Dr. Jaime Oliveira^{1,2}, Dr.ª Filipa Carneiro Cunha^{1,3}, Dr. João Rosa Oliveira^{1,4}

¹ Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar; ²USF Odisseia; ³USF Santa Clara; ⁴USF Valbom.

Resumo / comentário

A novel approach to improve detection of glucocorticoid doping in sport with new guidance for physicians prescribing for athletes¹

Este texto analisou os regulamentos da WADA (World Anti-Doping Agency) e apresentou uma nova abordagem para definir as vias de administração de corticoides proibidas ou permitidas no desporto.¹ Além disso, forneceu ferramentas para auxiliar o uso médico legítimo destes fármacos em atletas.

Introdução

O uso de corticoides no desporto por via oral, intravenoso, intramuscular e retal não é permitido de acordo com a atual Lista de Substâncias e Métodos Proibidos da WADA. Isto não acontece com as outras vias de administração.

Existem métodos laboratoriais para diferenciar o uso de corticoides para fins terapêuticos ou como dopantes.¹ Com base na evidência disponível, em 2004 estabeleceu-se a presença de níveis urinários de corticoides ≥ 30 ng/mL como indicador de dopagem.¹ Este indicador carecia de especificidade, sendo necessário um modelo laboratorial que tivesse em conta: a) diferenças no metabolismo e excreção dos diferentes corticoides; b) efeito das várias doses e vias de administração; c) o melhor marcador urinário para cada corticoide.¹

À medida que estas questões foram estudadas, constatou-se que as injeções locais de corticoides geravam níveis urinários semelhantes aos obtidos com o uso das vias

Rev. Medicina Desportiva informa, 2021; 12(4):3-5.
https://doi.org/10.23911/FMUP_2021_jul

proibidas.¹ Assim, as injeções locais têm também efeitos sistémicos, pelo que aquando da sua administração a amostra urinária deve ser considerada positiva no controlo antidopagem.¹ A WADA desafiou peritos a reverem a literatura e a proporem uma nova abordagem para diferenciar a dopagem e o uso médico legítimo de corticoides.²

Corticoides e Medicina Desportiva

Os corticoides são frequentemente usados na Medicina Desportiva para o tratamento de lesões musculoesqueléticas e da asma.¹ Além dos efeitos terapêuticos, também podem causar efeitos adversos, dependendo da duração, da dose e da via de administração.^{3,4} Estes efeitos (aumento da glicemia e da pressão arterial, imunossupressão) são mais comuns quando há absorção sistémica dos corticoides, o que acontece através das vias oral e injetável. O impacto destes fármacos no desempenho desportivo depende da intensidade e duração do exercício, bem como do tipo, dose, duração e via de administração do corticoide (tabela 1 do artigo).¹

Nova abordagem para definir a permissão ou proibição dos corticoides

A produção endógena, fisiológica, de cortisol é de 18-22 mg/dia.⁵ Os autores referem que o limite superior do intervalo fisiológico pode ser definido como sendo igual a 26,4 mg/dia (valor 20% superior à produção fisiológica de 22 mg/dia).¹ Da mesma forma, referem que o limite suprafisiológico pode ser definido como >32 mg/dia, que representa um acréscimo de 20% face ao limite superior do intervalo fisiológico.¹ Segundo os autores, estas margens de 20% permitem variabilidade adicional, reconhecendo que exposições inferiores a 20% não têm relevância clínica, em comparação com a variabilidade biológica esperada.¹ Contudo, a administração (exógena) de corticoides pode resultar numa quantidade total (exógena + endógena) que excede o limite suprafisiológico diário.¹

Tal como noutras ações dos corticoides, não se espera que o efeito na *performance* seja do tipo *tudo ou nada*, mas que aumente gradualmente com a exposição aos corticoides, seguindo uma curva sigmoide, não linear, de resposta à dose. Segundo os autores, será expectável que exista efeito no desempenho desportivo para doses superiores ao limite suprafisiológico.¹

Este modelo (figura 1 do artigo) permite definir dois níveis de risco de aumento do desempenho com a corticoterapia: a) utilização de baixo risco; b) utilização de alto risco. A utilização de baixo risco é aquela em que a dose administrada (≤ 5.28 mg de cortisol/dia), quando adicionada à produção fisiológica de corticoides (26,4 mg/dia), resulta numa exposição total que não atinge níveis suprafisiológicos (>32 mg/dia). O uso de alto risco define-se pela administração exógena maior ou igual à dose em que foi demonstrado aumento do desempenho desportivo: 4 mg de dexametasona, o que equivale a 32,6 mg de cortisol (seis vezes superior aos 5,28 mg de margem entre o limite superior do intervalo fisiológico e o limite suprafisiológico).¹ Assim, o risco é elevado quando se atingem concentrações totais de cortisol de 60 mg/dia (26,4 mg endógenos + 32,6 mg exógenos). Para doses totais de corticoide intermédias entre as duas categorias referidas não existem dados suficientes para extrapolar a existência, ou inexistência, de efeito na *performance*.¹

Partindo destes dados, os autores determinaram a dose plasmática correspondente, em equivalentes de cortisol, para as doses e vias de administração dos corticoides usados na prática clínica. Isto permitiu redefinir as doses e formulações de corticoide que deverão ser permitidas ou proibidas: a via oral ou injetável associa-se a aumento do desempenho desportivo quando estes fármacos são usados nas posologias habituais, mas tal não acontece nas vias inalatória, intranasal, cutânea ou com outros corticoides tópicos.¹

Controlo antidopagem e períodos de washout

Várias investigações estudaram os níveis de corticoide detetáveis na

urina e os seus períodos de *washout* após a administração dos corticoides mais comuns através de várias vias. Os autores do artigo sumarizam o resultado dessas investigações através de uma ferramenta extremamente útil para a prática clínica, a tabela 3. Recomendamos a consulta desse recurso da autoria de Ventura et al.¹

Discussão

Além das vias de administração previamente proibidas, as injeções locais (peri/intra-articulares ou peri/intra-tendinosas) geram níveis sistémicos de corticoide elevados, podendo aumentar o desempenho desportivo.¹ Assim, a injeção local de corticoides passará a constar da Lista de Substâncias Proibidas da WADA a partir de 2022.¹

Os autores recomendam a adoção dos novos níveis urinários de corticoides propostos para os testes antidopagem, com base nos estudos de excreção de substâncias citados no artigo. Para a operacionalização desta proposta, os laboratórios terão de atualizar os seus procedimentos habituais e serão necessários

ensaios de validação dos novos testes.¹

A utilização da corticoterapia no âmbito da Medicina Desportiva implica um equilíbrio delicado, não sendo rara a necessidade de solicitar uma Autorização de Utilização Terapêutica (AUT). O uso dos “níveis urinários de corticoide expectável” e do “período de *washout*” propostos pelos autores (Tabela 3) poderão permitir a prescrição de corticoterapia aos atletas, garantido a diminuição dos resultados positivos no controlo antidopagem, sem comprometer a deteção do uso indevido destes fármacos, e a gestão apropriada da solicitação de AUT.

Alunos do Curso de Pós-Graduação em Medicina Desportiva da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (2020-2021).

Bibliografia

1. Ventura R, Daley-Yates P, Mazzoni I. A novel approach to improve detection of glucocorticoid doping in sport with new guidance for physicians prescribing for athletes. *British J Sports Med.* 2021. DOI: 10.1136/bjsports-2020-103512

2. Vernec A, Slack A, Harcourt PR, et al. Glucocorticoids in elite sport: current status, controversies and innovative management strategies—a narrative review. *Br J Sports Med* 2020; 54:8-12.
3. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR Task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:952-7.
4. Dickson RR, Reid JM, Nicholson WT, et al. Corticosteroid and cortisol serum levels following intra-articular triamcinolone acetate lumbar facet joint injections. *Pain Practice* 2018; 18:864-70.
5. Kraan GPB, Dullaart RP, Pratt JJ. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1247-52.

Dra. Joana Gonçalves Luís
Médica Interna de Formação
Específica de Medicina Geral e
Familiar, USF São Lourenço, ACES
Cávado I.

Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients¹

Resumo/comentário

Os múltiplos benefícios associados à prática de atividade física (AF) regular encontram-se amplamente estabelecidos, incluindo o seu impacto positivo no sistema imune e na redução da inflamação sistémica.² A Organização Mundial da Saúde reforça, inclusivamente, a necessidade de considerar a promoção da AF como componente central das estratégias governamentais para a saúde pública³, tal é o seu impacto brutal na saúde dos indivíduos e em múltiplas doenças crónicas. Infelizmente, a pandemia COVID-19 veio associar-se a um decréscimo nos níveis de AF e ao aumento do comportamento sedentário⁴, em virtude dos múltiplos confinamentos e restrições à circulação. Co-morbilidades, como a diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade, representam fatores de risco acrescido para maior severidade da infeção por SARS-CoV-2, patologias cujo prognóstico pode ser positivamente afetado pelo incremento da AF, para além dos benefícios intrínsecos desta no

Table 3 Reporting levels proposed and washout periods recommended after administration of GCs by different routes

Reporting level (ng/ml)	Marker
15	Triamcinolone acetate
30	Methylprednisolone
30	All other GCs
45	6β-hydroxy-budesonide
60	Betamethasone, dexamethasone
100	Prednisolone
300	Prednisone
Administration route	GC
Oral	All GC
	Except: triamcinolone
Intramuscular	Betamethasone, dexamethasone, methylprednisolone
	Prednisolone, prednisone
	Triamcinolone acetate
'Local' injections (intra-articular, periarticular, peritendinous...)	All GCs
	Except: triamcinolone acetate, triamcinolone hexacetate, prednisolone, prednisone

GC, glucocorticoid.

sistema cardiovascular, função pulmonar e regulação metabólica. Por tudo isto, os autores deste estudo consideraram o potencial papel da prática regular de AF na atenuação da severidade da COVID-19, levando a cabo esta investigação.¹

O **objetivo** deste estudo observacional retrospectivo consistiu em avaliar se a prática consistente de AF regular previamente ao diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2 se associaria a desfechos mais favoráveis em adultos infetados. A amostra foi selecionada a partir do sistema de saúde integrado Kaiser Permanente Southern California, um plano de saúde que serve 4,7 milhões de residentes e que inclui a medição dos níveis de AF em cada visita ou contacto com o sistema, sob a designação de *exercise vital sign*. Foram incluídos membros com idade igual ou superior a dezoito anos e com diagnóstico de COVID-19 no período compreendido entre 1 de janeiro e 21 de outubro de 2020. Critérios de inclusão adicionais implicaram pelo menos um contacto com o sistema nos seis meses anteriores ao diagnóstico, assim como a existência de pelo menos três visitas de ambulatório com medição dos níveis de AF entre 19 de março de 2018 e 19 de março de 2020. Com base nas recomendações americanas para a prática de AF⁵, os autores definiram três categorias para efeitos do estudo, nomeadamente: consistentemente ativos (>150 min/sem em todas as avaliações), algum nível de atividade (11-149 min/sem ou variabilidade entre avaliações) e consistentemente inativos (0-10 min/sem em todas as avaliações). Os principais *outcomes* estudados foram hospitalização, admissão na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e morte por COVID-19. Foram ainda recolhidos dados relativamente à idade, género, etnia e co-morbilidades, tendo sido efetuadas regressões logísticas para estimar os *odds ratios* da associação dos fatores em estudo com as categorias de AF.

Relativamente aos **resultados**, entre os mais de 100 mil membros diagnosticados com COVID-19 no período selecionado, foram integrados 48 440 pacientes no estudo após aplicação dos critérios de inclusão.

Os níveis de AF pré-pandémicos subdividiram-se da seguinte forma: consistentemente ativos – 6,4%; algum nível de atividade – 76,2%; e consistentemente inativos – 14,4%. Os indivíduos consistentemente ativos apresentaram idade média inferior à dos restantes grupos, assim como menor prevalência de co-morbilidades. No total, 8,6% dos pacientes infetados foram hospitalizados, 2,4% foram admitidos em UCI e 1,6% morreram por COVID-19. Verificou-se que entre os pacientes consistentemente ativos ocorreram menos hospitalizações, admissões em UCI e mortes por COVID-19 em comparação com os restantes grupos, com o mais severamente afetado a corresponder ao dos indivíduos consistentemente inativos. Com o intuito de atenuar o efeito de potenciais confundidores, foi efetuada uma análise controlada para as principais características demográficas, assim como para outros fatores de risco associados a maior severidade da doença, tendo-se constatado que ser consistentemente inativo nos dois anos anteriores ao início da pandemia COVID-19 se associou a *odds ratios* superiores para os três *outcomes* estudados, portanto, a maior risco de desfechos desfavoráveis. Ser consistentemente inativo associou-se a risco 2,26 vezes superior de hospitalização, 1,73 vezes superior de admissão em UCI e 2,49 vezes superior de morte por COVID-19 em comparação com os indivíduos consistentemente ativos. Entre as variáveis incluídas na análise, à exceção da idade, gravidez e antecedentes de transplantação, ser consistentemente inativo conferiu o risco mais elevado de hospitalização por COVID-19, superando, por exemplo, o tabagismo e co-morbilidades como a diabetes, doença cardiovascular e obesidade. Verificou-se, ainda, que a prática de algum nível de AF se associou a menor risco dos *outcomes* estudados em comparação com os consistentemente inativos, todavia em grau inferior aos indivíduos consistentemente ativos, sugerindo que qualquer nível de AF se acompanha de benefício.

Segundo os autores, este constitui o primeiro estudo a identificar a prática de AF como fator de risco modificável importante para desfechos adversos por COVID-19, com estimativas de

risco provavelmente conservadoras pelo facto de a análise ter sido ajustada para várias doenças crónicas que beneficiam diretamente da prática de AF e que aumentam o risco de COVID-19 grave. O número elevado de participantes com medições múltiplas dos níveis de AF prévios constitui um dos pontos fortes do estudo, assim como a possibilidade de ajustar a análise para um largo espectro de variáveis demográficas e clínicas de interesse. Por sua vez, as principais limitações prendem-se com o facto de os níveis de AF serem auto-reportados e de não incluírem a medição da intensidade do exercício, apesar de este método de avaliação já ter sido previamente validado.⁶ Além disso, trata-se de um estudo observacional, pelo que conclusões definitivas sobre a associação entre inatividade física e severidade da infeção não podem ser estabelecidas.

Em **conclusão**, a prática de AF parece atenuar o risco de desfechos desfavoráveis por COVID-19 em adultos infetados, constituindo um dos fatores de risco modificáveis mais importantes com impacto positivo no prognóstico. As autoridades públicas e de saúde devem, portanto, contribuir para a promoção da AF em contexto pandémico, nomeadamente durante os períodos de confinamento, educando a população para os benefícios da mesma na mitigação da severidade da doença.

Aluna do curso de pós-graduação em Medicina Desportiva da Faculdade de Medicina do Porto (2020-2021).

Bibliografia

1. Sallis R, Young DR, Tartof SY, et al. Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48 440 adult patients. *Br J Sports Med*. 2021; 0:1-8.
2. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defence system. *J Sport Health Sci*. 2019; 8:201-17.
3. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020; 54:1451-1462.
4. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: results of the ECLB-COVID19 international online survey. *Nutrients*. 2020; 12:1583.
5. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018; 320:2020-8.
6. Coleman KJ, Ngor E, Reynolds K, Quinn VP, Koebnick C, Young DR, et al. Initial validation of an exercise "vital sign" in electronic medical records. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44:2071-6.