

Hepatite tóxica por uso de esteroides anabolizantes

Dr. Ramos de Pina, C. ⁽¹⁾⁽²⁾, Dr. Magalhães, M. ⁽³⁾, Dr. Serrano, P. ⁽¹⁾, Dr. Mercier, F. ⁽¹⁾, Dr. Oliveira, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Serviço de Ortopedia, Hospitais da Universidade de Coimbra; ⁽²⁾ Serviço de Ortopedia, Hospital Militar de Coimbra; ⁽³⁾ Serviço de Medicina Interna, Hospital de Santo André.

RESUMO ABSTRACT

O consumo de esteróides anabolizantes está associado a vários efeitos adversos e comportamentos de risco que põem em risco a saúde dos atletas. Os autores apresentam um caso clínico de um indivíduo de sexo masculino, praticante de musculação que desenvolveu um quadro de hepatite aguda e falência hepática transitória associado ao consumo de estanozolol.

Anabolic steroid abuse by athletes has been associated with several potencial deleterious side effects. Athlete's health may be jeopardized by exposure to such substances. The authors describe a case of acute hepatitis and transitory hepatic failure associated with stanazolol consumption.

PALAVRAS-CHAVE KEYWORDS

Esteroides anabolizantes, hepatotoxicidade, estanozolol
Anabolic steroids, hepatotoxicity, stanazolol

Introdução

Nos últimos anos o uso de esteróides anabolizantes andrógenos (EAA) tem manchado alguns dos maiores eventos deportivos à escala global, envolvendo em muitas circunstâncias atletas outrora considerados verdadeiros modelos morais, desportivos e sociais.

Estas substâncias são análogos sintéticas da testosterona, hormona responsável pelos caracteres masculinizantes e tem efeitos anabolizantes e androgénicos indissociáveis. Começaram por ser utilizadas como agentes dopantes com o intuito de acelerar o processo de recuperação atlética pós-competitiva. O mecanismo de acção proposto como agente anabolizante ergogénico é através da hipertrofia das fibras musculares tipo I e II, de forma dose-dependente, na dependência do aumento do RNA mensageiro, não existindo contudo alteração a nível do número de fibras musculares.

A abrangência da problemática não é recente e não se tem restringido unicamente ao desporto profissional e de rendimento, abarcando também o meio desportivo amador, recreativo e social. Traduz a obsessão estética das sociedades modernas e em alguns países é considerado um problema de saúde

pública ⁽⁶⁾. Tal deve-se ao potencial lesivo direto e indireto, através da associação com comportamentos de risco inerentes ao consumo de EAA (uso de álcool, tabaco e estupefacientes) e ao número crescente de crianças e adolescentes que referiram consumir ou já ter consumido tais substâncias, nos questionários realizados nos EUA, no Canadá e na Austrália ⁽¹⁾. Uma das principais razões para utilização de EAA nos adolescentes americanos é o aspeto físico e estético ⁽⁸⁾.

A prevalência exata de consumo é de difícil determinação, uma vez que o reconhecimento do seu uso tem repercussões morais, sociais e desportivas. Em Portugal, os controlos de antidopagem positivos revelaram a presença de anabolizantes em 9% e 7% dos controlos positivos, respetivamente em 2009 e 2010 ⁽⁷⁾. Nos EUA, entre 1 a 3 milhões de sujeitos já usaram esteroides anabolizantes ⁽⁴⁾, enquanto entre 4 a 11% dos estudantes do ensino secundário já os tinham experimentado ⁽⁸⁾ e 15% dos jovens jogadores de futebol americano começaram a usar antes dos 10 anos de idade ⁽¹¹⁾.

São geralmente associados vários anabolizantes, para minimização dos efeitos laterais androgénicos e maximização dos efeitos anabolizantes, consumidos num padrão

cíclico, em vários esquemas posológicos e com doses largamente superiores às doses terapêuticas utilizadas em esquemas de substituição terapêutica médica. Evans, N. A. et al referem que só se verificam efeitos anabólicos importantes com doses diárias superiores a 300 mg/semana de testosterona ⁽³⁾. O efeito cumulativo da toma repetitiva acarreta inexoravelmente efeitos deletérios e adversos em vários órgãos e sistemas (hepático, cardiovascular, endócrino, musculoesquelético e psiquiátrico) Quadro 1. Os efeitos hepatotóxicos estão mais associados aos anabolizantes orais 17 α -alquilados, nomeadamente o estanozolol, a metiltestosterona e a metandienona ⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾. Estes esteroides têm efeitos anabolizantes, que interessa aos seus utilizadores, como seja a hipertrofia muscular ou a mais rápida recuperação, mas também tem efeitos androgénicos e daí alguns dos efeitos endócrinos adversos ⁽⁸⁾.

O presente caso clínico apresenta um quadro clínico agudo associado ao consumo prolongado de EAA.

Caso clínico

Tratava-se de homem de 32 anos de idade, militar em atividade no Afeganistão, praticante de musculação (4 horas diárias), que foi observado por quadro de icterícia progressiva, com 4 semanas de evolução, perda ponderal de 9 Kg em 7 semanas (maior que 10% do peso total), acompanhado por anorexia, náuseas e colúria. Não apresentava febre, dor abdominal, prurido, rash cutâneo ou equimoses fáceis. Não referiu comportamentos sexuais de risco ou uso de estupefacientes injetáveis nos 12 meses antecedentes à sua projeção no teatro de operações.

Nas oito semanas que antecederam o início do quadro clínico esteve em operações que envolveram contacto com autóctones afegãos, consumo de água e géneros alimentícios locais. Nos seus hábitos farmacológicos constava o consumo de estanozolol *per os* com fins desportivos, em ciclo de 8 semanas, inicialmente 5 mg/dia, com acréscimo progressivo e pico de consumo de 25mg/dia, e paragem na semana do

início da icterícia. Consumia suplementos proteicos, vitamínicos e para emagrecimento com cafeína. Negou alergias medicamentosas ou transfusões sanguíneas. Tinha a vacinação Anti-VHA e anti-VHB actualizadas. Os antecedentes pessoais e história familiar eram irrelevantes. Ao exame objectivo apresentava-se apirético, com parâmetros vitais normais, destacando-se a icterícia das escleróticas e da pele e discreta hepatomegalia.

Foi efectuado estudo analítico (Quadro), o qual revelou citólise hepática,

com alanina aminotransferase (ALT) de 1200 UI/l, aspartato aminotransferase (AST) de 1450 UI/l, gama-glutamyltranspeptidase (γ -GT) de 228 UI/l, bilirrubina total de 5.26 mg/dl e protrombinemia (TP) de 45%. A creatinina total (CK), o hemograma, a PCR e a função renal não revelaram alterações aparentes. A ecografia abdominal revelou uma discreta hepatoesplenomegalia, sem dilatação das vias biliares intra ou extra-epáticas.

Devido ao agravamento da função hepática, traduzido pela TP de 27%

e factor V de 23%, com persistência das alterações da ALT e AST, mas com estabilidade clínica e ausência de discrasias sanguíneas, foi solicitado a sua evacuação e internamento em Portugal. A terapêutica limitou-se à fluidoterapia e terapêutica com fitomenadiona 10 mg id.

O estudo dos marcadores víricos (Hepatite A, B, C, E, *Herpes simplex*, *Citomegalovirus* e Epstein Barr e Vírus Imunodeficiência Humana 1 e 2 e de doença auto-imunes (ANA, ASMA) revelaram-se negativos, pelo que foi feito o diagnóstico final de hepatite aguda medicamentosa por EAAs. No internamento verificou-se melhoria progressiva e sustentada dos fatores de coagulação e a estabilização da citólise hepática até a alta do doente (Quadro 1).

Permaneceu em internamento 22 dias e após a normalização das aminotransferases o militar foi reintegrado no serviço e retomou a sua actividade física com indicação de proibição de uso de anabolisantes e de suplementos ergogénicos. (Quadro 2).

Discussão

Atualmente é reconhecido o potencial hepatotóxico das fórmulas orais de EAAs (Quadro 2) Estão associados

QUADRO 1. EVOLUÇÃO DOS RESULTADOS ANALÍTICOS

	D0	24 horas	48 horas	72 horas	D8	D11	D22	D52
Leucocitos	4400	4500	5700	6900				
Hemoglobina. g/L	15,9	14,5	16,8	14,6	14,5			
Palquetas	184000	187000	199000	255000	203000			
Ureia mg/dl	43	35	37	15	30	28		
Creatinina. mg/dl	1,1	1,25	0,9	1,1	0,9	0,9		
AST U/L	1450	995	1130	853	466	312	123	32
ALT U/L	1200	1005	685	2315	1328	957	443	46
GGT U/L	228	208	253	254	209	199	218	65
BT mg/dl	5,26	4,51	4,51	4,2	2,4	1,8	1,7	0,79
BD mg/dl				0,7				0,48
BI mg/dl				2,1	3,3	2,4	2,4	
CK U/L				49				
Amilase U/L				73				
FA U/L				135				
LDH U/L				853	222	199	-	-
TP	45%	27%	63%	86%			83	91,2
Factor V		23%	74%					

QUADRO 2. EFEITOS ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO DE EAA

	Efeitos adversos directos	Efeitos indirectos	Exclusivo no genero feminino	Exclusivo em crianças	Associado à abstinência
Psiquiátricos e de comportamento	Aumento de risco suicida e homicida	Risco de uso comitante de drogas psicoactivas		Insatisfação com imagem corporal	Anorexia
	Depressão	Tabagismo e uso de estupefacientes			Diminuição do Líbido
	Hipomania e mania	Risco de contração de VIH			Alteração de humor
	Dependência física	Risco de contração de VHC			Depressão
		Isolamento social			Insomnia
	Declínio da performance académica				
Cardiovascular	Aumento do trisco trombótico				
	Morte súbita				
	Hipertrofia e disfunção cardíaca				
Endócrino	Supressão do eixo hipotalamo-hipofise-gonada	Hirsutismo	Virilização precoce no sexo masculino		
	Ginecomastia		Hipertrofia do clítoris	Masculinização no sexo feminino	
	Acne		Atrofia mamária		
	Disfunção sexual		Amenorreia		
		Alteração da estrutura corporal			
Musculoesquelético	Lesões ligamentares				
	Lesões tendinosas				
	Lesões articulares				
Associado aos EAA injectáveis	Infecções da pele				

Ref. Johnson. Bankole Addiction Medicine. Science and Practice, Vol 1. Springer Science 2011

ao desenvolvimento de icterícia colestática, hepatite tóxica, *peliosis hepatis* e carcinoma hepatocelular [2] [5] [9]. Analiticamente observou-se o aumento muito acentuado das aminotransferases, aumento ligeiro da γ -GT e CK normal. Três dias depois da admissão, a desidrogenase láctica apresentou valores altos, apesar de não ser um marcador com interesse para avaliar a lesão hepatocelular [9]. Estes resultados são semelhantes, embora de menor dimensão, aos descritos por Stimac, D. *et al*, que apresentam o caso clínico de um praticante de musculação (masculino, 26 anos de idade) que no mês anterior à admissão hospitalar tinha usado altas doses de EAAs. Os valores (UI/l) de TGO, TGP, γ -GT e fosfatase alcalina à entrada eram iguais a 1450 (!), 1200 (!), 140 e 152, respetivamente. Os valores muito elevados das transaminases indicam grande necrose das células hepáticas o que, na opinião dos autores, não é habitual, pois a colestase intrahepática é o mais frequentemente encontrado [12].

A prática de exercício intenso provoca agressão muscular, o que poderia ser a causa da elevação das transaminases, principalmente da AST/TGO. Esta pode aumentar até 3 vezes com o exercício físico intenso, assim como em quadros de rabdomiólise. A lesão muscular provoca aumentos das transaminases e da CK, geralmente com predomínio da CK. [9]. Este doente apresentou uma dissociação entre a CPK e ALT/TGP (valores normais de CPK e muito elevados da ALT/TGP), o que sugere ausência de atividade física nos dias precedentes ao internamento, pelo que a elevação das transaminases não foi considerada de causa muscular. A magnitude das alterações enzimáticas, a falência hepática transitória, o intervalo de tempo necessário à normalização do perfil hepático, a exclusão das causas virais e auto-imunes de hepatite e um doseamento urinário com padrão de anabolisantes sintéticos suportam o diagnóstico da hepatite tóxica pelo uso de EAAs. É de referir também a possibilidade do consumo concomitante de suplementos ergogénicos potencialmente contaminados com EAAs [9] ou outras substâncias hepatotóxicas, ter contribuído para maior carga tóxica ou reacções

de idiosincrasia hepática. Contudo, não foi reportado nenhum caso de efeitos adversos em atletas que no mesmo período tenham tido exposição aos mesmos suplementos.

A terminar

Este caso clínico pretende chamar a atenção para o consumo de EAAs, os quais poderão lesar a saúde dos atletas de modo irreversível. É da responsabilidade de todos os agentes desportivos manter uma atitude vigilante e de aconselhamento. Os jovens e os praticantes não profissionais têm-se revelado grupos de risco. Deve ter-se também atenção aos suplementos ergogénicos pelo risco de contaminação com substâncias proibidas.

Bibliografia

1. Dickerman, R. D., Pertusi, R. M., Zachariah, N. Y., Dufour, D. R., McConathy, W. J.: *Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: is it overstated?* Clin J Sport Med. 1999, 9(1):34-9.
2. Erlinger, S.: *Drug induced cholestasis.* J hepatology, 1997, 26:1-4.
3. Evans, N. A.: *Current Concepts in anabolic-androgenic steroids.* Am J Sports Med. 2004,32(2):534-541.
4. Ferreira, U. M. G., Ferreira, A. C. D., Azevedo, A. M. P., Medeiros, R. L., Silva, C. A. B.: *Esteroides anabólicos androgénicos.* RBPS. 2007, 20(4):267-275.
5. Ghico Ezio, Lanfranco Fabio, Strasburger Christian. *Hormone Use and Abuse by Athletes, Endocrine Updates.* Springer, 2011.
6. Hemmersbach, P.: *Thiem Detlet. Doping in Sports.* Springer, 2010.
7. Instituto do Desporto de Portugal: <http://www.idesporto.pt/ficheiros/file/ADoP%202010%20Dados%20Estat%EF%BF%BDsticos%20%28final%20REV%20Abr11%29.pdf>.
8. Kerr, J. M., Congeni, J. A.: *Anabolic-androgenic steroids: use and abuse in pediatric patients.* Pediatr Clin N Am. 2007,54:771-785.
9. Scally, M. C.: *Oral Anabolic Steroids, Liver Enzyme Tests and Liver Function.* Harvard Medical School. <http://anabolicminds.com/forum/steroids/97125-article-oral-anabolic.html>.
10. Shahidi, N. *A review of the chemistry, biological action and clinical applications of anabolic-androgenic steroids.* Clinical therapeutics, 2011, 23:1355-1390.
11. Silger, V. G., Yesalis, C. E.: *Androgen-anabolic steroid use among high school football players.* J Community Health, 1999, 24(2):131-145.
12. Stimac, D.: *Androgen/anabolic steroid-induced toxic hepatitis.* J Clin Gastroenterology, 2002, 35(4):350-352.