

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM**

LÍDIA KARLA MARTINHO BRUSCHI  
MANOELA SARMENTO FREITAS  
VALCIMÉRIA BRAUN

**HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANABOLIZANTE: RELATO  
DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA  
2010

LÍDIA KARLA MARTINHO BRUSCHI  
MANOELA SARMENTO FREITAS  
VALCIMÉRIA BRAUN

**HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANABOLIZANTE: RELATO DE  
CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Projeto de Pesquisa para o Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Médico.

Orientador: Dr. Fabiano Quarto Martins.

VITÓRIA  
2010

LÍDIA KARLA MARTINHO BRUSCHI  
MANOELA SARMENTO FREITAS  
VALCIMÉRIA BRAUN

## **HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANABOLIZANTE: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 16 de junho de 2010

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

Prof. Dr.<sup>o</sup> Fabiano Quarto Martins  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM  
Orientador

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Hamer Souza Clara  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thaisa de Moraes Ribeiro  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

---

Dr.<sup>o</sup> Fabrício Davel Torres  
Médico do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, por ter nos dado a chance de em breve sermos aquilo que escolhemos, por te confiado à nós o dom de cuidar do próximo, por ter nos dado a força necessária, quando nós achávamos que iríamos fracassar, e por ter nos concedido a oportunidade de nos conhecermos e nos tornarmos pessoas especiais uma para a outra e por todas as maravilhas e glórias alcançadas.

Agradecemos aos nossos pais pela confiança depositada em nós e pelo apoio durante essa longa caminhada, e por dividirem conosco este lindo sonho, que se torna cada dia mais real.

Ao nosso Orientador Fabiano Quarto Martins, por toda a dedicação e esforço em nos orientar, mesmo com o tempo tão escasso por conta das inúmeras tarefas acumuladas como docente e coordenador do Internato.

À professora Dr<sup>a</sup> Luciana Lofêgo, exemplo de profissional dedicada, responsável e professora exemplar, pela generosa e gentil disponibilidade em ajudar-nos, fornecendo artigos para revisão de literatura.

À professora Graça Mattedi, pela disponibilidade, todos os conselhos e dicas. Por nos acolher e ter aceitado enfrentar este desafio.

Agradecemos imensamente à professora Dr<sup>a</sup> Ana Paula Hamer, ao Dr<sup>o</sup> Fabrício Davel Torres e à Dr<sup>a</sup> Thaisa de Moraes Ribeiro pela gentileza de terem aceitado o convite para compor a nossa Banca Examinadora.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse concluído com sucesso. Muito obrigada.

## RESUMO

Os hormônios esteróides anabólicos androgênicos (EAA) são produzidos nos testículos e no córtex adrenal, compreendem a testosterona e seus derivados, e promovem as características sexuais secundárias associadas à masculinidade. Estes hormônios são sintetizados desde 1935 e apresentam inúmeras aplicações na medicina, como o tratamento de insuficiência renal crônica, anemia, hipogonadismo, puberdade tardia, no câncer de mama e na osteoporose. Os EAA podem provocar diversos efeitos colaterais, como psicopatologias, esterilidade, tumores de próstata, virilização e amenorréia em mulheres. A toxicidade hepática, causada por EAA é muito comum e as alterações encontradas incluem colestase intra-hepática, icterícia, hiperplasia, tumores benignos, como os adenomas e até tumores malignos como o carcinoma hepatocelular. Alterações das aminotransferases também são relatadas, principalmente com o uso de  $17\alpha$ -derivados, por via oral.

Para a confecção do Relato do Caso foram colhidos dados disponíveis a partir de informações do paciente contidas em exames laboratoriais, exames clínicos, prescrição e outros dados relevantes disponíveis em prontuário médico e pesquisa bibliográfica em banco de dados científicos digitais (SciELO, Bireme, Lilacs, Pubmed) especializados no assunto.

Em suma, este relato de caso apresenta um paciente branco, 24 anos, admitido no Hospital Escola da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES, em de outubro de 2007 com início há 25 dias da internação hospitalar de prurido e lesões papulo-eritematosas, inicialmente em mãos, que após 03 dias generalizaram-se por todo o corpo, associado à icterícia, colúria, acolia fecal e náuseas sem vômitos. Fez uso freqüente do anabolizante esteróide stanozolol 50mg/ml (Winstrol®), por via intramuscular, por cerca de oito semanas antes do quadro. Os exames subsequentes e a história clínica diagnosticaram tratar-se de hepatotoxicidade induzida por anabolizantes, pelo uso do esteróide stanozolol.

**Palavras-chave:** Icterícia; Hepatotoxicidade; Anabolizantes.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ALT = Alanina Aminotransferase

AST = Aspartato Aminotransferase

Anti-HAV = Anticorpo contra o vírus da hepatite A

Anti-Hbc = Anticorpo contra o antígeno do córion do vírus da hepatite B

Anti-Hbs = Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B

Anti-HCV = Anticorpo contra o vírus da hepatite C

BD = Bilirrubina Direta

BI = Bilirrubina Indireta

BT = Bilirrubina Total

Cr = Creatinina

CT = Colesterol Total

FA = Fosfatase Alcalina

GGT = Gamaglutamiltransferase

HBsAg = Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HDL = Lipoproteína de Alta Densidade

INR = Relação Normatizada Internacional

LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade

PE = Plasma Examinado

PN = Plasma Normal

TAP = Tempo de Atividade de Protrombina

Tgl = Triglicerídeos

Ur = Uréia

VDRL = Venereal Disease Research Laboratory Test – Teste patenteado pelo laboratório homônimo

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 OBJETIVOS.....	14
1.1.1 <b>Objetivo Geral</b> .....	14
1.1.2 <b>Objetivo Específico</b> .....	14
1.1.3 <b>Justificativa</b> .....	15
1.1.4 <b>Metodologia</b> .....	16
<b>2 RELATO DO CASO</b> .....	17
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	23
3.1 O FÍGADO.....	23
3.1.1 <b>Conceito</b> .....	23
3.1.2 <b>Metabolismo de Drogas</b> . ....	23
3.1.3 <b>Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas (LHID)</b> .....	24
3.2 ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA) .....	26
3.2.1 <b>Prevalência de Uso</b> .....	27
3.2.2 <b>Uso clínico dos EAA</b> .....	28
3.2.3 <b>Uso no esporte dos EAA</b> .....	29
3.2.4 <b>Efeitos colaterais do abuso de EAA</b> .....	32
3.3 HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA).....	34
3.3.1 <b>Conceito</b> .....	34
3.3.2 <b>Tipos de hepatotoxicidade induzida por EAA</b> .....	34
3.3.3 <b>Outros casos clínicos</b> .....	37
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	38
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	41

<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	43
<b>ANEXOS</b> .....	48
ANEXO A.....	49
ANEXO B.....	50
ANEXO C.....	51
ANEXO D.....	52

## 1 INTRODUÇÃO

A crescente valorização do corpo nas sociedades de consumo pós-industriais – refletida nos meios de comunicação de massa, que expõem como modelo de corpo ideal e de masculinidade um corpo inflado de músculos – pode estar contribuindo para que um número crescente de jovens envolva-se com o uso de esteróides anabolizantes, na intenção de rapidamente desenvolver massa muscular. O consumo dessas substâncias, especialmente entre jovens fisiculturistas e atletas, tem sido registrado com frequência ascendente em vários países e diversos estudos têm documentado os danos à saúde causados pelo seu uso<sup>1</sup>.

Os hormônios esteróides são produzidos pelo córtex da supra-renal e pelas gônadas (ovário e testículo). Os esteróides anabolizantes ou esteróides anabólico-androgênicos (EAA) referem-se aos hormônios esteróides da classe dos hormônios sexuais masculinos, promotores e mantenedores das características sexuais associadas à masculinidade (incluindo o trato genital, as características sexuais secundárias e a fertilidade) e do *status* anabólico dos tecidos somáticos. Os esteróides anabólicos incluem a testosterona e seus derivados. Entretanto, alguns autores referem os esteróides anabolizantes como os derivados sintéticos da testosterona que possuem atividade anabólica (promoção do crescimento) superior à atividade androgênica (masculinização)<sup>2</sup>.

Há relatos de que, na antiguidade, os órgãos sexuais e suas secreções eram utilizados para o tratamento da impotência e como afrodisíaco, por meio do consumo de extratos líquidos derivados de testículos de animais. No final do século XIX, o fisiologista francês Charles Eduard Brown-Séquard experimentou uma terapia de rejuvenescimento, administrando, em si mesmo, injeções de um extrato líquido derivado de testículos de cães e porcos da Índia, e relatou aumento da sua energia intelectual e da sua força física<sup>2</sup>.

A testosterona é sintetizada desde 1935 e durante a 2ª Guerra Mundial foi utilizada pelas tropas alemãs para aumentar a agressividade dos soldados e para restaurar o balanço positivo de nitrogênio em vítimas desnutridas, submetidas a jejum forçado<sup>2,3</sup>. Após o término da guerra, os androgênios eram utilizados no tratamento de

pacientes em condições terminais ligadas à debilidade crônica, bem como no traumatismo, em queimaduras, na depressão e na recuperação de grandes cirurgias<sup>3</sup>.

Em 1939 foi sugerido que sua administração poderia melhorar o desempenho de atletas, mas a primeira referência ao uso de hormônios sexuais para melhorar a performance de atletas ocorreu em 1954, em um campeonato de levantamento de peso em Viena, e seu uso tornou-se difundido com este fim a partir de 1964<sup>2</sup>.

Atualmente, de acordo com o Comitê Olímpico Internacional, o abuso de EAA é encontrado em mais de 50% dos testes positivos de *doping*<sup>4</sup>. *Yesalis* em 2001 relata que 1% a 2% das mulheres e 4% a 6% dos homens alegaram já ter feito uso destes esteróides pelo menos uma vez, com homens apresentando uma prevalência maior que as mulheres e que 78,4% dos usuários não são atletas de competição ou fisiculturistas<sup>5</sup>. Já *Yavari*, em trabalho publicado em 2009, relata que houve um crescimento de mais de 50% no uso destas substâncias sem indicação médica no período de 1991 a 1999 e a prevalência de uso por 3% a 12% da população ocidental<sup>6</sup>.

Em virtude dos seus efeitos significativos sobre o organismo humano, os EAA são indicados para o tratamento de inúmeras patologias como o tratamento da insuficiência renal crônica, anemia, hipogonadismo, crianças com atrasos de crescimento, puberdade tardia, AIDS e estágios avançados de câncer de mama<sup>4</sup>.

Os efeitos colaterais associados ao uso indiscriminado dos EAA são dose e período-dependentes. No homem, os principais efeitos adversos são: atrofia do tecido testicular, causando infertilidade e impotência; tumores de próstata, ginecomastia, devido à maior quantidade de hormônio androgênico convertido a estrogênio, pela ação da enzima aromatase; dificuldade ou dor para urinar e hipertrofia prostática<sup>3</sup>. Na mulher, manifesta-se a masculinização, evidenciada pelo engrossamento da voz e crescimento de pêlos no corpo no padrão de distribuição masculino, irregularidade menstrual e aumento do clitóris<sup>4</sup>. Outras alterações, comuns a ambos os sexos, que também podem se manifestar são: calvície, erupções acnéicas, fechamento epifisário prematuro, aumento da libido, ruptura de tendão (devido ao aumento exagerado de massa muscular sem equivalente desenvolvimento do tecido

tendinoso, alterações no metabolismo lipídico, aumentando os níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) e diminuindo os de HDL (lipoproteína de alta densidade)<sup>3</sup>.

Sobre os efeitos psiquiátricos do uso destas substâncias, estudos evidenciam alterações como mudanças no humor, melhora da auto-estima e da confiança, e em outras situações irritabilidade, hostilidade, psicose, depressão ou mania<sup>7</sup>. Em casos mais graves foram relatados flutuações do humor, comportamento agressivo e tentativas de suicídio em indivíduos que fizeram uso abusivo destas drogas<sup>8</sup>.

As alterações hepáticas são muito comuns, visto ser este o órgão responsável pelo metabolismo e depuração destas drogas. As alterações encontradas incluem colestase intra-hepática, icterícia, hiperplasia, tumores benignos, como os adenomas e até tumores malignos como o carcinoma hepatocelular. Além disso, a utilização de tais substâncias está associada a um tipo de tumor de fígado conhecido como peliose hepática, cuja evolução resulta em hemorragia hepática que pode ser fatal<sup>6</sup>.

Baseando também nos níveis elevados das transaminases séricas aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP), vários estudos demonstraram disfunção hepática secundária à administração de doses excessivas de EAA. A disfunção hepática é notadamente mais intensa quando ocorre o uso de EAAs 17 $\alpha$ -derivados, uma vez que estes resistem ao metabolismo hepático, sendo ativos quando administrados por via oral e apresentam nível elevado de hepatotoxicidade<sup>9</sup>.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Alertar sobre o risco de lesão hepática decorrente do uso indiscriminado dos esteróides anabólico-androgênicos usando como modelo o relato de caso e a revisão de literatura sobre o assunto.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar os problemas apresentados pelo paciente do caso estudado;
- Correlacionar os achados clínico-laboratoriais com os conhecimentos sobre o tema disponíveis na literatura;
- Demonstrar, através de revisão de literatura sobre o tema, os problemas relacionados ao uso indiscriminado e inapropriado dos esteróides anabólicos androgênicos.

### **1.1.3 Justificativa**

A hepatotoxicidade induzida por anabolizantes é um assunto de grande relevância visto o alto risco de mortalidade e morbidade associado e a escassez de pesquisas relacionadas a esse tema. Assim sendo, é de grande importância a realização de relatos como este, visando o esclarecimento de gastroenterologistas e médicos em geral a respeito do tema.

#### **1.1.4 Metodologia**

Trata-se de uma pesquisa descritiva, por meio de análise documental de prontuário, fundamentado no modelo de relato de caso. Para a confecção do relato do caso foram colhidos dados disponíveis a partir de informações do paciente contidas em exames laboratoriais, exames clínicos, prescrição e outros dados relevantes disponíveis em prontuário médico e pesquisa bibliográfica em banco de dados científicos digitais (Scielo, Bireme, Lilacs, Pubmed) especializados no assunto.

## 2 RELATO DO CASO

FBL, sexo masculino, 24 anos, branco, foi admitido no Hospital Escola da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES no dia 04 de outubro de 2007 com início há cerca de 25 dias de prurido e lesões papulo-eritematosas, inicialmente em mãos, que após 03 dias generalizaram-se por todo o corpo. Associado à icterícia, colúria, acolia fecal e náuseas sem vômitos. Fez uso frequente do anabolizante esteróide stanozolol 50mg/ml (Winstrol®), por via intramuscular, em uma dose aproximada de 100mg por semana durante cerca de oito semanas, contabilizando um total de 750mg. A última dose (50mg) foi aplicada treze dias antes do início do quadro clínico. Negou uso de outros medicamentos nesse período.

Referiu tratamento para acne com isotretinoína (Roacutan®) há dois anos e cirurgia de hernioplastia inguinal há dezoito anos. Negou hemotransfusões, doença hepática pré-existente, alergias, comorbidades, tabagismo, etilismo ou uso outras substâncias lícitas ou ilícitas. Apresenta à história familiar, pai falecido por cirrose hepática alcoólica aos 53 anos. Mãe e irmãos hígidos.

Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, hidratado, acianótico, ictérico (++++/4+), sem edemas, sem adenomegalias, *flapping* negativo, temperatura axilar de 35,6°C. No exame cardiovascular apresentava ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sopro sistólico em foco mitral (+/6+), frequência cardíaca de 68 batimentos por minuto e pressão arterial (PA) de 140/80 mmHg. No exame do aparelho respiratório apresentava à inspeção tórax atípico, sem retrações ou abaulamentos, sem sinais de esforço respiratório, expansibilidade preservada e à ausculta murmúrio vesicular fisiológico e ausência de ruídos adventícios. No exame abdominal apresentava abdome atípico e plano à inspeção, com ruídos hidroaéreos presentes à ausculta, timpânico à percussão e indolor à palpação superficial e profunda, sem massas ou visceromegalias. Foi internado no setor de gastroenterologia e os exames laboratoriais solicitados constam nos quadros de 1 a 6 e gráficos de 1 a 4.

EXAME SOLICITADO	UNIDADE	4/out	8/out	13/out	16/out	25/out	NORMAL
BT	mg/dl	38,6	50,4	47,6	40,6	39,5	0,3 - 1,3
BD	mg/dl	25,3	36,4	32,8	23,3	26,7	0,1 - 0,4
BI	mg/dl	13,3	14	14,8	17,3	12,8	0,2 - 0,9

Quadro 1 - Evolução Cronológica dos Valores de Bilirrubinas

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

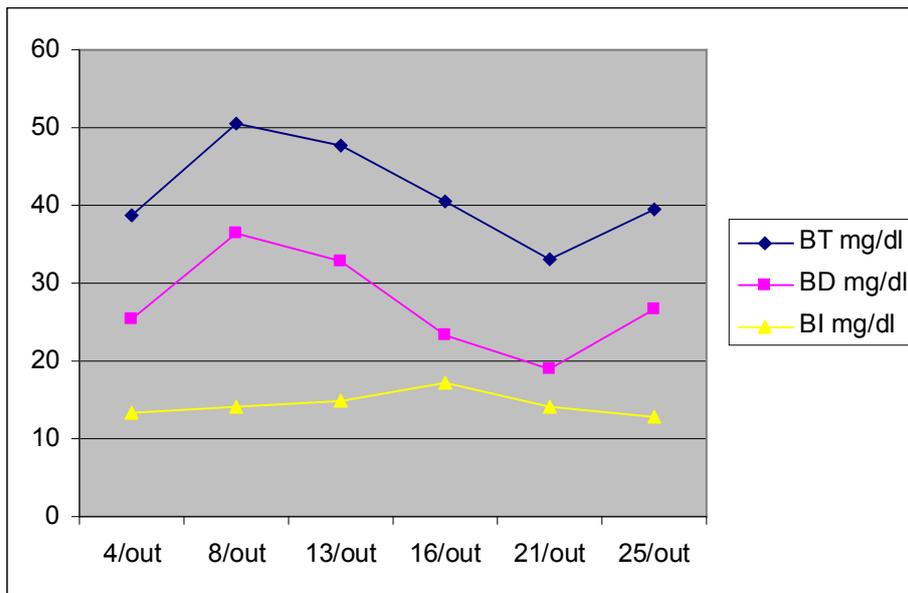


Gráfico 1 - Evolução Cronológica dos Valores de Bilirrubinas

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

AMINOTRANSFERASE	UNIDADE	4/out	9/out	13/out	19/out	25/out	Normal
AST	U/L	66	62	49	65	71	Até 37
ALT	U/L	88	76	63	106	90	Até 42

Quadro 2 - Evolução Cronológica dos Valores das Aminotransferases

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

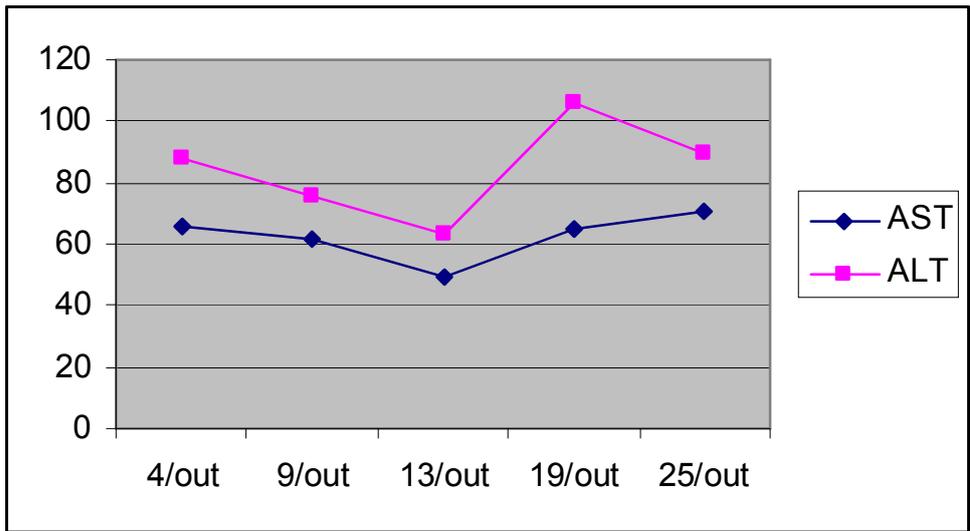


Gráfico 2 - Evolução Cronológica dos Valores das Aminotransferases  
 Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

EXAME SOLICITADO	UNIDADE	4/out	9/out	16/out	19/out	25/out	Normal
GGT	U/L	86	82	109	129	103	11 até 61
FA	U/L	284	307	305	340	187	27 - 100

Quadro 3 - Evolução Cronológica dos Valores de Gamaglutamiltransferase e Fosfatase Alcalina  
 Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

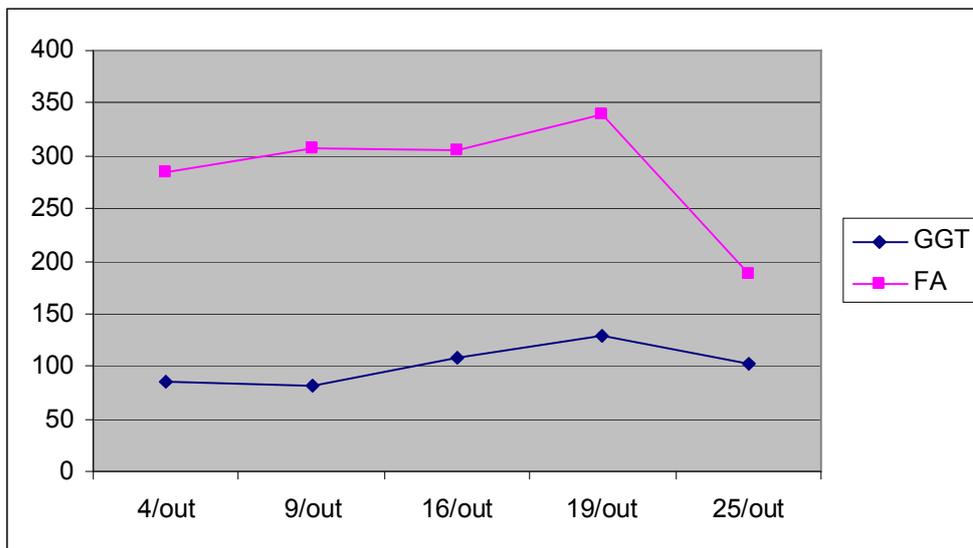


Gráfico 3 - Evolução Cronológica dos Valores de Gamaglutamiltransferase e Fosfatase Alcalina  
 Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

TAP	UNIDADE	6/out	9/out	10/out	11/out	19/out	25/out	Normal
Plasma Normal	Segundos	12	12	12	12	12	12	12,7 a 15,4
Plasma Examinado	Segundos	12	15,8	13,2	12	12	12	12,7 a 15,5
Atividade	%	100%	59%	78%	100%	100%	100%	75 a 100%
INR	-----					1	1	1 a 1,3

Quadro 4 - Evolução Cronológica dos Valores do Tempo de Atividade de Protrombina e INR  
 Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

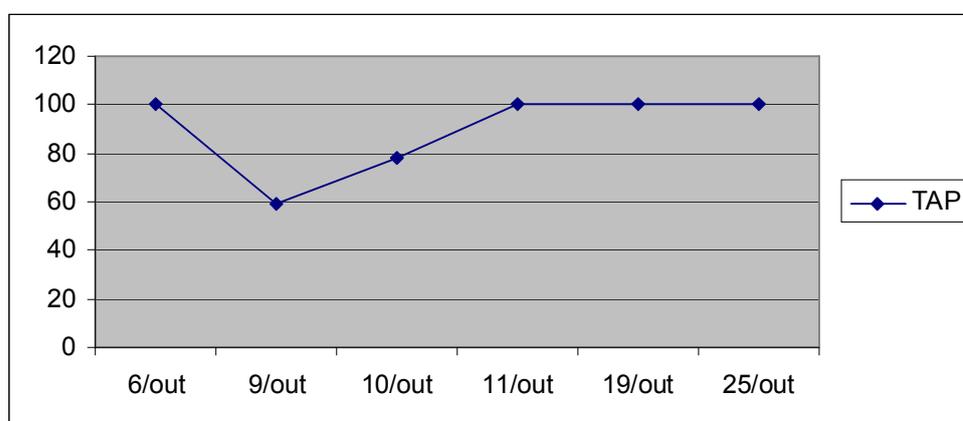


Gráfico 4 - Evolução Cronológica dos Valores do Tempo de Atividade de Protrombina  
 Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

EXAME SOLICITADO	UNIDADE	4/out	6/out	11/out	19/out	25/out	Normal
Cr	mg/dl	0,5	0,8	0,4	0,4	0,7	0,4 - 1,3
Ur	mg/dl	23	29	19	16	19	15 - 40
Albumina	g/dl		3,9		3,8		3,5 - 5,5

Quadro 5 - Evolução Cronológica dos Valores de Creatinina, Uréia e Albumina  
 Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

O hemograma apresentou leucopenia com linfocitopenia e monocitopenia, que permaneceram durante todo o período de internação hospitalar. Não apresentou alterações da série vermelha e plaquetas. O perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL) também estava dentro dos limites da normalidade. Não houve distúrbio eletrolítico durante a internação hospitalar.

<b>SOROLOGIAS SOLICITADAS</b>	
<b>REATOR</b>	<b>NÃO REATOR</b>
-----	HBsAg
-----	Anti-HBc total
Anti-HBs	-----
-----	Anti-HCV
-----	Anti-HAV IgM
-----	VDRL

Quadro 6 - Sorologias Solicitadas Durante a Internação Hospitalar

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Escola da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Apresentava à ultra-sonografia abdominal (03/10/2007): vesícula biliar de volume diminuído mesmo após jejum prolongado com paredes espessas e edemaciadas, sugestivo de colecistopatia. Fígado de aspecto e dimensões dentro da normalidade. Sem evidências de outras alterações.

Apresentava ao ecodoppler cardiograma (08/10/2007): ventrículo esquerdo com função sistólica global preservada; insuficiência mitral e tricúspide discreta; sem outras alterações.

Durante a internação hospitalar houve piora do prurido sendo necessário o uso de maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®) 8/8h por via oral durante seis dias, fenobarbital (Gardenal®) 100 mg/dia por via oral durante sete dias, naloxone (Narcan®) 01 amp dil em 100 ml de SF 0,9% à noite durante doze dias.

No sexto dia de internação hospitalar houve queda da Atividade da Protrombina de 100% para 59%, sendo utilizada vitamina K 10 mg (Kanakion®) 01 ampola via intramuscular durante três dias com normalização da atividade da protrombina. Apresentou, ainda, aumento progressivo dos valores de bilirrubina com predomínio da fração direta (pico no 4º dia de internação com bilirrubina total de 50,4 mg/dl e bilirrubina direta de 36,4 mg/dl), houve variação da creatinina sérica de 0,5 mg/dl para 0,8 mg/dl e uréia sérica de 23mg/dl para 29mg/dl em um intervalo de dois dias. Foi realizada hidratação venosa com 4000 ml de solução cristalóide por dia, após dois dias de hidratação os níveis de creatinina e uréia retornaram àqueles apresentados no primeiro dia de internação hospitalar.

O paciente obteve alta hospitalar após vinte e dois dias de internação mantendo prurido de leve intensidade, icterícia (+++/4+), melhora parcial da colúria, acolia fecal e das lesões dermatológicas, ausência de dor abdominal, sem náuseas ou vômitos. No acompanhamento ambulatorial constatou-se que os exames laboratoriais retornaram aos limites de normalidade após quatro meses da administração da última dose do esteróide anabolizante.

## **3 REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1 O FÍGADO**

#### **3.1.1 Conceito**

O fígado é um órgão dotado de grande pluralidade funcional, tendo fundamental importância no metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios. Destaca-se, ainda, pela atuação na produção energética, por meio da glicogenólise e gliconeogênese, entre outras.

Ademais, atua na captação, metabolização e excreção de compostos endógenos e exógenos circulantes, como o pigmento biliar, os esteróides e drogas diversas, sendo, dessa forma, de extrema relevância para a depuração de substâncias tóxicas ao organismo. Por fim, possui ação na defesa imunológica e como reservatório de sangue<sup>10</sup>.

#### **3.1.2 Metabolismo de Drogas**

Devido à diversidade e complexidade das ações executadas pelo fígado no organismo, opta-se por limitar a abordagem ao seu papel no metabolismo de drogas e substâncias exógenas, dentre as quais se destacam os esteróides anabólicos androgênicos<sup>10</sup>.

O fígado é responsável pela maior parte da metabolização de drogas e outros compostos exógenos, o que ocorre por meio da ação de enzimas localizadas essencialmente nos microssomas do retículo endoplasmático liso e de co-fatores, como o fosfato de nicotinamida-adenilnucleotídeo (NADPH), presentes dentro dos hepatócitos. Esse sistema possui como catalisadores a NADPH-oxidase e o

citocromo P-450, esse último liga-se a substância promovendo o seu metabolismo<sup>10,11</sup>.

É possível distinguir duas fases nesse processo metabólico: na primeira fase ocorre a introdução na molécula do composto que está sofrendo a metabolização de grupamentos, como -OH, -CO<sub>2</sub>H, -NH<sub>2</sub> e -SH. Na segunda fase os metabólitos da primeira fase combinam-se com substâncias endógenas, como o ácido glicurônico ou alguns aminoácidos, como a glicina e a glutamina, formando derivados conjugados<sup>10</sup>.

Após essas duas fases, há, geralmente, redução ou perda da capacidade biológica do composto. Ao torná-lo mais solúvel ou mais polar, por meio da conjugação, que ocorre na segunda fase do processo, torna-o passível de excreção renal<sup>10</sup>.

### **3.1.3 Lesões Hepáticas Induzidas por Drogas (LHID)**

As LHID representam mais de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos. Além disso, figura-se como a principal causa de retirada de fármacos do mercado, nesse mesmo país, gerando, assim, relevantes implicações médicas e econômicas<sup>11</sup>.

Destaca-se, entretanto, a dificuldade em se estabelecer onexo causal entre a lesão hepática e o uso do fármaco, devido, entre outros fatores, ao aumento da automedicação, a polifarmácia, ao polimorfismo clínico e laboratorial, a suscetibilidade individual às LHID condicionada a fatores como: idade, gênero, predisposição genética, estado nutricional e comorbidades<sup>11</sup>.

É de se acrescentar que, no caso específico de lesão hepática induzida por anabolizantes, destaca-se a não revelação por parte do paciente do uso de tais substâncias, devido à ilegalidade do uso e a questões éticas, principalmente. Esse tópico será revisto com mais detalhes no capítulo referente à prevalência do uso de esteróides anabolizantes<sup>11</sup>.

O fígado, por ser sede de metabolização de substâncias exógenas, expõe-se diretamente à ação tóxica desses compostos, com consequências diversas a esse órgão, variando de uma simples indução de sistemas enzimáticos a efeitos oncogênicos, potencialmente letais<sup>11</sup>.

As drogas com efeitos citotóxicos são as que, com maior frequência, causam LHID, as quais podem ser divididas em hepatotoxicidade: *i)* dose-dependente, com efeitos mais previsíveis; e *ii)* dose-independente, mais comum, cuja reação é idiossincrásica, logo, imprevisível<sup>11</sup>.

Na hepatotoxicidade *dose-dependente*, o limite tóxico é conhecido, logo uma dose do medicamento acima desse valor acarretará em dano hepático. O acetaminofeno (paracetamol) é um dos exemplos mais típicos desse tipo de lesão ao fígado, pode-se citar, também, o ácido acetilsalicílico (AAS) e a ciclosporina<sup>10,11</sup>. A hepatotoxicidade *dose-independente*, não pode ser prevista, já que representa uma reação idiossincrásica, surgindo independente da dose utilizada. Sendo dividida em idiossincrasia: metabólica, imunológica ou mista<sup>11</sup>.

Na idiossincrasia metabólica o paciente possui uma predisposição genética responsável pela toxicidade de certa droga ou de seus metabólitos. Estando associada a polimorfismos dos complexos de histocompatibilidade (HLA). São exemplos a clorpromazina e a nitrofurantoína com o HLA DR6. A idiossincrasia imunológica é uma reação de hipersensibilidade, com ativação da resposta imune celular e humoral, devido à apresentação de neoantígenos formados a partir macromoléculas celulares e metabólitos da droga. Nesse tipo de lesão são frequentes manifestações sistêmicas, tais como: febre, exantema, artralgias, linfadenomegalias e eosinofilia. Observa-se que a reexposição gera reagudização do dano hepático. Já na idiossincrasia mista os dois mecanismos supracitados concorrem para a lesão hepática. Tendo como exemplo a clorpromazina e o halotano<sup>11</sup>.

Faz-se menção que, acerca do tipo de agressão histológica ao parênquima hepático, a LHID pode ser dividida em: *i)* lesões hepatocelulares, que se caracterizam por atividade necroinflamatória, com um quadro típico de hepatite aguda, que resulta no

aumento de aminotransferases e, ocasionalmente, de bilirrubina; *ii*) lesões colestáticas, em que ocorre redução do fluxo de bile, manifestada por icterícia, aumento de fosfatase alcalina e gama glutamil transferase. Havendo ainda *iii*) lesões mistas, com lesão hepatocelular e colestática simultâneas. Ressalta-se que os EAA podem causar os três tipos de lesões<sup>10,11</sup>.

### 3.2 ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA)

Por definição "anabolismo" é qualquer estado, que gere balanço nitrogenado positivo, ou seja, o nitrogênio é retido na massa corporal magra, quer através da estimulação da síntese de proteínas e / ou diminuição da degradação protéica em qualquer lugar do corpo. Uma vez que as substâncias em questão, além dos seus efeitos anabolizantes, possuem propriedades androgênicas são mais bem denominadas Esteróides Anabólicos Androgênicos (EAA)<sup>6</sup>.

Os hormônios esteróides, que incluem a testosterona e seus derivados, são produzidos pelo córtex da supra-renal e pelas gônadas (ovário e testículo). Os EAA referem-se aos hormônios esteróides da classe dos hormônios sexuais masculinos, promotores e mantenedores das características sexuais associadas à masculinidade e do *status* anabólico dos tecidos somáticos<sup>2</sup>.

A testosterona é o principal hormônio masculino, sendo primordial na adolescência por atuar na diferenciação dos caracteres sexuais secundários masculinos<sup>6</sup>. Já no sexo feminino, a testosterona é produzida em pequena quantidade pelos ovários, assim como pelo córtex da adrenal<sup>2</sup>. A testosterona é rapidamente metabolizada no fígado se administrada oralmente. A meia-vida da testosterona livre é de 10-21 minutos. Ela é inativada no fígado pela conversão em androstenediona e 90% de seus metabólitos são excretados na urina<sup>14</sup>.

### 3.2.1 Prevalência de Uso

De acordo com o Comitê Olímpico Internacional, o abuso de esteróides anabolizantes androgênicos (EAA) é encontrado em mais de 50% de testes positivos de *doping*. Observa-se, porém, que o abuso de EAA não está restrito aos esportes. Firmando-se como um problema de saúde pública<sup>6</sup>.

Preços mais baixos no mercado negro, acesso mais fácil, clubes de musculação e publicidade na internet estão entre os fatores relacionados à popularização dos EAA. Observa-se, no entanto, que não há dados reais sobre a prevalência de abuso de tais substâncias em vários países, já que muitos atletas ou estudantes, devido a sua proibição ou aspectos éticos não admitem o uso<sup>6</sup>.

Segundo pesquisas, em países da América a utilização abusiva de EAA aumentou 50% entre adolescentes do sexo masculino no período de 1991 a 1999<sup>6</sup>.

Resultados de vários relatórios sugerem uma prevalência de 3-12% de EAA no mundo ocidental. Já em clubes de musculação é estimada uma prevalência bem acima dos valores anteriormente citados, oscilando entre 15- 30%<sup>6</sup>.

Esteróides anabolizantes androgênicos (EAA) estão entre as drogas mais abusadas por atletas e fisiculturistas, numa tentativa de melhorar o seu desempenho e aparência física. Estima-se que um em cada cinco atletas americanos está usando uma ou outra forma de EAA. Ademais, é sugerido que um milhão de americanos fez uso de EAA na década de 80<sup>15</sup>.

Na atualidade, os dados não são diferentes. Nota-se abuso crescente de EAA entre estudantes de ensino médio e superior. Entretanto, devido à literatura sobre o uso não terapêutico de EAA ser, preferencialmente, destinada a atletas e fisiculturistas o conhecimento a cerca da prevalência do uso de EAA na população em geral torna-se limitado<sup>15</sup>.

No ano de 2003 foi pesquisada a prevalência de uso de substâncias químicas com objetivo de modelagem corporal entre adolescentes de 14 a 18 anos, de ambos os sexos, no município de São Caetano do Sul, São Paulo<sup>16</sup>.

O resultado desse estudo para o uso de EAA foi de 3,7 para os homens e 0,9 para as mulheres. Segundo o autor do projeto, resultados que vão ao encontro de valores encontrados em estudos com população jovem de outras culturas, segundo dados da literatura mundial para o tema, inclusive para a questão de diferenças entre os sexos<sup>16</sup>. A fim de tornar clara a significância desses dados, reporto a tese de doutorado do Drº Daniel Carreira Filho<sup>16</sup>, nos seguintes termos:

Em termos gerais observou-se que significativa maioria dos adolescentes (1370 – 61,64%) declarou ter feito uso de técnicas ou substâncias químicas com finalidade de modelagem corporal. Apenas 849 adolescentes (38,26%) declararam não ter adotado qualquer alternativa com essa finalidade.

### **3.2.2 Uso clínico dos EAA**

Devido aos seus inúmeros efeitos positivos sobre o anabolismo e a estimulação androgênica os EAA têm sido utilizados como tratamento para diversas doenças<sup>2</sup>.

Inicialmente, para maior esclarecimento, faz-se necessário citar os efeitos androgênicos dos EAA, que são: o crescimento do pênis, espessamento das cordas vocais, aumento da libido, aumento da secreção nas glândulas sebáceas, aumento de cabelos do corpo e da face e padrão masculino dos pêlos pubianos. Já os efeitos anabólicos são os seguintes: aumento da massa muscular esquelética, da concentração de hemoglobina, do hematócrito, da retenção de nitrogênio, da deposição de cálcio nos ossos e a redução dos estoques de gordura corporal<sup>2</sup>. (Anexo A).

Tendo por base tais efeitos, os EAA têm sido utilizados, atualmente, no tratamento das deficiências androgênicas, como o hipogonadismo<sup>18</sup>, puberdade e crescimento retardados<sup>19</sup>, micropênis neonatal, deficiência androgênica parcial em homens

idosos, deficiência androgênica secundária a doenças crônicas e na contracepção hormonal masculina<sup>2</sup>.

A terapia androgênica faz-se, também, útil no tratamento da osteoporose, da anemia causada por falhas na medula óssea ou nos rins, do câncer de mama avançado<sup>20</sup>, da fadiga em pacientes com doença renal crônica submetidos à diálise, da sarcopenia relacionada ao HIV em pacientes hipogonadais e eugonadais, associada à cirrose alcoólica, à doença pulmonar obstrutiva crônica e em pacientes com queimaduras graves<sup>2</sup>.

Estudos têm demonstrado, ainda, efeitos dos EAA no tratamento da baixa estatura devido à síndrome de Turner<sup>21</sup> e em meninos com puberdade e crescimento retardados<sup>2</sup>.

Recentemente, foi demonstrado que a utilização dos esteróides anabolizantes acelerou o crescimento linear e obteve alguns efeitos benéficos no retardo da fraqueza em pacientes com distrofia muscular de Duchenne<sup>22</sup>.

### **3.2.3 Uso no esporte dos EAA**

O uso de EAA para melhorar o desempenho físico em campeonatos esportivos mundiais ocorreu pela primeira vez em 1954, quando foram utilizados por atletas russos durante o Campeonato Mundial de Levantamento de Peso, em Viena, na Áustria<sup>2</sup>.

Há mais de 30 anos os EAA estiveram presentes em outros esportes olímpicos, incluindo a natação, o esqui, o vôlei, o ciclismo, o handebol, o futebol, entre outros<sup>23</sup>. Sendo o controle de dopagem para detecção de EAA realizado apenas na Olimpíada de Montreal, em 1976. Exemplifica-se, com o caso mais conhecido de uso de EAA nos esportes: o do corredor canadense Ben Johnson, medalha de ouro nos 100 metros rasos nas Olimpíadas de Seul, em 1988, cujo exame detectou a presença dos metabólitos do anabolizante stanozolol<sup>13</sup>.

Segundo o Comitê Olímpico Internacional (COI), *doping* é definido como o uso de qualquer substância endógena ou exógena em quantidades ou vias anormais com a intenção de aumentar o desempenho do atleta em uma competição<sup>4</sup>. Juntamente com os 2- $\beta$ -agonistas, os EAA pertencem à classe dos agentes anabólicos que, somados a estimulantes, narcóticos, diuréticos e hormônios peptídicos, glicoprotéicos e análogos, compõem as substâncias proibidas no esporte, segundo o COI<sup>2</sup>.

A utilização de esteróides anabolizantes por atletas e fisiculturistas segue padrões específicos. Com o intuito de melhor exemplificar esse tema, segue a descrição realizada por Paulo Rodrigo Pedroso da Silva e colaboradores, em seu estudo Esteróides Anabolizantes no Esporte<sup>2</sup>.

Estudos têm descrito que a forma com que os EAA são utilizados por atletas obedece, basicamente, a três metodologias: a primeira, conhecida como "ciclo", refere-se a qualquer período de utilização de tempos em tempos, que varia de quatro a 18 semanas; a segunda, denominada "pirâmide", começa com pequenas doses, aumentando-se progressivamente até o ápice e, após atingir esta dosagem máxima, existe a redução regressiva até o final do período; e a terceira, conhecida como "stacking", (uso alternado de esteróides de acordo com a toxicidade) refere-se à utilização de vários esteróides ao mesmo tempo. Há também entre os atletas o hábito comum de utilizar a mistura três métodos descritos acima. Os EAA são administrados, geralmente, em doses supra fisiológicas que poderão chegar a até 500mg por dia consumidas por várias semanas ou meses.

Acredita-se que os EAA melhoram o desempenho atlético por aumentarem a massa muscular o que ocorre por meio do aumento da síntese protéica muscular, da promoção da retenção de nitrogênio, da inibição do catabolismo protéico e da estimulação da eritropoiese, bem como por promoverem a agressividade e a motivação<sup>2</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que os androgênios podem aumentar a síntese protéica, através da estimulação intramuscular da expressão do gene para o IGF-I (*insulin-like growth factor-I*). Ademais, segundo estudo realizado em 2000, demonstrou-se que o decanoato de nandrolona promove aumento da expressão da proteína do choque térmico hsp72 em fibras musculares de contração rápida, o que contribuiria para o aumento da tolerância do músculo esquelético ao treinamento de

alta intensidade<sup>24</sup>. Essa proteína é usualmente sintetizada em resposta ao estresse, inclusive naquele causado pelo exercício físico<sup>2,24</sup>.

Trabalhos atuais, como o exposto anteriormente, esclareceram os mecanismos pelos quais os EAA agem no organismo e, dessa forma, desmistificaram o conceito de que os esteróides anabolizantes proporcionam aumento do peso corporal somente por meio da retenção de fluidos e por aumento da massa livre de gordura<sup>2</sup>.

Observa-se, entretanto, que muitos são os trabalhos em que a correlação direta entre uso de EAA e o aumento da força e da massa muscular não se estabelece. Grande parte desses estudos afirma que as alterações no peso e na composição corporal podem ter sido causadas por aumento intracelular de fluido<sup>26</sup>.

Nesse sentido, cita-se um trabalho realizado por Hervey e colaboradores, em 1976, no qual demonstraram que atletas que receberam 100 mg de metandienona/dia, durante seis semanas, apresentaram aumento de peso na massa magra corporal e aumento do tamanho muscular. A força e o desempenho melhoraram a cada período de treinamento, mas não foi diferente do grupo placebo. Destaca-se, porém, que nesse estudo, não é possível desconsiderar o efeito placebo, o que concorre para um viés no resultado do trabalho em questão<sup>2</sup>.

Interessante, observar, ainda, o estudo de Bhasin e colaboradores, no ano de 1996, com a utilização de 600 mg testosterona/semana, durante 10 semanas, no qual foi verificado o aumento da força e hipertrofia muscular em homens saudáveis. Seus resultados demonstraram que a testosterona, principalmente quando combinada com treinamento de força, aumentava a massa livre de gordura, a massa muscular e a força desses indivíduos<sup>26</sup>. Nesse trabalho, portanto, verifica-se que o incremento no peso total, deve-se tanto ao aumento de gordura quanto de massa muscular.

Ademais, de acordo com o *American College of Sports Medicine*, o aumento da força muscular obtido por meio da combinação de exercícios de alta intensidade com dieta adequada pode ser maximizado utilizando os EAA, em alguns indivíduos. Ressalta, no entanto, que os esteróides anabólicos androgênicos não aumentam a potência aeróbica nem a capacidade de realizar exercícios musculares<sup>28</sup>.

### 3.2.4 Efeitos colaterais do abuso de EAA

Em busca de melhor performance em competições esportivas e de um corpo mais bem desenhado por músculos, atletas, fisiculturistas e muitos jovens em geral abusam de substâncias que os possibilitem alcançar esses objetivos de maneira mais rápida e efetiva. Entretanto, é possível observar uma vasta gama de efeitos colaterais decorrentes do abuso de EAA<sup>2</sup>.

Vários sistemas do organismo humano são afetados negativamente pelos EAA, dentre os quais se cita: injúrias hepáticas, danos ao sistema cardiovascular, ao sistema imune e alterações psiquiátricas<sup>2</sup>.

O uso contínuo de EAA afeta ainda o comportamento dos usuários, sendo observadas mudanças de humor, melhora da confiança, energia e auto-estima, com aumento da motivação e do entusiasmo. Há diminuição da fadiga, insônia e habilidade para treinar com dor, irritação, raiva e agitação. Os efeitos graves manifestam-se quando sentimentos de agressividade evoluem para comportamentos violentos, hostis e anti-sociais. Os ataques de fúria vão desde o abuso infantil até os suicídios e assassinatos<sup>2,7</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado que os EAA causam dependência em usuários atletas competitivos e recreacionais, provocando, assim, a síndrome de abstinência ligada às síndromes comportamentais<sup>2</sup>.

Alguns autores vincularam o uso de EAA ao narcisismo patológico<sup>2</sup>. Um estudo realizado em adolescentes mostrou que 27% dos consumidores de EAA os utilizavam única e exclusivamente para a melhoria da aparência<sup>29</sup>.

A utilização de EAA na puberdade acarreta em fechamento precoce das epífises ósseas, com déficit final do crescimento, podendo também ocasionar virilização em indivíduos saudáveis<sup>2</sup>.

Em atletas do sexo feminino o uso de EAA resulta em alterações masculinizantes. Esses efeitos virilizantes incluem amenorréia, pele oleosa, aparecimento de acne, modificação na voz e crescimento de pêlos na face. Em seguida, ocorre desenvolvimento da musculatura, do padrão de calvície masculino e hipertrofia do clitóris. Com a administração contínua e prolongada, muitos desses efeitos são irreversíveis<sup>2,14</sup>.

Trabalhos têm relatado a associação entre o abuso de EAA por atletas jovens, do sexo masculino, com eventos cardiovasculares adversos, dos quais incluem hipercoagulabilidade, devido ao aumento da agregação plaquetária e à diminuição da fibrinólise; alargamento da parede ventricular esquerda; aumento da espessura do septo interventricular e do índice da massa do ventrículo esquerdo; trombose ventricular e embolismo sistêmico; cardiomiopatia dilatada, infarto agudo do miocárdio por oclusão da artéria descendente anterior e morte súbita por hipertrofia ventricular esquerda<sup>2</sup>.

### 3.3 HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA POR ESTERÓIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA)

#### 3.3.1 Conceito

Definida como qualquer grau de dano hepático provocado por medicamento, drogas, álcool ou outra substância tóxica, a hepatotoxicidade é causa frequente de lesão hepática aguda, responsável por mais de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda com encefalopatia nos Estados Unidos<sup>12</sup>.

A frequência de hepatite tóxica induzida por esteróides anabolizantes é difícil de estimar, uma vez que o diagnóstico preciso é complicado, assim como é constante a subnotificação, já que tais substâncias são frequentemente consumidas sem receita médica<sup>37,38</sup>.

O stanozolol, esteróide anabólico C-17-alquilado<sup>13</sup>, em foco neste trabalho, possui indicações médicas muito pouco aceitas atualmente. Limitando sua atuação no angioedema hereditário, doença de Behçet e alguns casos de anemia aplástica<sup>48</sup>.

A hepatotoxicidade induzida pelo stanozolol é dose-dependente e, portanto, previsível. A gravidade, no entanto, está relacionada à dose ingerida e a susceptibilidade individual, bem como a existência de doença hepática e a coexistência de ingestão de álcool ou outras substâncias tóxicas ao fígado<sup>25, 35</sup>.

#### 3.3.2 Tipos de hepatotoxicidade induzida por EAA

O fígado, em razão de sua estrutura e função, figura como o principal local de agressões pelos EAA. Dentre as quais, incluem-se: a colestase intra-hepática, a hepatite colestática aguda, a lesão hepatocelular aguda, a peliose hepática, os adenomas e raros casos de carcinoma hepatocelular<sup>6</sup>.

Cabe acrescentar, ainda, a ocorrência de disfunção hepática grave<sup>25, 35</sup> embora haja recuperação completa após a retirada da droga.

Em decorrência dessas injúrias hepáticas decorrentes dos EAA, laboratorialmente verifica-se o aumento da atividade plasmática das enzimas hepáticas, tais como aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e lactato desidrogenase (LDH). Já os resultados referentes a gamaglutamiltransferase (GGT) foram controversos. O abuso de EAA também resulta em supressão dos fatores da coagulação II, V, VII e X, o que, conseqüentemente, promove o aumento do tempo de protrombina<sup>6</sup>.

É imperioso destacar que a hepatite colestática figura como a principal apresentação da hepatotoxicidade em decorrência do uso de esteróides anabólicos. Além disso, é possível observar que a colestase está quase sempre associada ao uso de esteróides C-17-alkilados (tal grupamento confere atividade tanto por via oral quanto parenteral), dentre os quais se incluem o stanozolol, mas o mecanismo de indução ainda é incerto<sup>13</sup>.

Não obstante as demais alterações hepáticas decorrentes do uso EAA, o presente estudo enfatiza a peliose hepática, também denominada, adenoma hepatocelular associado a esteróides anabolizante. Especificamente quanto a esta alteração, é de se registrar que consiste em uma doença hepática vascular, cuja lesão é caracterizada pela dilatação sinusoidal, muitas vezes cística<sup>40, 41</sup>, em decorrência da qual pode haver ruptura dos cistos e hemorragia grave, ou mesmo fatal<sup>42</sup>. Ainda no que se refere à peliose, e para maior esclarecimento, é importante registrar o que aduz o Dr.º Stéfano Gonçalves Jorge<sup>39</sup>, nos seguintes termos:

A peliose hepática é uma doença hepática vascular induzida por drogas. É caracterizada por cavidades preenchidas por sangue que estão distribuídas randomicamente pelo lóbulo hepático. Na microscopia eletrônica, há constantes alterações no alinhamento endotelial (*Scoazec, GastrClinBiol, 1995; 19:505*). Nas formas menos severas, as células endoteliais ainda estão presentes, mas esparsas. O espaço entre as células endoteliais permitem a entrada de eritrócitos no espaço de Disse. Nas formas mais severas, o alinhamento endotelial é completamente ausente e as cavidades sanguíneas são limitadas diretamente pelos hepatócitos.

A maioria dos casos é assintomática e os exames hepáticos estão normais ou pouco aumentados. Em alguns casos, no entanto, a doença evolui com icterícia, hepatomegalia, hipertensão portal, hemoperitônio e insuficiência

hepática. A peliose em longo prazo pode levar tanto a fibrose peri-sinusoidal ou a hiperplasia nodular regenerativa (*Izumi, JHepatol, 1994; 20:129; Scoazec, GastrClinBiol, 1995; 19:505*). Os nódulos são geralmente pequenos, mas podem chegar até a 11 cm e podem ser múltiplos. As drogas mais frequentes que causam a peliose hepática são os esteróides androgênicos (anabolizantes), em especial os esteróides 17-alfa-alquilados, principalmente se utilizados acima de 40-80 meses. [...]. Se não houver complicações ao momento do diagnóstico, as lesões tendem a reverter com a interrupção do uso dos esteróides.

O dano hepático por essa droga tem sido demonstrado tanto em animais como em humanos<sup>25,35</sup>. As lesões hepáticas geradas ocorrem por meio do estresse oxidativo<sup>36</sup>, e doses elevadas, exercem um estímulo proliferativo aos hepatócitos.

A fim de provar de modo científico a ação hepatotóxica do stanozolol e diante da impossibilidade ética de desenvolver tais estudos com seres humanos, foram realizados experimentos laboratoriais com animais.

Dentre esses trabalhos destaca-se um estudo clínico realizado com 18 gatos, em que foi constatada a hepatotoxicidade do stanozolol nesses animais. Foram administradas doses diárias de stanozolol durante 4 semanas. Observou-se que a alanina aminotransferase sérica (ALT) aumentou significativamente em 14 dos 18 gatos e os níveis séricos de fosfatase alcalina (FA) tiveram aumento discreto em apenas 3 gatos. Quatro gatos com ALT > 1000 U/L apresentaram coagulopatia depois de duas semanas de administração do anabolizante, dos quais, três resolveram-na em 48h, com o tratamento com vitamina K. Todos os 18 gatos sobreviveram e as enzimas hepáticas retornaram ao normal após 4 semanas da administração da última dose. A avaliação histológica de espécimes da biópsia hepática de 5 gatos revelou lipidose hepática difusa e colestase sem evidência de necrose hepatocelular<sup>45</sup>.

No que concerne a esse mesmo assunto, cita-se outro estudo, no qual se utilizou ratos adultos, obtendo como resultado a constatação de que este esteróide é capaz de alterar a capacidade do fígado em metabolizar xenobióticos. Ademais, indicam que altas doses de stanozolol podem exercer efeito proliferativo sobre as células do fígado<sup>46</sup>.

### 3.3.3 Outros casos clínicos

A fim de ilustrar casos correlatos na literatura médica acerca de dano hepático oriundo do uso de EAA, cita-se o relato de surgimento de adenomas hepáticos, decorrentes do uso de tais substâncias, que complicaram com hemorragia hepática. Neste relato de caso específico, nota-se o grau de imprudência de um jovem de 27 anos, que desenvolveu múltiplos adenomas hepáticos com conseqüente hemorragia após uso indiscriminado de esteróides anabolizantes, sendo tratado com segmentectomia hepática. No entanto, três anos e meio após a intervenção inicial, verificou-se aumento progressivo do volume tumoral e hemorragia intraperitoneal em decorrência da recidiva do uso de EAA. Devido à limitada reserva hepática, nesse segundo momento, optou-se pelo tratamento conservador com embolização da artéria hepática direita acessória<sup>43</sup>.

A fim de tornar inequívoca a relação causa-efeito entre os adenomas e o uso de EAA, foi possível observar a regressão dos tumores remanescentes após a descontinuidade dos esteróides<sup>43</sup>.

Ainda no que se refere às alterações hepáticas provocadas pelo uso de EAA, destaca-se também, a colestase, por ser a mais frequente. Registrou-se colestase grave e falência renal aguda após o uso de 125mg de stanozolol, duas vezes por semana, durante um mês, em um atleta levantador de peso previamente saudável. Os exames mostraram forte aumento na bilirrubina e discreto na fosfatase alcalina. Achados da biópsia renal revelaram necrose tubular aguda e alterações glomerulares<sup>13</sup>.

Neste terceiro, e último, relato, é possível observar o caso de um jovem, 26 anos, fisiculturista que desenvolveu colestase intra-hepática e necrose hepatocelular após usar uma variedade de EAA, que incluíam enantato de testosterona (500 mg, duas vezes por semana), stanozolol (40 mg por dia) e metilandrostenediol (30 mg por dia) durante cinco semanas. O paciente também ingeria complemento alimentar enriquecido com proteínas. Relatou usar EAA periodicamente por 9 anos, várias vezes por ano, nunca, porém, nessas combinações e doses<sup>44</sup>.

## 4 DISCUSSÃO

A lesão hepática induzida por drogas (LHID) possui como base diagnóstica evidências clínicas, laboratoriais e histológicas que permitam estabelecer nexos causais entre a droga em questão e a lesão observada. No entanto, o ideal para estabelecer tal diagnóstico seria a reprodução da lesão por meio da reexposição do paciente à droga suspeita, conduta eticamente impraticável<sup>11</sup>.

Ainda no tocante ao diagnóstico, faz-se imperioso conceituar nexo causal, o qual se define como elo de ligação concreto, físico, natural e material que se estabelece entre a conduta do agente, no caso em questão, no uso de determinada substância e o resultado naturalístico, a lesão hepática, por meio do qual é possível dizer se aquela deu ou não causa a este. Em outros termos é uma mera constatação a cerca da existência de relação entre conduta e resultado. No caso específico da LHID torna-se imprescindível estabelecer o contato prévio com a substância química, a relação temporal entre a exposição e o dano hepático, assim como a exclusão de outras causas de hepatopatia<sup>11</sup>.

De acordo com a literatura, os testes bioquímicos hepáticos podem ser utilizados para diferenciar três padrões principais que refletem o padrão histológico predominante: lesão hepatocelular, lesão colestática e lesão mista<sup>32</sup>. Aplicando-se esses dados ao caso em questão, constata-se que o padrão de lesão hepática desenvolvido pelo paciente foi do tipo colestática. Os critérios para o diagnóstico de cada tipo de lesão estão expostos no anexo B.

Em virtude das dificuldades em se estabelecer o diagnóstico das LHID de forma inequívoca, faz-se necessária à aplicação de sistemas de escore, os quais consideram além de parâmetros clínico-laboratoriais, dados presentes na literatura médica acerca do tema, ou seja, adquirem embasamento em casos previamente publicados sobre a hepatotoxicidade causada pela droga em questão. Nesse sentido dois escores merecem destaque, quais sejam: *i*) Sistema CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*)<sup>33</sup> e *ii*) Sistema Maria e Victorino<sup>34</sup>. Observa-se que, apesar de sensibilidade e especificidades

equivalentes<sup>32</sup>, o sistema Maria e Victorino foi escolhido para a aplicação no presente relato de caso devido à vantagem de ser mais prático e conciso em relação ao sistema CIOMS<sup>32</sup>.

O sistema de escore de Maria e Victorino é constituído de cinco componentes: relação temporal entre o uso da droga e o início do quadro clínico; exclusão de outras possíveis causas; manifestações extra-hepáticas; reexposição intencional ou accidental à droga e relato anterior na literatura de casos de hepatotoxicidade associados à droga<sup>34</sup>. O sistema de escore de Maria e Victorino e a interpretação da pontuação do mesmo estão representados nos anexos C e D, respectivamente.

O caso relatado totalizou 10 (dez) pontos no sistema de escore de Maria e Victorino:

- Relação temporal entre o uso da droga e o início do quadro clínico: 06 (seis) pontos;
- Exclusão de outras possíveis causas: nenhum ponto;
- Manifestações extra-hepáticas: 02 (dois) pontos;
- Reexposição intencional ou accidental à droga: nenhum ponto;
- Relato anterior na literatura de casos de hepatotoxicidade associados à droga: 02 (dois) pontos.

Observa-se que não foi possível excluir completamente outras possíveis causas, pois não foram solicitadas sorologias para vírus Epstein-Barr e citomegalovírus.

De acordo com a interpretação do sistema de escore de Maria e Victorino, é possível que a lesão hepática deste relato de caso seja induzida por droga.

Ao correlacionar o caso em questão com dados disponíveis na literatura médica, conclui-se que a dose total de stanozolol utilizada pelo paciente (750 mg) é suficiente para causar lesão hepática. Esta afirmativa pode ser respaldada por um estudo sobre o uso terapêutico dos EAA no tratamento de doenças crônicas, foi relatada a ocorrência de icterícia devido à colestase hepática após 2 a 5 meses o tratamento com 17-alfa-derivados em doses terapêuticas, como por exemplo o

stanozolol (6 mg por dia), contudo, a dose mínima desta droga capaz de causar icterícia foi de 336 mg<sup>47</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

A análise deste caso permitiu concluir que, de acordo com o critério de Maria e Victorino, utilizado para a elaboração deste trabalho, a possível causa da colestase intra-hepática apresentada pelo paciente foi o uso do esteróide anabólico androgênico stanozolol, embora não se possam excluir as outras causas, como hepatite pelos vírus Citomegalovírus e Epstein-Barr, visto que essas sorologias não foram solicitadas durante a internação do paciente.

As alterações laboratoriais do paciente foram expressivas, evidenciando icterícia de padrão colestático com comprometimento das funções hepáticas, o que se verifica pelo aumento importante da bilirrubina total e frações, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase, além do prolongamento do Tempo e Atividade da Protrombina. Alterações essas compatíveis com as decorrentes de injúrias hepáticas causadas pelo uso deste tipo de substância. É importante destacar que a hepatite colestática figura como a principal apresentação da hepatotoxicidade em decorrência do uso de esteróides anabólicos.

A evidência da relação temporal entre o uso da droga, o início do quadro clínico, a normalização dos exames laboratoriais, a recuperação clínica do paciente após a terapêutica instituída e a suspensão do uso do esteróide, corroboram a hipótese diagnóstica de que o comprometimento hepático tenha sido pelo uso da referida droga.

Não houve envolvimento importante de outros órgãos e sistemas pelo anabolizante, visto que não foram visualizadas alterações significativas nos exames de ultrassonografia abdominal e ecocardiografia e o paciente não apresentou evidências de comprometimento extra-hepático significativo.

O tratamento clínico do caso baseou-se na suspensão da droga, hidratação venosa e medicamentos sintomáticos para o prurido e náusea. A alta hospitalar foi concedida após vinte e dois dias de internação, com o paciente mantendo prurido de

leve intensidade, icterícia (+++/4+), melhora parcial da colúria, acolia fecal e das lesões dermatológicas, ausência de dor abdominal, náuseas ou vômitos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IRIART, J.A.B.; ANDRADE, T. M. Musculação, uso de esteróides anabolizantes e percepção de risco entre jovens fisiculturistas de um bairro popular de Salvador, Bahia, Brasil. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 18, n.5, p.1379-1387, set/out,2002.
2. SILVA, P. R. P. et al. Esteróides anabolizantes no esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, vol. 8, n. 6, p. 235- 243, nov/dez, 2002.
3. CUNHA, T. S. et al. Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 40, n.2, p. 165-179, abril/junho, 2004.
4. GRADISNIK, S. M. et al. Anabolic androgenic steroids effects on the imune system: a review. **Central European Journal of Biology**, vol. 4, nº1, pag. 19-33, 2009.
5. YESALIS, C. E. Use of steroids for self-enhancement: an epidemilogic/societal perspective. **The AIDS Reader**, vol.11, n. 13, p. 157-160, 2001.
6. YAVARI, A. Abuse of anabolic androgenic steroids. **Journal of Stress Physiology & Biochemistry**, vol. 5, n. 3, p. 22-32, 2009.
7. TALIH, F. et al. Anabolic steroid abuse: psychiatric and physical costs. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, vol. 74, n.5, p. 341-352, May, 2007.
8. TAHTAMOUNI, H. L. et al. Prevalence and risk factors for anabolic-androgenic steroid abuse among Jordanian collegiate students and athletes. **European Journal of Public Health**, vol. 18, n. 6, pg. 661-665, July, 2008.
9. MINCIS, M. Interpretação da elevação sérica de enzimas hepáticas em pacientes assintomáticos. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, vol. 58, n. 4, p. 38-46, 2001.
10. DANI, R. **Gastroenterologia Essencial**. 3. ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2006.

11. MISZPUTEN, S. J. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina: Gastroenterologia**. 2. ed. São Paulo, Ed. Manole, 2006.
12. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil, tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
13. YOSHIDA, E. M. et al. At what price, glory? Severe cholestasis and acute renal failure in an athlete abusing stanazolol. **Canadian Medical Association Journal**, vol. 151, p. 791-793, 1994.
14. RANG, H. P.; DALE M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1997.
15. TAHTAMOUNI, H. L. et al. Prevalence and risk factors for anabolic-androgenic steroid abuse among Jordanian collegiate students and athletes. **European Journal of Public Health**, vol. 18, n. 6, p. 661-665, July, 2008.
16. FILHO, D. C. **Prevalência do uso de substâncias químicas com objetivo de modelagem corporal entre adolescentes de 14 a 18 anos, de ambos os sexos, do município de São Caetano do Sul, São Paulo, Brasil, 2003**. Tese de doutorado em saúde da criança e do adolescente. Campinas, UNICAMP, 2005.
17. GHAPHERY, N. A. Performance-enhancing drugs. **Orthop Clin N Am**, vol. 26, p.433-442, 1995.
18. BHASIN, S. et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, vol.82, p. 407-413, 1997.
19. SCHROOR, E. J. et al. The effect of prolonged administration of an anabolic steroid (oxandrolone) on growth in boys with constitutionally delayed growth and puberty. **European Journal Pediatrics**, vol. 154, p. 953-957, 1995.
20. DOBS, A. S. Is there a role for androgenic anabolic steroids in medical practice. **JAMA**, vol. 281, n. 1, p. 1326-1327, 1999.

21. ROSENFELD, R. G. Six-years results of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. **Journal Pediatrics**, vol. 121, p. 49-55, 1992.
22. FENICHEL, G. M. et al. A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy. **Neurology**, vol. 56, p.1075-1079, 2001.
23. HOBERMAN, J. M.; YESALIS, C.E. The history of synthetic testosterone. **Sci Am**, vol. 272, p.60-65, 1995.
24. GONZÁLEZ, B. et al. Anabolic steroid and gender-dependent modulation of cytosolic HSP70s in fast-and-slow-twitch skeletal muscle. **Journal Steroid Biochem Biology**, vol. 74, p. 63-71, 2000.
25. STIMAC, D. et al. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. **J Clin Gastroenterol**, vol. 35, p. 350-352, 2002.
26. BHASIN, S. et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. **New England Journal of Medicine**, vol. 335, p. 1-7, 1996.
27. CORRIGAN, B. Dehydroepiandrosterone and sports. **Med J Aust**, vol.171, p. 206-208, 1999.
28. American College of Sports Medicine. Disponível em < <http://www.acsm.org/> >. Acesso em: 02 de maio de 2010.
29. WU, F. C. W. Endocrine aspects of anabolic steroids. **Clin Chem**, vol. 43, p.1289-1292, 1997.
30. BEG, T. et al. Chromosomal Damage Induced by Androgenic Anabolic Steroids, Stanozolol and Trenbolone, in Human Lymphocytes. **Advances in Environmental Biology**, vol. 1, n.1, pag. 39-43, 2007.
31. LOPES, A. C. et al. **Tratado de Clínica Médica**. Ed Roca, São Paulo, 2006.
32. KAPLOWITZ, N. Causality assessment versus guilty-by-association in drug hepatotoxicity. **Hepatology**, vol. 33, n.1, p. 308-10, 2001.

33. BENICHO, C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. **Journal of Hepatology**, vol. 11, p. 272-276, 1990.
34. MARIA, V. A. J., VICTORINO, R. M. M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. **Journal of Hepatology**, vol.26, n.3, 1997.
35. EVELY, R. S. et al. Severe cholestasis associated with stanozolol. **BMJ**, vol. 294, p. 612-613, 1987.
36. PEY, A. et al. Effects of prolonged Stanozolol treatment on antioxidant enzyme activities, oxidative stress markers and heat shock protein HSP72 levels in rat liver. **J Steroid Biochem Mol Biol**, vol. 87, p. 269-277, 2003.
37. SGRO, C. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. **Hepatology**, vol. 36, p. 451-455, 2002.
38. ÁLVAREZ, R. A. et al. Under-reporting of adverse drug reactions. estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. **Eur J Clin Pharmacol**, vol. 54, p. 483-488, 1998.
39. JORGE, S. G. **Tumores benignos do fígado**. Disponível em: <[http://www.hepcentro.com.br/tumores\\_benignos.htm](http://www.hepcentro.com.br/tumores_benignos.htm)>. Acesso em: 16 de maio de 2010.
40. SOE, K.L. et al. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. **Liver**, vol. 12, p. 73-79, 1992.
41. NADELL, J.; KOSEK, J. Peliosis hepatis. Twelve cases associated with oral androgen therapy. **Arch Pathol Lab Med**, vol. 101, p. 405-410, 1987.
42. HAYWARD, S. R. et al. Recurrent spontaneous intrahepatic hemorrhage from peliosis hepatis. **Arch Surg**, vol. 126, p. 782-783, 1987.
43. MARTIN, N. M. et al. Anabolic steroid abuse causing recurrent hepatic adenomas and hemorrhage. **World Journal of Gastroenterology**, 2008.

44. DAVOR, S. et al. Androgenic/Anabolic Steroid-Induced Toxic Hepatitis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, vol. 35, n. 4, p. 350-352, out. 2002.
45. HARKIN, K. R. et al. Hepatotoxicity of stanozolol in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, vol. 217, n. 5, p. 681-684, set. 2000.
46. BOADA, L. D. et al. Evaluation of acute and chronic hepatotoxic effects exerted by anabolic-androgenic steroid stanozolol in adult male rats. **Journal of the Archives of Toxicology**, vol. 73, n. 8-9, p. 465-472, dez. 1999.
47. BASARIA, S. et al. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, vol. 86, n. 11, p. 5108-5117, nov. 2001.
48. Cartas al Director. Colestasis inducida por consumo de estanozolol. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**. Madrid, vol. 98, n.º 3, p. 219-227, 2006

## **ANEXOS**

## ANEXO A - Efeitos androgênicos e anabólicos da testosterona (Ghaphery, 1995)

Efeitos Androgênicos	Efeitos Anabólicos
Crescimento do pênis	Aumento da massa muscular esquelética
Espessamento das cordas vocais	Aumento da concentração de hemoglobina
Aumento da libido	Aumento do hematócrito
Aumento da secreção nas glândulas sebáceas	Aumento da retenção de nitrogênio
Aumento de cabelos do corpo e da face	Redução dos estoques de gordura corporal
Padrão masculino dos pêlos pubianos	Aumento da deposição de cálcio nos ossos

Fonte: SILVA, P.R.P. et al. Esteróides anabolizantes no esporte. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, vol. 8, nº 6, pag. 235- 243, nov/dez, 2002.

ANEXO B - Critérios para o diagnóstico dos principais padrões de LHID quanto aos testes bioquímicos hepáticos.

<b>Lesão Hepatocelular:</b>
ALT $\geq$ 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN); Razão (ALT encontrada/LSN da ALT) / (FA encontrada/LSN da FA) $\geq$ 5.
<b>Lesão Colestática:</b>
FA $\geq$ 2 vezes o LSN; Razão (ALT encontrada/LSN da ALT) / (FA encontrada/LSN da FA) $\leq$ 2.
<b>Lesão Mista:</b>
ALT $\geq$ 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN); FA $\geq$ 2 vezes o LSN; Razão (ALT encontrada/LSN da ALT) / (FA encontrada/LSN da FA) entre 2 e 5.

Fonte: KAPLOWITZ, N. Causality assesmente versus guilty-by-association in drug hepatotoxicity. **Hepatology**, vol. 33, n.1, p. 308-10, 2001.

ANEXO C - Sistema de Maria e Victorino para o diagnóstico das lesões hepáticas induzidas por drogas

Relação Temporal entre Uso da Droga e Início do Quadro Clínico	Pontos
A. Tempo entre uso da droga e início da primeira manifestação clínica ou laboratorial	
4 dias a 8 semanas (ou < 4 dias em casos de reexposição)	3
< 4 dias ou > 8 semanas	1
B. Tempo entre suspensão da droga e início das manifestações	
0 a 7 dias	3
8 a 15 dias	0
> 15 dias*	-3
C. Tempo entre a suspensão da droga e a normalização dos valores laboratoriais (< 2x LSN)	
< 6 meses (em padrão colestático ou misto) ou < 2 meses (em padrão hepatocelular)	3
> 6 meses (em padrão colestático ou misto) ou > 2 meses (em padrão hepatocelular)	0
<b>Exclusão de Outras Possíveis Causas</b>	<b>Pontos</b>
Hepatite viral (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV)	
Doença hepática alcoólica	
Obstrução das vias biliares	
Outras (gravidez, hipotensão aguda)	
exclusão completa	3
exclusão parcial	0
possível causa alternativa detectada	-1
provável causa alternativa detectada	-3
<b>Manifestações Extra-hepáticas</b>	<b>Pontos</b>
Exantema, febre, artralgia, eosinofilia (> 6 %), citopenia	
4 ou mais	3
2 ou 3	2
1	1
Nenhuma	0
<b>Reexposição Intencional ou Acidental à Droga</b>	<b>Pontos</b>
Teste positivo†	3
Teste negativo ou ausente	0
<b>Relato Anterior na Literatura de Casos de Hepatotoxicidade Associados à Droga</b>	<b>Pontos</b>
Sim	2
Não (droga comercializada por menos de 5 anos)	0
Não (droga comercializada por mais de 5 anos)	-3

\*Exceto para casos de persistência prolongada da droga no organismo após a suspensão (ex: amiodarona).

† Reexposição é considerada positiva quando há aumento da ALT ou da FA  $\geq 2$  vezes o LSN.

Fonte MARIA, V.A.J., VICTORINO,R.M.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology, vol.26, nº3, 1997.

## ANEXO D - Interpretação da pontuação do sistema de escore de Maria e Victorino

Escore	Diagnóstico
> 17 pontos	Definitivo
14 a 17 pontos	Provável
10 a 13 pontos	Possível
6 a 9 pontos	Improvável
< 6 pontos	Excluído

Fonte: MARIA, V.A.J., VICTORINO,R.M.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. Hepatology, vol.26, nº3, 1997.