não ficou claro o que gerou a variabilidade das mudanças de humor e agressividade do grupo pesquisado.

Em um outro estudo realizado por Pope e Katz (1994) com doses maiores do que 1.000 mg por semana de EAA foi verificado que 23% dos usuários apresentavam quadros depressivos e aproximadamente 12% desenvolviam sintomas psicóticos.

Segundo Kanayama et al.; (2008) a utilização de EAAs vem crescendo na população, porém se mantém menos visíveis do que a maioria das outras populações tóxicas dependentes, pois os usuários raramente procuram algum tipo de tratamento de recuperação. Estudos de campo têm mostrado que a frequência de utilização dos EAAs é em média de 600 mg a 1000 mg chegando, algumas vezes, a valores da ordem de 3000 mg a 5000 mg por semana. Os valores máximos de consumo observados chegam a ser 60 a 100 vezes maiores que a dose recomendada, não levando em consideração o tempo em semanas de utilização destas drogas. Os usuários normalmente consomem EAAs em ciclos repetidos, cada um com duração de semanas a vários meses, podendo se estender a alguns anos de exposição acumulativa.

Segundo Yesalis (1992), Bagatell e Bremner (1996) e Congeni e Millier (1998) (citado por Hall, et al., 2005) os usuários de doses suprafisiológicas costumeiramente utilizam, de forma simultânea (empilhamento), vários tipos de EAA injetável e oral, dentre eles um dos mais utilizados é o Decanoato de Nandrolona. Progressivamente aumentam as dose de 40 a 100 vezes os valores considerados fisiológicos. O “empilhamento” é feito muitas vezes com múltiplos tipos de EAA diferentes, a fim de aproveitar o máximo os efeitos de cada droga. O ciclo é realizado em média de 4 a 18 semanas, tendo um período de 1 a 12 meses de descanso para minimizar os efeitos colaterais, recuperar o sistema hormonal e evitar detecção da droga em exames de dopagem nas competições. Outra estratégia adotada pelos usuários e a adoção

do ciclo piramidal, isto é, as doses são gradualmente aumentadas e posteriormente diminuídas.

3.3 Efeitos Observados aos Usuários de Esteroides Anabólicos Androgênicos.

Na literatura especializada podem ser encontrados vários estudos a respeito dos diferentes efeitos que são gerados aos indivíduos que utilizam EAAs. Alguns trabalhos confirmam os ganhos gerados por esses fármacos para os seres humanos de uma forma geral. Hoffman e Ratamess, (2006) e Pires, et al., (2009), por exemplo, relatam que vários ganhos fisiológicos são obtidos com a utilização destas drogas. Entre eles estão: aumento de massa corporal, aumento do músculo na sua área de seção transversal, diminuição do percentual de gordura corporal, aumento da força muscular e potência, melhoria na recuperação após o treinamento, melhoria na recuperação de lesões, aumento na síntese protéica, aumento de resistência muscular, aumento da eritropoiese, hemoglobina e hematócritos, aumento da densidade mineral óssea, aumento de armazenamento de glicogênio, aumento da lipólise, aumento de transmissão neural, aumento da tolerância à dor, modificação do comportamento entre outros efeitos.

Apesar dos vários efeitos conseguidos com o uso dos EAA serem considerados benéficos para o rendimento esportivo e para saúde dos usuários, existem os efeitos indesejáveis que são gerados por tais drogas nos sistemas corporais e que estão ainda em investigação.

Vários efeitos indesejáveis são normalmente relatados na literatura para casos de dosagens elevadas ou suprafisiológicas, principalmente, quando se trata da utilização destas drogas por adolescentes e jovens de forma abusiva e irresponsável (YESALIS, et al., 1993). Na área psicológica são divulgadas com freqüência alterações comportamentais com aumento de agressividade, irritabilidade, raiva e hostilidade (MIDDLEMAN, et al 1995 e KLÖTZ, et al, 2007).

Nas áreas anatômica e fisiológica são vários os trabalhos associando a utilização de doses suprafisiológicas de EAA com alterações funcionais e morfológicas em tecidos e órgãos corporais, sendo tais alterações por vezes fatais. Segundo Ammar, et al., (2004) os EAAs são amplamente usados por atletas e a sua utilização de forma abusiva tem sido associado com muitos eventos circulatórios graves, incluindo a morte súbita cardíaca, infarto do miocárdio e hipertrofia cardíaca. Hartgens, et al., (2004) relatam o aumento do perfil lipídico na corrente sanguínea, com alteração nos níveis de concentração de colesterol e de triglicérides.

Fortunato, et al., (2007) apresentam relatos de anormalidades nos níveis dos hormônios da glândula tireóide (T3, T4) nos usuários de doses suprafisiológicas de EAAs. Valores abaixo dos níveis normais destes hormônios foram encontrados, gerando efeitos semelhantes a um quadro de hipotireoidismo.

A seguir serão descritos alguns dos efeitos adversos que podem ocorrer nos usuários de doses suprafisiológicas de EAAs em importantes sistemas do corpo humano.

3.3.1 Sistema Endócrino

O sistema endócrino é responsável pelo controle do metabolismo corporal e de diversas outras funções. Apresenta uma série de alterações fisiológicas e morfológicas quando é submetido a uma quantidade de doses elevadas de EAA.

Em pessoas do sexo masculino foram observados: uma diminuição do volume testicular, redução da produção de espermatozoides, perda da libido e impotência sexual, infertilidade, perda de cabelos levando a calvície precoce, aumento das mamas (ginecomastia) com possibilidade de não haver reversibilidade, dor ou dificuldade para urinar e alteração prostática. No caso de mulheres o surgimento de pêlos no rosto e aumento de pilosidade pelo corpo, modificações no ciclo menstrual podendo apresentar até amenorréia secundária,

alteração do clitóris (clitomegalia), mudanças na voz e diminuição do tamanho dos seios, além de masculinização. Em ambos os casos danos ao sistema hepático são bastante proeminentes, bem como o surgimento de tumores. Em púberes a maturação esquelética precoce com o fechamento prematuro das epífises ósseas e por conseqüência a diminuição da estatura e período de puberdade, levando a um crescimento de má qualidade e aumento de acnes pelo corpo, (RIBEIRO, 2001, HOFFMAN e RATAMESS, 2006).

3.3.2 Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular é um dos sistemas corporais que sofre interferências diretas na sua morfologia e funcionabilidade com a utilização de EAA. Segundo relatos de Payne et.al, (2004), uma hipertrofia ventricular anormal foi encontrada em fisiculturistas que faziam uso de supra-dosagem destas substâncias e que vieram a óbito por infarto do miocárdio.

Segundo Payne, et al., (2004), outros fatores de risco que geram anormalidades no sistema cardiovascular foram encontrados, tais como, hipertensão arterial, aumento da concentração do colesterol total, aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento dos valores do triglicérides e aumento da coagulação plaquetária.

Agravos, como a aterosclerose e o infarto agudo do miocárdio (IAM) em pessoas que fazem uso dos EAA podem ocorrer em função das alterações no metabolismo de lipoproteínas e das disfunções endoteliais (HARTGENS, et al., 2004).

Segundo Ammar, et al., (2004), estudos que avaliaram os danos causados na função vascular dos usuários de EAA, observaram que a participação do endotélio na fabricação de substâncias vasodilatadoras pode ser prejudicada.

Em um estudo realizado em 34 cadáveres de usuários abusivos de EAA na faixa etária entre 20 a 45 anos foi encontrado em 12 deles patologias cardiovasculares. A maioria sendo

relacionada à hipertrofia ventricular esquerda, fibrose endocárdica, ateroma coronariano e necrose cardíaca (THIBLIN, et al., 2000).

Outro sintoma que a literatura apresenta são os quadros de arritmias. Estudos realizados por Sullivan, et al., (1999) relatam que a utilização de EAA tem elevado os níveis de sódio, potássio, cálcio e fosfato e por isso tem aumentado os riscos de fibrilação atrial e ventricular. O uso dos EAA tem provocado profundo prolongamento da estimulação do limiar do coração.

3.3.3 Sistema Nervoso

O sistema nervoso também é acometido por estas drogas em doses supra-fisiológicas. As alterações mais significativas encontradas são: aumento na agressividade, excitação e irritabilidade. Estes fatores possuem implicações potencialmente benéficas e prejudiciais. Elevações dos níveis de excitação e auto-estima pode ser um efeito positivo para a atleta durante uma competição. Contudo tais sintomas trazem uma repercussão altamente negativa para o cotidiano dos usuários. Têm sido relatados por alguns autores, quadros psicóticos e alto teor de irritabilidade em atletas usuários de EAA (HARTGENS, et al., 2004).

Segundo Clark e Henderson (2003), os efeitos de agressividade, alteração de humor e ansiedade em usuários de EAAs podem estar relacionados às alterações nos níveis dos neurotransmissores (serotonina e o ácido gama amino butírico - GABA). De acordo com os autores, foi verificada uma baixa quantidade destes neurotransmissores em usuários de esteroides anabolizantes.

Vários relatos de casos e estudos têm sinalizado que a utilização em excesso dos EAAs muitas vezes conduz a um aumento da agressividade e sentimentos de hostilidade que

podem eventualmente desencadear comportamentos violentos e descontrolados (KLÖTZ, et al., 2007).

A utilização de EAA de forma exógena tem influenciado o comportamento humano e pode aumentar o grau de agressividade, gerar flutuações de humor, criar episódios maníaco depressivos, possibilidades de suicídio, euforia, irritabilidade, insônia, depressão, ansiedade, cefaléia, tonturas e vômitos freqüentes (THIBLIN e PETERSSON, 2004).

3.3.4 Sistema Digestório

Os efeitos adversos dos EAAs são também observados no sistema digestório, com maior ênfase no fígado. Um grande número de usuários tem apresentado complicações hepáticas graves, tais como: colestase hepática (redução ou a interrupção do fluxo biliar), peliose hepática (doença vascular caracterizada pela ocorrência de múltiplos cistos ou cavidades cheias de sangue) e tumores hepáticos. Apesar de muito destes tumores não serem malignos, se faz necessário o tratamento precoce, pois hemorragias e degenerações malignas podem ocorrer. A grande maioria destes agravos são atribuídas aos EAAs alquilados na posição 17 α (uso por via oral) (BOADA, et al., 2005).

Os efeitos hepáticos que mais são notados com o uso de esteroides anabólicos é o aumento da quantidade de algumas enzimas do fígado, tais como: aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina, ainda podendo ocorrer o surgimento de icterícia. Quando a utilização de esteroides é cessada as quantidades enzimáticas são normalizadas. Tais efeitos adversos são mais proeminentes nos EAAs de uso oral, como por exemplo os anabolizantes alquilados oxandrolona e stanozolol. Contudo, já é relatado que os mesmos anabolizantes na forma injetável produzem danos semelhantes de hepatotoxicidade (PERRY e LUND, 2000).

Bispo, et al., (2009) relatam um caso recente de um indivíduo de 40 anos de idade do sexo masculino que apresentou um quadro de insuficiência hepática aguda grave. O paciente apresentava um histórico de auto dosagem de anabolizantes há 10 anos, onde realizava ciclos de 6 a 10 semanas com intervalos de 2 a 3 semanas de descanso. O indivíduo declarou ter utilizado diversos tipos diferentes de anabolizantes “empilhamento” como, por exemplo, metandrostebolona, stanozolol e oximetolona (oral) e decanoato de nandrolona, enantato de testosterona e enantato de trembolona (intramuscular) este último, de uso veterinário. O paciente reclamava de fadiga precoce, diminuição da tolerância ao exercício e mal estar generalizado. Não possuía histórico familiar de doença hepática, e nem fazia uso de bebidas alcoólicas. Os exames laboratoriais indicaram alterações enzimáticas significativas, alterações dos níveis de amônia, insuficiência renal aguda com alteração da creatinina. Através de um exame de imagem verificou hepatomegalia. Agregou-se a esse quadro uma cardiomiopatia tóxica em virtude do uso excessivo de anabolizantes.

Em um outro estudo de caso, um indivíduo do sexo masculino com 24 anos de idade, deu entrada no hospital apresentando dores abdominais, constipação, náuseas, anorexia e alterações nos níveis das enzimas hepáticas e na creatinina. O paciente declarou ter consumido testosterona 3 vezes por semana durante os 2 últimos meses, além de utilização de diuréticos, e suplementos vitamínicos (EID, et al., 2008).

Chung, et al., (2008) constataram em um jovem de 27 anos do sexo masculino, múltiplos adenomas hepáticos apresentando hemorragia. Após anamnese foi verificado o uso de esteroides anabolizantes durante um período de 5 anos. As substâncias usadas foram androstenediona (oral) e nandrolona (injetável). Três anos e meio depois da primeira internação o mesmo rapaz retornou ao hospital apresentando os mesmos sintomas anteriores e relatando o uso do esteroide anabolizante nandrolona durante 6 semanas consecutivas. Após novo tratamento o paciente novamente foi alertado da grande possibilidade de perda das

funções hepáticas e necessidade de transplante. O corpo clínico constatou uma forte dependência a estes tipos de substância por parte do paciente, bem como problemas de auto-estima e distúrbios de imagem corporal.

3.4 Interferentes Endócrinos no Meio Ambiente

Nos dias atuais são notórias as interferências feitas pelo homem no meio ambiente em virtude do desenvolvimento tecnológico. A quantidade de impactos ambientais, acarretada pela contaminação por metais pesados e organoclorados aumenta diariamente sendo muitas vezes irreversíveis e de dimensões críticas. A contaminação ambiental por esteroides excretados e/ou indevidamente descartados por animais de corte, usuários e fabricantes destas drogas é também uma das preocupações da comunidade científica mundial. Podem ocorrer em consequência destas contaminações, diversos tipos de alterações nos sistemas corporais humanos, tais como: o aparecimento de diversas falhas genéticas, neoplasias em diferentes partes do corpo e alteração do bem-estar dos indivíduos. Esses produtos são denominados interferentes endócrinos. Nos Estados Unidos a Agência de Proteção Ambiental (EPA) (1997) por meio do seu comitê consultivo define como interferente endócrino toda substância ou mistura química exógena que modifica uma ou mais funções do sistema endócrino, tal como, a sua estrutura, provocando danos sobre os organismos e seus descendentes.

Além dos solos, sedimentos, águas e seres vivos contaminados pelos EAAs, outro agente que pode ter uma interferência direta na saúde do ser humano, em virtude da ocorrência destes esteróides na carne de consumo, são os animais de corte, principalmente, os bovinos. A literatura contempla relatos de utilização de hormônios anabólicos sintéticos para engorda de gado. Epstein (1990) apresenta um caso de 3.000 crianças em Porto Rico que tiveram graves complicações no crescimento e desenvolvimento dos seus órgãos sexuais, assim como cistos ovarianos devido à ingestão de carne com resíduos de zeranol

(anabolizante sintético que aumenta o ganho de peso dos bovinos vivo, o peso de carcaça, a eficiência alimentar e o percentual de carne).

Segundo o Comitê da FAO/ WHO, a ingestão de alimentos contendo anabolizantes utilizados para engorda de gado pode levar ao surgimento de distúrbios endócrinos como puberdade prematura em crianças, fechamento das epífises ósseas e por sua vez crescimento interrompido, modificação das características sexuais, bem como neoplasias no fígado e pâncreas (CARDOSO et al., 1999).

Outros agentes contaminantes do meio ambiente e geradores de interferência endócrina são os metais pesados. Estas substâncias afetam uma variedade grande de funções enzimáticas, inibindo suas funções no metabolismo e prejudicando o funcionamento de alguns hormônios responsáveis pelo metabolismo dos macronutrientes e síntese protéica. Desta forma é que o Cádmio liga-se ao grupo sulfidríla (-SH) das enzimas inibindo sua ação, o Chumbo da mesma forma inibe a produção do grupo heme gerando anemia, o Arsênio inibe a produção de ATP (Adenosina Trifosfato) e por sua vez interrompe o funcionamento metabólico do corpo humano e o Mercúrio com afinidade pelo grupo sulfidríla (-SH) das enzimas, proteínas e hemoglobina interfere no seu funcionamento (PATNAIK,2002; FERREIRA,2003 Citado por GUIMARÃES, 2005).

3.5 Contaminação dos EAAs por Metais Pesados e Valor Provisório de Ingestão Diária Tolerável (PTDI).

Em uma pesquisa divulgada pela Body of Cience.Com, 2008, foram analisadas 14 marcas diferentes de anabolizantes produzidos em laboratórios não credenciados e sem a fiscalização do controle de qualidade pelo governo dos Estados Unidos. Os testes foram feitos para algumas substâncias específicas. O primeiro teste teve por propósito mensurar a

presença de metais pesados tais como, o chumbo, estanho, mercúrio e arsênio. Os outros testes mensuraram os teores de esteróides e a contaminação por outras substâncias para aumento do volume no recipiente. Os Resultados encontrados para contaminação por metal pesado foram surpreendentes, pois mais de 20% dos produtos continham níveis mensuráveis destes metais (LLEWELLYN e TOBER, 2008).

Em um outro trabalho foram analisados vários anabolizantes e os resultados foram descritos como “perigoso, negligente e venenoso”. As análises constataram a presença de chumbo, estanho, arsênio e substâncias cancerígenas para engorda de gado. Nas amostras ainda foram encontradas concentrações duas vezes maiores do que a quantidade especificada no rótulo, levantando a preocupação de overdose. (BODY OF SCIENCE.COM, 2008a). Durante a pesquisa foram encontradas pequenas quantidades de arsênio e estanho na amostra de Decanoato de Nandrolona Deca – Durabolin^R (vipershop.org, Espanha). Ainda foram observadas pequenas quantidades de chumbo no frasco de Equipoise (vipershop.org, Espanha), um esteroide injetável. (BODY OF SCIENCE.COM, 2008a).

Em um estudo realizado em 2007 com o anabolizante Trenbolone Enanthate fabricado pela EuroPharma, produto de uso veterinário e cinco vezes mais potente do que a testosterona, verificou-se a presença de metais pesados na sua composição final. As análises identificaram uma altíssima viscosidade do produto e esta característica tem por finalidade diminuir a taxa de liberação da substância ao organismo e com isso melhorar o processo de absorção e anabolismo estrutural. Quanto à contaminação por metais pesados os valores obtidos foram: Pb < 2 ppm, Cd < 2 ppm, As < 10 ppm e Hg < 1 ppm. Entretanto, estes resultados estavam dentro do especificado pelo fabricante, apesar dos limites de detecção determinados pelos autores serem relativamente muito altos. (BODY OF SCIENCE.COM, 2008b).

Como foi discutido anteriormente, segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO) (2003), existem valores de ingestão diária tolerável recomendada para alguns tipos de metais

pesados. Tais valores são provisórios e podem ser alterados à medida que possíveis efeitos sejam detectados abaixo destes limites.

A Organização mundial de Saúde (WHO) (2003) recomenda valores provisórios de ingestão diária (PTDI) de metais que não são considerados toleráveis ao ser humano. Apesar de ser divulgado na literatura que a ocorrência de metais pesados deve ser apenas na forma de traços no processo de fabricação dos EAA (TEMPLETON, et al., 2000; CERNÝ, et al., 2004; patente 3139426, 1968), uma contaminação apreciável destas drogas poderá acarretar em um percentual significativo do PTDI, dependendo da frequência e intensidade do consumo por parte dos usuários. Além disso, é de se esperar que os agravos à saúde pelo consumo dos EAA sejam potencializados com a presença de metais pesados, pois, os órgão ou tecidos humanos alvos destas substâncias tóxicas são, em geral, os mesmos.

Considerando um consumo da ordem de 100 vezes a dose recomendada, como já foi observado na automedicação para fins de dopagem e a possibilidade da existência de contaminação por metal pesado, a contribuição aos valores PTDI poderiam ser significativos. Supondo de forma conservadora, por exemplo, que os teores de metais pesados divulgados no estudo realizado pelo Body of Science.com 2008, fossem 50% dos limites de detecção apresentados, ou seja: Cd = 1 ppm, Pb = 1 ppm, Hg = 0,5 ppm e As = 5 ppm . Como 1 ppm (parte por milhão) de metal presente no anabolizante significa que há 1 µg (micrograma) deste metal pesado para cada 1g do esteroide. Supondo que esteja ocorrendo esta mesma ordem de grandeza de contaminação por metais pesados no Decanoato de Nandrolona e considerando por unidade de dose 50 mg desta substância, então no caso da dosagem suprafisiológica, ou seja, em torno de 100 vezes acima da recomendada, haverá uma ingestão aproximada de 5g da droga e, portanto, em torno de 5 µg de metal pesado. Portanto, utilizando-se os teores de impurezas, representados pelos 50% dos limites de detecção no caso do Trenbolone

Enanthate, para o Decanoato de Nandrolona, pode-se determinar o percentual do PTDI equivalente à ingestão desta droga.

Na tabela 2 são apresentados os valores totais diários de metais pesados absorvidos pelos usuários compulsivos (100 vezes a dose recomendada) de Decanoato de Nandrolona e o respectivo percentual do PTDI .

Tabela 2: Valores previstos de ingestão de metais pesados no consumo de doses ultrafisiológicas de Decanoato de Nandrolona e o respectivo percentual do limite PTDI

Metal pesado	Símbolo	Ingestão para 100 doses	Valor PTDI (homem de 60 Kg)	Percentual do Limite PTDI
Cádmio	Cd	5 µg	60 µg/dia	8,4%
Chumbo	Pb	5 µg	216 µg/dia	2,3%
Mercúrio	Hg	2,5 µg	13,8 µg/dia	18,1%
Arsênio	As	25 µg	128,4 µg/dia	19,5%

Adaptado: Food Standards Agency (FSA) - Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatements2004metals>

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2, o arsênio e mercúrio foram os que apresentaram maiores percentuais de participação, representando mais que 18% do valor total que pode ser ingerido diariamente. Caso seja adicionado a estes valores o potencial de contribuição pela ingestão diária de outras substâncias alimentares e águas contaminadas ou com impurezas destes produtos químicos, os limites PDTI poderiam ser ultrapassados. Levando em consideração ainda, que o consumo destes metais pesados é simultâneo com outra droga (EAA) de efeitos adversos similares na saúde dos usuários é de se esperar que estes efeitos sejam potencializados e, desta forma, mesmo no caso do Pb e Cd os resultados podem ser significativos.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi feita uma avaliação dos efeitos adversos provocados pelos esteroides anabolizantes sintéticos e suas impurezas de metais pesados na saúde dos consumidores. Utilizou-se como referência o Decanoato de Nandrolona – (Deca Durobolin) por se um dos mais comercializados tanto no Brasil como em outros países.

Pela literatura observa-se que há realmente uma contaminação por metais pesados no processo de produção destes EAAs sintéticos, principalmente, para as drogas fabricadas em laboratórios não credenciados pelos sistemas de vigilância sanitária.

Os principais efeitos nocivos provocados pelo uso indiscriminado dos EAAs têm como alvo os órgãos: sistema nervoso, sistema cardiovascular, fígado e rins. Usualmente são os órgãos afetados também pela absorção de metais pesados como Pb, Cd, Hg, As e, portanto, os agravos à saúde dos usuários podem ser potencializados.

Levando em consideração que as doses suprafisiológicas de EAAs empregadas para fins de dopagem chegam a ser da ordem de 100 vezes a recomendada para tratamentos convencionais, observa-se que a contribuição dos metais pesados para o valor provisório de ingestão diária tolerável (PTDI) nestes casos pode ser significativa. Em uma simulação realista para o consumo do Decanoato de Nandrolona, considerando como impurezas 50% do limite de detecção conseguido para o Trenbolone Enanthate, ou seja, 1ppm de Cd, 1ppm de Pb, 0,5ppm de Hg e 5ppm de As, a contribuição percentual para o PTDI seria da ordem de 8,4%, 2,3%, 18,1% e 19,5% respectivamente.

É, portanto, importante que se faça um acompanhamento periódico sobre o teor das impurezas de metais pesados existente nos EAAs sintéticos, pelos órgãos de Vigilância Sanitária, a fim de avaliar se os limites PTDI não estão sendo ultrapassados, principalmente, para regiões onde a contribuição pelas águas de consumo e alimentação é significativa.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATSDR. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Toxicologic profiles. Atlanta G A: U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1999. Disponível em :< <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.pdf> > Acesso em: Setembro 2008.

AIRES,M.M. Fisiologia. 3.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

AMMAR, E.M.; SAID, S.A.; HASSAN, M.S. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. Pharmacol Res.v50(3)p.253-9, 2004.

BISPO,M.; VALENTE.A.; MALDONADO.R.; PALMA.R.; GLORIA. H.; NÓBREGA. J.; ALEXANDRINO.P. Anabolic steroid-induced cardiomyopathy underlying acute liver failure in a young bodybuilder. World Journal of Gastroenterology.v.15 (23),p.2920-2922, 2009.

BOADA, L.D.;HERNANDEZ, J.R.; PEREZ, C.R.A; LUZARDO, P.O.; ZUMBADO.M.; SOCAS,L. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. British Journal of Sports Medicine. V.39 p.23-28, 2005.

BODY OF SCIENCE.COM. Trembolone Enanthate2008a. Disponível em:< http://www.bodyofscience.com/labreport_main.php?labreport_nr=32%9B> Acesso em : setembro 2009.

BODY OF SCIENCE.COM. Poison In A Package.2008b. Disponível em:< http://www.bodyofscience.com/labreport_main.php?labreport_nr=31> Acesso em : setembro 2009.

BRASIL. Procuradoria Federal Dos Direitos Dos Cidadãos – Ministério Público Federal, Brasil. LEI No 9.965, DE 27 DE ABRIL DE 2000. Disponível em:< http://pfdc.pgr.mpf.gov.br/legislacao-pfdc/docs_saude/lei_9965_00.pdf> . Acesso em outubro, 2009.

CARDOSO, O.M.C.; SILVA, T.J.P.; SANTOS, W.L.M. Ocorrência de resíduos de dietilestilbestrol e zeranol em fígado de bovinos abatidos no Brasil. Ciência e Tecnologia de Alimentos, v.19, n.3, p.1001–1014, 1999.

CERNÝ,I.; POUZAR,V.; BUDESÍNSKY,M.; BICÍKOVÁ,M.; HILL,M.; HAMPL,R. Synthesis of [19-²H₃]-analogs of dehydroepiandrosterone and pregnenolone and their sulfates. WWW.sciencedirect.com steroids n.69:161-171, 2004.

CHUNG,T.R.; DAYYEH, A.K.B.; MARTIN, M.N. Anabolic steroid abuse causing recurrent hepatic adenomas and hemorrhage. World Journal of Gastroenterology, v.14 (28),p.4573-4575, 2008.

CLARK,A.S.; HENDERSON,L.P. Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. Neuroscience Bio behavioral Reviews, v.24, p.413-436, 2003.

CORDEIRO, R.; LIMA, F.C.E.; SALGADO, T.E.P.; SANTOS, O.C.; CONSTANTINO,L.; MALATESTA, S.L.L.M. Distúrbios neurológicos em trabalhadores com baixos níveis de chumbo no sangue: II disfunções neuro comportamentais. *Rev. Saúde Pública*, v. 30, p. 358-63, 1996.

DE LUCIA, R.; OLIVEIRA FILHO, R.M.; PLANETA, C.S.; GALLACI, M.; AVELLAR, M.C.W. *Farmacologia integrada*. 3.ed.Rio de Janeiro: Revinter,2007.

EID, A.H.; WAZNE, J.; HADDAD, J.J.; SHANTILA, E.; EDDINEI, N. W.; SAMAHA, A.A. Multi-organ damage induced by anabolic steroid supplements: a case report and literature review. *Journal of Medical Case Reports*, V.2:340, P.1752-1947, 2008.

EPA. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service. Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis 1997. Disponível em: <<http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/ENDOCRINE.PDF>> Acesso em: Junho 2008.

EPA. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007. Disponível em: <<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/arsenic.html>> Acesso em: Agosto 2008.

EPSTEIN, S.S. Chemical additives in beef industry. Section on environmental health policy. *International Journal of Health Services*, v.20, n.2, p.277-280, 1990.

FOOD STANDARDS AGENCY (FSA) - Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Disponível em: <<http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatements2004metals>> Acesso em: Agosto 2008.

FORTUNATO,R.S.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D.P. Abuso de esteróides anabolizantes e seu impacto sobre a função tireóidea. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica 2007, 51-9.

GUIMARÃES,F.P.R.J. Disruptores endócrinos no meio ambiente: um problema de saúde pública e ocupacional. Março 2005. Acesso www.acpo.org.br em abril/2008.

GUYTON,C.A.; HALL,E.J. Fisiologia humana e mecanismos das doenças. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

GUYTON, C.A. Fisiologia Humana. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

HALL, R.C.W.; HALL, R.C.W.; CHAPMAN, M.J. Psychiatric Complications of Anabolic Steroid Abuse. [The Academy of Psychosomatic Medicine](#). Psychosomatics v.46, p.285-290, 2005.

HARTGENS F, RIETJENS G, KEIZER HA, KUIPERS H, WOLFFENBUTTEL BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). British Journal Sports Med. 2004; 38(3):253-9.

HEER, J.; RIEHEN,W.A.; ANNER, G.; HEUSLER, K.; KALVODA, J.; RIEHEN, U.H. Process for the production of 6 β :19 oxido-steroid. United States Patent O Ce 3.211.726. USA, 1965.

HHS. U. S. Department of Health and Human Services. United States of America, 2007. Disponível em: < <http://www.hhs.gov/asl/testify/2007/03/t20070302a.html>> Acesso em: Setembro 2008.

HOFFMAN, J. R.; RATAMESS, N. A. medical issues associated with anabolic steroid use: are they exaggerated? Journal of Sports Science and Medicine v5, p.182-193, 2006.

HOLDEN, G.K.; STRATFORD,N.J. Method for Preparing 6,6- Ethylene Steroids.United States Patent O Ce 3.400.136. Pennsylvania, USA, 1965.

KANAYAMA, G.; HUDSON, I.J.; POPE, G.H. Long-Term Psychiatric and Medical Consequences of Anabolic- Androgenic Steroid Abuse: A Looming Public Health Concern? NIH Public. v(1-2),p.1-12, USA, 2008.

KLÖTZ, F.; PETERSSON, A.; ISACSON, D.; THIBLIN, I. Violent crime and substance abuse: A medico-legal comparison between deceased users of anabolic androgenic steroids and abusers of illicit drugs. [Forensic Science International](#). v.173, Issue 1, p. 57-63, 2007.

KOCHAKIAN C.D.; YESALIS C.E. Anabolic-androgenic steroids: A historical perspective and definition. In: Yesalis CE. Anabolic steroids in sports and exercise. 2a ed. Champaign: Kinetic Humans; 2000. cap.1, p.17-50.

KUHN, C.M. Anabolic Steroids. [The Endocrine Society](#): Recent Progress in Hormone Research, vol. 57 p.411-434, 2002.

LANCHA JUNIOR, H.A. Nutrição e Metabolismo aplicados à atividade motora. São Paulo: Atheneu, 2002.

LISE, M.L.Z.; BARROS, H.M.T.; FERIGOLO, M.; DA GAMA E SILVA, T.S. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. Revista Assistência Médica Brasil, 45 (4):364-70, 1999.

LLEWELLYN, W.; TOBER, R. Identities of Underground Labs with Contaminated and Underdosed Products Revealed. Setembro de 2008. Disponível em: <http://www.bodyofscience.com/forum/showthread.php?t=4478> acesso em: setembro 2009.

MARCONDES, K.F.; CUNHA, S.T.; CUNHA, S.N.; MOURA, S.C.J.M. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v.40, n.2, abril/junho, 2004.

McARDLE, W.D.; KATCH, F.I.; KATCH, V.L. Fisiologia do Exercício: Energia, nutrição e desempenho humano. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MIDDLEMAN, A.B.; FAULKNER, N.A.; WOODS, E.R.; EMANS, S.J.; DURANT, R.H. High-risk behaviors among high school students in Massachusetts who use anabolic steroids. *Pediatrics* 1995; 96:268-72.

MINTO, C.F.; HOWE, C.; WISHART, S.; CONWAY, A.J.; HANDELSMAN, D.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nandrolone esters in oil vehicle: Effects of ester, injection site and, injection. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.281, n.1, p.93-102, 1997.

NIDA. National Institute on Drug Abuse, United States of America, 2000. Disponível em: <<http://www.nida.nih.gov/>> Acesso em: Maio, 2008.

ORGANON DO BRASIL, Industria e Comércio, CNPJ 03.560.974/0001-18, bula médica, junho, 2005.

PAYNE, J. R, P.; KOTWINSKI, J.; MONTGOMERY, H, E. Cardiac effects of anabolic steroids. *Journal Heart*.v. 90:473-475, 2004.

PEDERSON, L.R.; BABCOCK, C.J. Steroid Compounds. United States Patent O Ce 2.990.416, Michigan, USA, 1961.

PERRY, P.J.; LUND. B.C. Androgenic anabolic steroids: An overview for clinicians. *Medscape Pharmacotherapy*. V.2 (2), 2000.

PIRES, F.O.; SILVA, A.E.L.; TRICOLI, V. Efeitos dos hormônios anabólicos sobre a estrutura, metabolismo e função do músculo esquelético. *Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano*. v.11(3)p.350-357, 2009.

POPE, H.G.; KATZ, D.L. Psychiatric and medical effects of anabolic androgenic steroid use: a controlled study of 160 athletes. *Archives of General Psychiatry*, Vol 51 p.375-382, 1994.

POPE, H.G.; KOURI, E.M.; HUDSON, J.I. Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Mood and Aggression in Normal Men. A Randomized Controlled Trial. Archives of General Psychiatry, Vol 57 p.133-140, 2000.

PORTH, C.M.; KUNERT, M.P. Fisiopatologia. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

RIBEIRO, P. C. P. O uso indevido de substâncias: esteróides anabolizantes e energéticos. Adolesc. Latinoamerica., v.2, n.2, p.97-101, 2001.

ROGOZKIN, V. Metabolismo f Anabolic Androgenic Steroids. CRC Press, 1991.

SULLIVAN, M.; MARTINEZ, C.; GALLAGHER, J. Atrial fibrillation and anabolic steroids. Journal emergency medicine; p.851-857, 1999.

TEMPLETON, F.J.; BARANOWSKA, M.; MARAT, K. Steroid dimer formation: metal reduction of methyl androst-4-ene-3,17-dion-19-oate. WWW.sciencedirect.com steroids n.65:219-223, 2000.

THIBLIN, I.; LINDQUIST, O.; RAJS, J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. Journal Forensic Science v45 p16-23, 2000.

THIBLIN, I.; PETERSSON, A. Pharmacoepidemiology of anabolic androgenic steroids: a review. [Fundamental & Clinical Pharmacology](#), v.19 Issue 1, p. 27 – 44, 2004.

WADA- World Anti-Doping Agency. The World Anti-Doping Code (version 3.0). Montreal, 2003.

WHO: World Health Organization Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Geneva, World Health Organization, Geneva, 1987. (Environmental Health Criteria, No. 70). (WHO Technical Report Series, No. 815) www.who.int/ipcs.

WHO: World Health Organization. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, 1991. (WHO Technical Report Series, No. 815) www.who.int/ipcs.

WHO: World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 50: Elemental mercury and inorganic mercury compounds: Human health effects. World Health Organization. Geneva. 2003. www.who.int/ipcs.

WIDMAIER,P.E.; RAFF,H.; STRANG,T.K. Fisiologia Humana: os mecanismos das funções corporais. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

WILSON,D.J. Androgen Abuse by Athletes. Endocrine Reviews. The Endocrine Society. Texas, USA,1988.

YESALIS, C.E.; KENNEDY, N.J.; KOPSTEIN, N.A.; BAHRKE, M.S.; Anabolic-androgenic steroid use in the United States. JAMA 1993; 270:1217-21.

YESALIS, C..E.; COURSON,P.S.; WRIGHT,E.J. Anabolic-androgenic steroids: History of Anabolic Steroid Use in Sport and Exercise. In: Yesalis CE. Anabolic steroids in sports and exercise. 2a ed. Champaing: Kinetic Humans; 2000. cap.2, p.51-72.