

Atualidade

Maldito meldonium!

Dr. Basil Ribeiro, V N Gaia

Já tínhamos tido a história da nandrolona há muitos anos. Vários atletas portugueses acusaram positivo aquando do controlo de dopagem. Depois, veio a metilhexaneamina, que foi motivo de comentário nesta Revista. Na altura vários atletas foram também apanhados, mas conseguiram provar que tinham sido vítimas de contaminação: o seu suplemento de proteínas estava contaminado com esta droga sem que os atletas o soubessem. Foram naturalmente suspensos, mas por um período bastante mais curto, pois as atenuantes assim o aconselhavam. Agora temos o meldonium, um modelador metabólico permitido, mas sob vigilância até 31/12/2015, e que passou a fazer parte da Lista de Substância Dopantes (Lista) a partir do primeiro dia do corrente ano. Contudo, e apesar dos avisos, o seu consumo continuou e vários controlos positivos foram acontecendo de janeiro para cá. Num dos milhares de controlos realizados pela Federação Internacional de Ténis (ver Quadro), aconteceu com a grande campeã Maria Sharapova que, disse, não leu os emails enviados pelas entidades competentes avisando-a da introdução do meldonium na atual Lista. Assumiu o erro, pediu desculpa aos fans e patrocinadores, mas nada será agora igual. As justificações que têm dado apenas permitirão eventualmente amenizar a pena de suspensão. Durante o mês de maio Maria deverá saber a pena aplicada, a qual poderá ser de 4 anos de suspensão. Contudo, se for provado que a ingestão não foi intencional (e já referido pela tenista) a pena poderá ser de dois anos. No entanto, não se livra das notícias, assim como os contratos com as empresas Porsche, Tag Heuer, Evian, Avon e Nike correm perigo¹. Tal fará diminuir substancialmente o seu retorno financeiro anual, certamente o menos importante que a

eventual degradação da sua imagem como atleta de referência. Daqui a pouco tempo serão os Jogos Olímpicos, no Brasil, e a porta-estandarte da equipa Russa em Londres-2012 certamente que não voltará a repetir tal honra, apesar do apoio das suas autoridades nacionais.

O que é o meldonium (Mildronato)?

É uma droga anti-iskémica que tem revelado um “aumento no rendimento de resistência em atletas, melhora a recuperação após o esforço, protege contra o estresse e facilita a ativação das funções do sistema nervoso central”². Foi descoberta nos anos 80, e sendo utilizada como um agente cardioprotetor³, não está aprovada pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos, mas é de uso comum especialmente nos países do leste europeu. Tem efeitos cardioprotetores no coração isquémico, assim como melhora a insuficiência cardíaca em ratos induzida pelo enfarte agudo do miocárdio⁴.

Sob patrocínio da Partnership for Clean Competition, um projeto especial de investigação, conduzido por cinco cientistas e liderado pelo Dr. Mario Thevis, pretendeu averiguar a taxa de utilização desta droga por parte dos atletas³. A partir de uma amostra randomizada de 8300 urinas anónimas, armazenadas no Laboratório de Antidopagem de Colónia, na Alemanha, constatou-se que 182 amostras (2,2%) continham o meldonium. Os investigadores ficaram perplexos, já que este valor de 2,2% representa mais do dobro da taxa encontrada apenas para uma droga em relação às substâncias indicadas na Lista de Substâncias Proibidas. O uso da droga estava disperso por várias modalidades e não se restringia a um grupo particular de desportos.

Devido ao aumento do mercado negro e a indicação dos atletas do seu consumo, e porque não tem

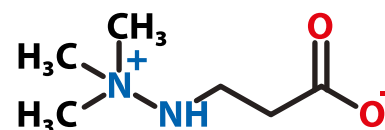


sido usado por razões médicas, esta droga foi colocada sob monitorização no ano de 2015 pela Agência Mundial de Antidopagem (AMA)^{2,3}. Na respetiva página da WEB, a AMA confirma que devido à evidência do “uso por parte dos atletas com intenção de melhorar o rendimento”, o meldonium foi acrescentado à Lista de Substância e Métodos Proibidos, com entrada em vigor no dia 01 de janeiro de 2016⁵. É uma droga proibida em competição e fora de competição e pertence ao grupo S4 – 5, o dos moduladores metabólicos, no qual está também incluída a insulina e insulínomiméticos, a trimetazidina e outros. É considerada uma substância não específica pela AMA^{6,7}.

O meldonium pode ser apresentado com outros nomes, pelo que há que ter cuidado: **meldonio, MET88, mildronate, quaterin, UNII-73H7UDN6EC, Kvaterin**⁸. Apresenta-se sob a forma de cápsulas de 500mg e de ampolas a 10%, 5 ml. O laboratório produtor deste medicamento (Grindex, da Letónia) refere na sua página da net que a empresa tem muito orgulho neste produto⁹.

As propriedades farmacológicas¹⁰

O meldonium é um análogo estrutural da γ -butirotetamina, a qual possui propriedades vasodilatadoras e que se encontra nas células humanas. No caso de estresse excessivo, para além de um efeito tónico, tem a capacidade de restaurar o equilíbrio



A fórmula molecular: C₆H₁₄N₂O₂

entre o fornecimento de oxigénio e as necessidades celulares e remover os produtos metabólicos tóxicos entretanto acumulados e assim prevenir a agressão celular. Ainda de acordo com a bula, o organismo ganha a possibilidade de suportar o



Maria na conferência de imprensa em 7/3/2016, em Los Angeles

O que aconteceu a Maria Sharapova, a tenista 28 anos de idade, vencedora de 5 slams, a atleta mais rica do Mundo^{1,6?}

22 de dezembro – recebeu um email da AMA informando-a que a Lista de Substâncias proibidas ia mudar, mas refere não ter lido
26 de janeiro – foi sujeita a um controlo de dopagem no Open da Austrália após ter perdido com Serena Williams nos quartos-final. A mostra biológica foi analisada num laboratório acreditado pela AMA e revelou-se positiva para o meldonium, que é uma substância proibida

02 de março – de acordo com o regulamento do Programa de Antidopagem do Ténis, foi-lhe aplicada uma violação das regras de antidopagem

07 de março – dá uma conferência de imprensa em Los Angeles, onde admite a ingestão do meldonium e a sua ingestão desde 2006, prescrito pelo seu médico assistente

08 de março – A NIKE decidiu “suspender a relação com a Maria enquanto a investigação estiver em curso”, ao passo que a marca de relógios suíços Tag Heuer e a Porsche adiaram as negociações previstas

12 de março – foi provisoriamente suspensa até esclarecimento do caso através de inquérito a realizar pela respetiva associação internacional.

estresse e de rapidamente restaurar as reservas energéticas. Refere-se ainda que desacelera a formação da área necrótica, reduz o período de reabilitação, melhora a capacidade contráctil cardíaca, aumenta a tolerância ao esforço, melhora a circulação cerebral nas áreas isquémicas, com redistribuição do fluxo sanguíneo.

Farmacocinética¹⁰

A droga é rapidamente absorvida por via oral, tem biodisponibilidade de 78%, a concentração máxima sanguínea é obtida entre 1-2 horas após a ingestão. É metabolizada principalmente no fígado, de que resultam dois metabolitos eliminados pelo rim. A semivida é de 3 a 6 horas, mas dose-dependente.

Mildronate® GX – o que diz a bula¹⁰

Este é um exemplo de um medicamento aprovado na Ucrânia, pelo respetivo Ministro da Saúde, em 21/07/2010. Na respetiva bula refere-se a apresentação em cápsulas de 500mg, assim como as indicações terapêuticas. Refere-se a indicação para a doença cardiovascular, como terapêutica associada, na dose de 1-2 comprimidos/dia, durante 4 a 6 semanas. Para o distúrbio da circulação cerebral, e após eliminação do evento agudo, recomenda-se 500mg-1gr / dia, em toma única ou dividida em duas tomas, durante 4-6 semanas. No caso de doença crónica a dose é de 500mg. Para a doença arterial periférica aconselha-se 500mg duas vezes por dia e os adultos com estresse físico ou intelectual devem tomar 1gr / dia, durante 10 a 14 dias, com repetição do tratamento em 2-3 semanas se necessário. Também

tem indicação para os desportistas, aconselhando-se 500mg-1gr antes do treino, 2-3 semanas durante o período preparatório e depois 10-14 dias durante a competição. Finalmente, a bula refere também que tem indicação na síndrome de abstinência do alcoolismo crónico, devendo tomar-se 500mg, quatro vezes por dia, durante 7 a 10 dias. As 2gr diárias são a dose máxima recomendada. Como efeitos laterais referem-se as reações alérgicas, a dispepsia, a taquicardia, a excitação e as alterações da pressão arterial. Não existe informação sobre o uso em crianças, não deve ser usada durante a gravidez e não são conhecidos casos de sobredosagem, refere-se, já que a droga tem baixa toxicidade e não causa efeitos laterais comprometedores da saúde dos doentes. Em relação à interação com outros medicamentos, refere-se que aumenta a ação dos vasodilatadores coronários, de alguns agentes hipotensores e glicósidos cardíacos, e que se deve ter cuidado adicional com a associação com a nitroglicerina, a nifedipina, os bloqueadores α -adrenérgicos, os agentes hipotensores e os vasodilatadores periféricos.



O controlo de antidopagem no ténis internacional

A consulta do site da Federação Internacional de ténis (ITF) constata-se que durante o ano de 2015 esta agência realizou mais de 4 mil controlos de antidopagem, com colheita de amostras de sangue e de urina (ver quadro), nas quais estão incluídas as realizadas pelo nosso grande tenista João Sousa. Este atleta, e

Programa de antidopagem da Federação Internacional de Ténis (2015)¹¹

2015	Amostras	Total	Masculinas	Femininas
Em competição	Urina	1912	1054	858
	Sangue	344	207	137
Fora de competição	Urina	519	301	218
	Sangue	1658	952	706
	Totais	4433	2514	1919

seguindo o modo de apresentação dos resultados pela ITF, realizou mais de sete controlos fora de competição e está no grupo dos realizaram entre 4 e 6 em competição. Nesta estatística não estão indicados os números dos controlos eventualmente realizados pela Autoridade Portuguesa de Antidopagem (ADoP).

Bibliografia

1. CNN. Maria Sharapova: *What next for tennis golden girl?* <http://edition.cnn.com/2016/03/08/tennis/maria-sharapova-doping-questions-tennis/>. 08 março de 2016.
2. Görgens, C et al. *Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry*. *Drug Test Anal.* 2015 Dec;7(11-12):973-9. doi: 10.1002/dta.1788. Epub 2015 Apr 5.
3. Pearlmutter, M. *Partnership for Clean Competition (PCC)*. WADA adds performance enhancing drug to banned list after PCC funded study. <http://www.cleancompetition.org/Blog/Post/7/WADA-ADDS-PERFORMANCE-ENHANCING-DRUG-TO-BANNED-LIST-AFTER-PCC-FUNDED-STUDY>. 22 outubro de 2015.
4. Hayashi, Y. *Beneficial effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction*. *Eur J Pharmacol.* 2000 May 3;395(3):217-24.
5. WADA Statement regarding Maria Sharapova Case. <https://www.wada-ama.org/en/media/news/2016-03/wada-statement-regarding-maria-sharapova-case>. 07 março de 2016.
6. International Tennis Federation. *Tennis Anti-Doping Programme statement regarding Maria Sharapova*. <http://www.itftennis.com/news/225826.aspx>. 07 março de 2016.
7. ADoP. *Lista de Substâncias e Métodos Proibidos*. <http://www.adop.pt/media/9884/Lista%20de%20Subst%C3%A2ncias%20e%20M%C3%A9todos%20Proibidos%202016%20rev.%202000.pdf>.
8. ChemSpider Search and share chemistry. *Meldonium*. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.110405.html>
9. Grindex. <http://www.grindeks.lv/en/products/prescription-medicine/en/products/prescription-medicine>.
10. Mildronate GX. http://pro-pharma.biz/?page_id=224.
11. ITP. <http://www.itftennis.com/antidoping/statistics/data.aspx>.



Captagon, a droga do Estado Islâmico

A fenitilina é uma substância estimulante, proibida na competição desportiva e pertence a uma das 36 substâncias incluídas no grupo S.6., o dos estimulantes. É uma droga constituída por 75% de anfetamina e por 25% de teofilina, um alcaloide. Foi banida em França no final da década de 70 do século passado devido aos efeitos devastadores causados nos estudantes e foi também delarada ilegal em muitos países em 1986. Parece ter sido uma droga popular entre os futebolistas na década de 80. Tem como função excitar, inibir o estresse e limitar a fadiga. É uma verdadeira bomba para o rendimento motor humano. A atuação sobre a dopamina provoca prazer e sobre a serotonina tem influência no estado anímico. O sujeito sente-se mais poderoso, com mais autoconfiança, com perda do estado de alerta e do medo. Este tipo de droga tem ação do tipo adrenérgico, pelo que os efeitos laterais são a hipertensão arterial, a taquicardia, a dilatação pupilar, hipertermia, rigidez muscular e a rabdomiólise com eventual insuficiência renal. O excesso de dose conduz a convulsões, choque e morte. A associação de anfetamina com a teofilina potencia estes efeitos. A ingestão oral permite o início dos sintomas em 30 a 60 minutos, ao passo que na via endovenosa eles aparecem de imediato. Dado ser uma droga banida, ela é produzida em laboratórios clandestinos, pelo que desde logo fica comprometida a qualidade de produção e a segurança de utilização. O custo de produção é de apenas de alguns centínimos, mas pode atingir o valor de vários euros no mercado. Na Arábia Saudita, 40% dos consumidores de drogas na faixa etária entre os 12 e os 22 anos são adictos desta droga. Até 2011 o Líbano e a Líbia eram os principais produtores, mas depois passou a ser a Síria a liderar a produção. O captagon é o nome comercial, mas tem também os nomes de biocapton e fitton.