

Uso de corticosteroides no tratamento da lesão hepática aguda grave decorrente de anabolizante estanozolol

Use of corticosteroids in the treatment of stanazolol-induced severe acute liver injury

Tatiani Gonçalves de Araújo¹, Lara Garshagen Sighiei Adam Soares¹, Anelisa Sena Machado¹, Matheus Kohama Kormanski¹, José Américo Neto¹, Zied Raslan¹

RESUMO

A busca pelo corpo perfeito pode gerar graves consequências para a população que faz uso indiscriminado de substâncias visando a resultados rápidos. O caso relatado se refere a um paciente de 21 anos, do sexo masculino, na cidade de São Paulo (SP), que apresentou quadro de síndrome colestatia 15 dias após uso do anabolizante estanozolol para fins estéticos na atividade física, evoluindo com hepatite medicamentosa grave, com aumento de transaminases, hiperrubulinemia às custas de bilirrubina direta e fatores de coagulação, sem resposta satisfatória ao tratamento de suporte convencional, com melhora significativa após introdução de corticoterapia.

Descritores: Hepatite; Corticosteroides; Anabolizantes

ABSTRACT

Searching for the perfect body image can cause severe consequences to the population using substances indiscriminately to reach results fast. The case reported refers to a male patient, 21 years old, from the city of São Paulo (SP), who developed cholestatic syndrome 15 days after the use of the steroid Stanazolol for aesthetic purposes during physical activity, progressing with severe drug-induced hepatitis, transaminases, bilirubin, and coagulation factors increase with no satisfactory response to the conventional support treatment, and significant improvement after the introduction of corticotherapy.

Keywords: Hepatitis; Adrenal cortex hormones; Anabolic agents

INTRODUÇÃO

A imagem corporal e a melhora do desempenho físico são preocupações frequentes no cotidiano das pessoas, principalmente em jovens. Nesse grupo, o corpo se apresenta como um dos principais fatores de inclusão, construção de relações, aceitação pelo coletivo e manutenção da autoestima, ocupando posição de destaque na vida desses indivíduos.^{1,2} No contexto apresentado, muitas são as maneiras utilizadas para atingir a figura corporal almejada. Dentre elas, está o uso de esteroides anabolizantes para obtenção de resultados de forma mais rápida, associados a dietas restritivas, treinos in-

tenso e procedimentos cirúrgicos.² No entanto, o uso abusivo dessas substâncias pode ser nocivo à saúde e gerar danos teciduais, aspecto central do presente artigo.

Entre as drogas utilizadas para aumento de massa e força muscular, o estanozolol está presente em grande número formulações para hipertrofia, sendo utilizado de forma isolada ou em associação com outros anabolizantes. Esse fármaco é um androgênio não aromatizável derivado da di-hidrotestosterona, administrado por via oral, intramuscular e parenteral. Estudo realizado com praticantes de musculação em três grandes academias de São Paulo revelou que o estanozolol era o esteroide

¹ Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 13/8/2019. **Data de aceite:** 10/9/2019.

Autor correspondente: Tatiani Gonçalves de Araújo. Rua José de Cristo Moreira, 390, apto. 84B – Real Parque. CEP: 05688-090 – São Paulo, SP, Brasil. Tel.: +55 (11) 971845808 – E-mail: tatianigoncalvesaraujo@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: TGA, LGSAS, ASM, MKK, JAN e ZR.

Coleta, análise e interpretação de dados: TGA, LGSAS, ASM, MKK, JAN e ZR.

Redação e revisão crítica do manuscrito: TGA, LGSAS, ASM, MKK, JAN e ZR.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: TGA, LGSAS, ASM, MKK, JAN e ZR.

anabólico mais utilizado, correspondendo a 77% dentre os atuais usuários e a 86% entre os ex-usuários.³

O estanozolol promove efeito trófico nos tecidos, levando à aceleração do processo de recuperação do músculo, hipertrofia muscular, ganho de força e de rendimento. Em contrapartida, os efeitos adversos associados são diversos. Já foram descritas alterações comportamentais, retenção hídrica, hipertrofia cardíaca, hepatotoxicidade, mudança do perfil lipídico e injúria renal aguda.^{2,4}

Neste relato, apresenta-se um caso de hepatotoxicidade grave em jovem usuário de estanozolol.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 21 anos, admitido na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP), com dor abdominal de forte intensidade que piorava após as refeições, associada a adinamia, icterícia, prurido, colúria e acolia fecal há cerca de 1 mês, com piora na última semana. Negava vômitos, náuseas ou alteração do nível de consciência. Procurou outro serviço, onde realizou sorologias para

hepatites, com cicatriz sorológica para hepatite A (sorologia HVA IGG+) e recebeu alta. Com a piora do quadro clínico, procurou novamente o mesmo serviço e foi encaminhado à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo para investigação diagnóstica. Negava quaisquer doenças de base, tabagismo, transfusão sanguínea, cirurgias, *piercing*, tatuagem ou relação sexual de risco. Referia antecedente de etilismo *binge drinking* e relações sexuais desprotegidas com parceira fixa. Realizava há 2 anos atividade física regular sem assistência profissional e consumia diariamente suplemento proteico. Além disso, referiu ter feito uso do anabolizante estanozolol por 30 dias, com 15 aplicações intramusculares de 1mL cada, em dias alternados, 15 dias antes do início da icterícia e outros sintomas.

Ao exame físico na admissão, apresentava icterícia (4+/4+), bradicardia (frequência cardíaca: 40bpm), dor difusa à palpação do abdômen, sem rebaixamento do nível de consciência e ausência de *flapping*. Nos exames laboratoriais iniciais, destacava-se elevação da bilirrubina total à custa de bilirrubina direta, além do aumento das transaminases (Tabela 1).

Tabela 1. Exames laboratoriais realizados durante a internação

Data	23 de novembro	30 de novembro	6 de dezembro	8 de dezembro	12 de dezembro	14 de dezembro	19 de dezembro
Hemoglobina	15,2	15	14,3	15	15,5	14,3	13,9
Hematócrito	43,8%	41,8	41	43	42,6	40,8	39,3
VCM	89,0fL	88,9	87,42	88,6	83,4	88,3	86,6
HCM	30,9pg	31,9	30,49	30,5		31	30,6
RDW	19,2%	19,8	20,20	20	19,8	19,5	19,3
Leucócitos	6.700	5.800	5.420	64.000	7.100	5.700	10.300
Neutrófilos	69,3%	63,2%	61,30	59,3	65,7	65,7	85,9
Linfócitos	19,3%	26,4	27,10	31,2	24,6	24,6	10,5
Plaquetas	231.000	230.000	230.000	278.000	284.000	247.000	247.000
RNI		1,76	2,06	1,04	1,00	1,00	1,0
Creatinina	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,2
Ureia	29	23	23	22	30	28	29
PCR	0,9	0,5					0,4
FA	117	127					115
Gama-GT		49					27
Albumina	4,1	4,2	4,0	4,1			4,0
ALT/AST	129/83	152/100	145/103	154/112	158/118	122/86	125/91
BT/BD	31,1/28		35,5/31	41,6/30,5	43,7/32*	40/35,5	40/33
CT			56				56
LDL			33				30
HDL			4				4
VLDL			19				22

* Maior nível de bilirrubina.

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; RDW: variação de tamanho celular; RNI: Razão Normalizada Internacional; PCR: proteína C-reativa; FA: fosfatase alcalina; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina direta; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa intensidade; HDL: lipoproteína de alta intensidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

O exame de ultrassom de abdômen evidenciou fígado de contornos e volume normais, textura homogênea, dentro dos limites da normalidade.

Realizou-se rastreio infeccioso com testes sorológicos para hepatites A, B e C, HIV e sífilis, todos com resultados negativos. Também houve pesquisa de anticorpos para investigar causa autoimune, com resultados negativos para anticorpo antinúcleo, anticorpo antimúsculo liso e anticorpo antimitocondrial. Durante toda internação, o paciente manteve-se com elevação significativa de bilirrubina e frações, principalmente bilirrubina direta; elevação mais discreta das transaminases hepáticas, alteração do perfil lipídico, icterícia intensa, prurido e bradicardia.

O paciente permaneceu em observação com hidratação vigorosa e controle laboratorial da função renal, pelo risco de nefrotoxicidade associada. Foram realizados controle rigoroso do quadro clínico e acompanhamento conjunto com a equipe de gastroenterologia. A Razão Normalizada Internacional (RNI) encontrava-se elevada nas primeiras semanas. Após excluir as hipóteses diagnósticas de hepatites virais e autoimunes, foi solicitada uma biópsia hepática.

Foi administrada fitometadiona intramuscular por 3 dias seguidos. O controle da RNI foi obtido desde a primeira dose com posterior manutenção desse parâmetro. Foi realizada biópsia hepática, que revelou hepatite reativa não específica com colestase de padrão parenquimatosa característica de hepatite por drogas, reforçando a principal hipótese diagnóstica de hepatite aguda por uso do anabolizante estanozolol.

Na última semana de internação, foram administrados prednisona 40mg ao dia, ursacol 150mg a cada 8 horas e hidroxizina 25mg também a cada 8 horas. O paciente permaneceu internado 26 dias, com manutenção dos valores altos das bilirrubinas, sem alteração do padrão neurológico e com função renal preservada. Foi orientado uso de 40mg prednisona + colestiramina após a alta hospitalar.

Duas semanas após a introdução de corticoterapia, paciente apresentou queda importante de bilirrubina e frações. Realizou corticoterapia durante 1 mês e manteve uso de colestiramina. Após 1 mês da alta e 40 dias do início do tratamento, os níveis de bilirrubina mantiveram-se descendentes (Figura 1). Os exames 5 meses depois da alta apresentaram normalização completa dos valores de bilirrubina total e frações e transaminases (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Diversas substâncias passam pelo fígado e são metabolizadas em substâncias solúveis, a fim de serem ex-

cretadas na bile ou na urina. Esse processo ocorre em duas fases: reações de oxidação por meio do complexo microsomal P450 (fase I) e reações de conjugação principalmente com ácido glicurônico (fase II). Nesse sentido, esse órgão sofre com os efeitos tóxicos de diversas drogas e seus metabólitos, levando em alguns casos ao quadro de hepatite medicamentosa.^{5,6} Algumas hepatotoxinas conhecidas são acetaminofeno, amiodarona, antirretrovirais, carbamazepina, fenitoína, ácido clavulânico, azatioprina, ciclofosfamida, anestésicos inalatórios, isoniazida, metotrexato, anti-inflamatórios não esteroides, sulfametoxazol, anabolizantes esteroides, cocaína e *ecstasy*. Dentre os fitoterápicos, está a kava-kava e, dentre substâncias encontradas na natureza, estão aflatoxina (produzida por fungos), vitamina A e toxinas de cogumelos (*Amanita phalloides*, *Lepiota helveola* e *Gyromitra sp.*).^{6,7}

Existem dois tipos de lesão hepática por droga, sendo a primeira e mais frequente a toxicidade idiossincrática, ou seja, a reação do corpo à droga é imprevisível, e a dose apresenta pouca ou nenhuma influência. A suscetibilidade individual à hepatotoxicidade idiossincrática é

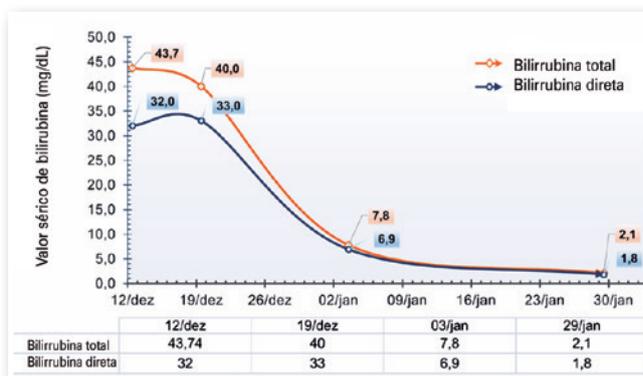


Figura 1. Evolução dos valores de bilirrubina total e direta após corticoterapia iniciada em 19 de dezembro.

Tabela 2. Exames do paciente realizados após alta hospitalar

Data	3 de janeiro	29 de janeiro	2 de maio
ALT/AST	119/77	56/35	35/23
BT/BD	7,8/6,9	2,1/1,8	0,5/0,2
CT	176	131	
LDL	106	77	
HDL	57	36	
VLDL	12	15	
Triglicérides	62	75	

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina direta; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa intensidade; HDL: lipoproteína de alta intensidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade.

determinada por combinação de predisposição genética e/ou fatores ambientais e tem período de latência extenso, variando entre 5 e 90 dias. O segundo tipo de lesão é menos frequente, e a principal droga representante desse grupo é o acetaminofeno. Trata-se de toxicidade dose-dependente, ou seja, a dose administrada é um importante determinante da reação à droga. Pelo menos seis mecanismos de lesão hepática estão descritos, sendo os mais clássicos a lesão hepatocelular, a lesão colestática e a indução de esteatose. Com relação à lesão hepatocelular, reações de alta energia entre as enzimas do citocromo P450 levam à ligação covalente da droga com proteínas intracelulares, à disfunção intracelular e à perda de gradientes iônicos, resultando em apoptose. Outras drogas podem se ligar a proteínas específicas, afetando o transporte de sais biliares, causando colestase. Esteato-hepatite pode ocorrer quando, em consequência de reações anaeróbicas, há acúmulo de triglicérides no parênquima hepático.⁵

A hepatite induzida por drogas é a segunda principal causa de insuficiência hepática aguda grave no Brasil, tendo sua incidência predominante em países desenvolvidos, como Estados Unidos, e países do norte europeu. O dano hepático induzido por drogas (DILI, sigla do inglês *drug-induced liver injury*) pode variar desde alterações assintomáticas das enzimas hepáticas até evolução fulminante, com necessidade de transplante hepático. A falta de marcadores específicos ou testes diagnósticos resultou no desenvolvimento de escalas para avaliar o envolvimento do medicamento na ocorrência de lesão hepática.

O *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) baseia-se na pontuação de sete parâmetros: tempo de aparecimento do evento, duração da reação, fatores de risco (álcool, gravidez e idade), terapia concomitante, exclusão de causas não relacionadas ao fármaco (hepatites virais, obstrução biliar, alcoolismo e história recente de choque ou sintomas de isquemia), presença de dados na literatura sobre hepatotoxicidade e re-administração da droga com repercussão laboratorial. A soma gera determinado escore, que reflete a probabilidade de casualidade do evento. As limitações desse escore incluem instruções ambíguas de uso, dependência de reexposição à droga, além de desempenho insatisfatório em casos mais graves, que resultaram em morte ou transplante.⁸

O quadro clínico é inespecífico e não difere do quadro de hepatites por outras causas, como anorexia, astenia, náuseas, dor abdominal, febre, icterícia, colúria e prurido. Sintomas de hipersensibilidade, como *rash* cutâneo e edema facial, associados à eosinofilia, estão presentes em 25% a 30% dos casos. A lesão hepática provocada

por hepatotoxicidade direta merece atenção especial nos atendimentos em pronto-socorro, pois pode cursar com necrose hepática aguda ou lesão tóxica, com início abrupto de agressão celular e elevação das aminotransferases. A disfunção hepática se manifesta rapidamente, até mesmo antes do surgimento da icterícia. É parâmetro laboratorial para detecção e acompanhamento do quadro a mensuração das transaminases liberadas pelo rompimento celular hepático, fornecendo informações da extensão, magnitude e curso da lesão. Além disso, devem-se dosar enzimas que detectam colestase por meio da gama GT e fosfatase alcalina e mensurar metabólitos hepáticos, de forma direta ou indireta, que normalmente são excretados pelo órgão, por meio das bilirrubinas, amônia, ureia, albumina, globulinas, glicose, perfil lipídico e fatores de coagulação.⁹

A determinação de uma droga específica como causa da hepatite, portanto, é sempre diagnóstico de exclusão. Desse modo, em um paciente com quadro sugestivo de hepatite, como no caso apresentado, inicialmente e, obrigatoriamente, devem-se descartar outras causas, com a solicitação de sorologias para hepatites, exame de imagem para avaliar doença das vias biliares e sorologias para doenças autoimunes. Em um primeiro momento, o paciente não relatara o uso do estanozolol para a equipe médica, porém, conforme resultados de exames e descartadas outras causas, foi realizada anamnese direcionada, em que o paciente revelou o uso da substância. Optou-se por biópsia hepática no 20º dia de internação, devido à não melhora laboratorial mesmo após interrupção da droga. Deve-se indicar a biópsia hepática naqueles casos em que há doença hepática subjacente, ausência de melhora do perfil hepático com retirada da droga ou para caracterizar o padrão de lesão de algumas drogas que não são sabidamente hepatotóxicas.¹⁰ O paciente apresentava RUCAM de 10, indicando alta probabilidade.¹¹

Nota-se que, durante toda a internação, o paciente se manteve clinicamente bem, apesar da alteração dos exames laboratoriais. Diariamente, ele era examinado, e era realizada busca ativa para sinais de encefalopatia hepática e sangramentos. Em todo o período, apresentou nível de consciência e orientação preservados e ausência de exteriorizações. O aspecto e a quantidade de evacuações era objetivado em duas a três evacuações pastosas por dia, com auxílio do uso de lactulose, a fim de evitar a encefalopatia hepática, uma vez que a lactulose acidifica o meio e se liga à amônia produzida pelas bactérias do trato gastrointestinal, evitando que essa substância passe para a barreira hematoencefálica e culmine no quadro neurológico.¹² Foi também realizada hidratação venosa vigorosa com soro fisiológico 0,9%, pelo risco de nefrotoxicidade pela hiperbilirrubinemia.

Curiosamente, nota-se que o paciente se manteve bradicárdico em todos seus controles de sinais vitais, o que pode ser atribuído ao efeito depressor no miocárdio ocasionado pelo excesso de ácidos biliares.¹³ O paciente apresentou queixas de prurido intenso generalizado em diversos momentos, sintoma causado pelo acúmulo de sais biliares na pele. Foi optado pela introdução de ácido ursodesoxicólico e hidroxizina, com melhora parcial dos sintomas.

Após 2 semanas de internação e sem evolução favorável com relação aos exames laboratoriais, foi iniciada a corticoterapia. Há poucos dados na literatura comprovando o real benefício na conduta, porém, apoiadas em outros trabalhos publicados,^{14,15} todas as equipes médicas que acompanhavam o paciente concordaram com a introdução de prednisona 40mg ao dia na alta do paciente.

Após 9 dias, foram realizados exames laboratoriais, e o paciente evoluiu com importante declínio dos valores de bilirrubina. Os demais exames realizados mantiveram queda dos valores de bilirrubina e, após 1 mês de tratamento, houve declínio de dez vezes em relação aos valores encontrados na internação. A normalização completa foi constatada no último exame, realizado 4 meses após a alta.

O uso de estanozolol é nocivo e não deve ser utilizado, pelos danos sistêmicos orgânicos que pode ocasionar principalmente no fígado. O uso de corticoterapia mostrou-se efetivo como estratégia terapêutica em paciente jovem com hepatite aguda por anabolizante estanozolol.

REFERÊNCIAS

1. Secchi K, Camargo BV, Bertoldo RB. Percepção da imagem corporal e representações sociais do corpo. *Psicol Teor e Pesqui.* 2009;25(2):229-36. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-37722009000200011>
2. Ferreira NA, Sá SG, Aleixo IB, Paiva AM. Estudo dos efeitos provocados pelo uso do anabolizante estanozolol. *Brazilian J Surg Clin Res.* 2014 [cited 2022 Jul 19];7(3):17-23. Available from: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20140731_235533.pdf
3. Silva LS, Moreau RL. Uso de esteróides anabólicos androgênicos por praticantes de musculação de grandes academias da cidade de São Paulo. *Rev Bras Ciências Farm.* 2003;39(3):327-33. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322003000300012>
4. Ampuero J, García ES, Lorenzo MM, Calle R, Ferrero P, Gómez MR. Stanozolol-induced bland cholestasis. *Gastroenterología y Hepatología.* 2014;37:71-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.09.009>
5. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003; 349(5):474-85. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra021844>
6. Lewandowski C. A Brief Mindfulness Intervention on Acute Pain Experience: An Examination of Individual Difference. 2015 [cited 2022 Jul 19]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Brief-Mindfulness-Intervention-on-Acute-Pain-An-Lewandowski/10e1b76e03ee286f04b7ac06bdce317c2a9eb27d>
7. Bittencourt PL, Zollinger CC, Lopes EP. Manual de cuidados intensivos em hepatologia. 2ª ed. Barueri: Monole; 2017 [cited 2022 Jul 19]. Disponível em: <https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2017/10/Manual-de-Cuidados-Intensivos-em-Hepatologia-1.pdf>
8. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008;48(4):1175-83. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22442>
9. Nelson DL, Cox MM. Lehninger: Princípios de bioquímica. Porto Alegre: Artmed; 2014.
10. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012;55(3):965-7. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25551>
11. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323-30. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90101-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6)
12. Jiang SM, Jia L, Zhang MH. Probiotic and lactulose: Influence on gastrointestinal flora and pH value in minimal hepatic encephalopathy rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9996-10000.
13. Rizzo CC, Silva Júnior OC, Sankarankutty AK, Menegazzo LG, Granato RG. Repercussões sistêmicas da icterícia obstrutiva. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1997;30(2):173. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v30i2p173-182>
14. Stępień PM, Reczko K, Wieczorek A, Zarębska-Michaluk D, Pabjan P, Król T, et al. Severe intrahepatic cholestasis and liver failure after stanozolol usage - case report and review of the literature. *Clin Exp Hepatol.* 2015;1(1):30-3. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2015.51376>
15. Wree A, Dechêne A, Herzer K, Hilgard P, Syn WK, Gerken G, et al. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion.* 2011;84(1):54-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000322298>