

## Atualização de Tema em Cardiologia

# Avaliação Crítica dos Malefícios Cardiovasculares Resultantes do Uso Indiscriminado de Esteroides Androgênicos Anabolizantes



Acadêmicos Gilson Soares Feitosa<sup>1,2</sup>, Luiz Antônio Rodrigues de Freitas<sup>2</sup>, Jorge Pereira Silva<sup>2</sup>, Mittermayer Reis<sup>2</sup> (comissão de redação) e todos os membros da Academia de Medicina da Bahia\*

### INTRODUÇÃO

O uso de substâncias para melhorar o desempenho de atletas em competições, conhecido como “doping”, é um problema reconhecido há bastante tempo e tem sido motivo de ações por parte de comitês nacionais e internacionais de instituições esportivas para coibir o seu uso. Testes bioquímicos para a identificação do uso presente ou passado recente por atletas de alto desempenho são desenvolvidos e aperfeiçoados à medida que novas substâncias são ilícitamente introduzidas.

Na longa lista dessas substâncias estão a testosterona e seus derivados sintéticos. Esse hormônio esteroide anabolizante androgênico (EAA) foi primeiro isolado em 1935, sintetizado em 1939 e inicialmente utilizado para reposição e depois como complementação para o tratamento do “climatério” masculino a partir de 1940. Desde 1954 passou a ser utilizado por atletas de alta performance, sobretudo levantadores de peso (halterofilistas), com o intuito de melhorar o desempenho. Em 1968, nos Jogos Olímpicos de Montreal, o Comitê Olímpico Internacional decretou seu banimento e foram aplicados testes nos atletas para a detecção do uso. A WADA (World Anti-Doping Agency) inclui a proibição permanente, em todas as modalidades de competições esportivas, do uso de agentes anabolizantes.

Os EAA inicialmente tiveram seu uso restrito a atletas de elite e muitos halterofilistas amadores, mas nas últimas três décadas passou a ser utilizado de modo mais generalizado por milhões de pessoas sem o perfil de atletas de alta performance, em uso recreacional, visando aumentar a capacidade física e por fisiculturismo.

Há dados da literatura americana que estimam o uso de EAA por três a quatro milhões de americanos. Em torno de um milhão dos usuários tornam-se dependentes dessas substâncias. No Brasil há poucos estudos sobre a prevalência do uso de EAA por praticantes

de atividades físicas. Um estudo no Rio Grande do Sul mostrou prevalência de uso de EAA em 11,1%; de outros hormônios, em 5,2%; e de medicações de outra natureza, em 4,2%; dentre 288 indivíduos entrevistados em 13 academias de Porto Alegre (Silva, PRP et. al., 2007). Os EAA mais usados foram decanoato de nandrolona e estanozolol. Outro estudo visando obter informações sobre a epidemiologia global do uso de EAA por meio de meta-análise e análise de metarregressão mostrou que a prevalência global do uso de EAA é de 3%, com prevalência de 6,4% entre homens, significativamente maior que entre mulheres (Sagoe, D et. al., 2014). Esse estudo assinala que a prevalência no Brasil não difere do observado em outras partes do mundo, em torno de 3%.

Há fortes indícios, a partir de publicações de casos isolados e de séries de casos que o uso prolongado de EAA tem efeitos deletérios, sobretudo no aparelho cardiovascular (Achar, S. et. al. 2010). Importante assinalar que o uso disseminado desses hormônios ocorreu a partir dos anos 1980 e que os usuários de longa duração estão agora atingindo a meia-idade, tempo em que as doenças cardiovasculares começam a se manifestar, em geral, e que isso pode coincidir com as manifestações dos efeitos adversos do uso crônico dessas substâncias.

Chama a atenção a escassez de estudos clínicos bem conduzidos e conclusivos sobre os riscos cardiovasculares do uso de EAA. Há algumas evidências desses riscos tanto a partir de estudos experimentais quanto de publicações isoladas de dados em humanos. Há relatos que associam o uso de EAA com morte súbita por problemas cardíacos, incluindo doença isquêmica e arritmias (Bowman S, 1990; Ferenchick GS et. al., 1992).

Estudos experimentais, sobretudo, sugerem que os EAA promovem hipertrofia de fibras musculares dos ti-

pos 1 e 2, estimulam a proliferação de células satélites progenitoras de músculo estriado, aumentam a biogênese de mitocôndrias e aumentam a produção de 2-3 difosfoglicerato, facilitando a dissociação de oxigênio da hemoglobina (Gupta V et. al., 2008; Coviello AD et. al., 2008)

Uma alteração descrita em usuários crônicos de EAA é a ocorrência de dislipidemia. Gårveik N et. al. 2011, descrevem como efeitos adversos do uso de esteroides anabolizantes acne, ginecomastia, atrofia testicular e secreção de LH e FSH pela hipófise. Os efeitos cardiovasculares estão associados a distúrbios no perfil do colesterol, com aumento de LDL e diminuição de HDL, e mostram que após seis meses de suspensão das drogas há aumento dos níveis de HDL e redução dos níveis de LDL. Parece que a intensidade das alterações do perfil lipídico tem relação com o tipo e a via de administração dos EAA (Thompson PD et. al. 1989). Em revisão de dados da literatura de Achar, A et. al., 2010 mostram elevação >20% nos níveis de LDL e redução de 20% a 70% nos níveis de HDL, entre os usuários de EAA. A elevação dos níveis de LDL sérico parece relacionada com a indução da triglicerídeo-lipase hepática e do catabolismo de VLDL. A triglicerídeo-lipase hepática pode induzir o catabolismo do HDL e redução de seus níveis séricos. Essas alterações aumentam de 3 a 6 vezes o risco de doença arterial coronariana.

Os EAAs causam hipertrofia de cardiomiócitos ao mesmo tempo em que interferem no funcionamento arterial coronário. Tagarakis CV, et. al., 2000 mostram que ratos tratados com propionato de testosterona (PT) e submetidos a exercício físico não se beneficiam do aumento da rede capilar, redução da distância entre capilares e aumento da densidade de capilares em torno de cardiomiócitos observados nos controles submetidos a exercícios, mas sem exposição à testosterona. Por outro lado, foi observada uma discreta hipertrofia dos cardiomiócitos no grupo tratado com PT, em relação ao grupo sem tratamento. Os efeitos da PT na microvasculatura poderiam causar um desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio e a demanda, sobretudo durante a prática de exercícios.

Evidências experimentais mostram que EAA, causam redução da reserva contrátil do miocárdio à estimulação beta-adrenérgica (Norton GR, et. al. 2000). Além desses efeitos, os EAAs afetam o balanço redox celular e favorecem um estado de estresse oxidativo (Frankenfeld SP, et. al., 2014). Os EAAs induzem apoptose de cardiomiócitos *in vitro*, de modo dose dependente e por indução de moléculas pró-apotóticas (Zaugg M, et. al., 2001). Eles diminuem o limiar de arritmia, em função

de remodelação morfológica dos ventrículos, alterando a expressão gênica relacionada com moléculas envolvidas na formação de poros das subunidades alfa que contribuem para a fase de repolarização e de excitação-contracção via modulação de  $Ca^{2++}$  e outras correntes de  $K^+$  (Medei E, et. al., 2010).

Trabalho recente, publicado na prestigiosa revista de cardiologia de circulação internacional, *Circulation*, 2017, de estudo de coorte transversal (cross-sectionalcohort) envolvendo halterofilistas de academias de ginástica nos Estados Unidos da América, usuários ou não de EAA, como o objetivo de avaliar a toxicidade cardiovascular do uso ilícito de EAA, de autoria de Baggish, AI et. al., 2017, traz dados convincentes e preocupantes sobre os riscos cardiovasculares do uso ilícito de EAA. Dado seu pioneirismo e importância, esse estudo será em seguida descrito com alguns detalhes.

## O ESTUDO

O estudo envolve halterofilistas não profissionais de academias de ginástica nos Estados Unidos, divididos em usuários de EAA e não usuários de EAA.

Convém assinalar que estudos anteriores não mostraram diferenças significativas nos parâmetros avaliados entre halterofilistas que nunca usaram EAA e indivíduos que não praticavam halterofilismo e nunca usaram EAA.

Os usuários foram estratificados para algumas análises em usuários em uso atual, ou usuários em fase de suspensão do uso (EAAs são utilizados em ciclos, com períodos intermitentes de uso). Foram elegíveis para o estudo voluntários recrutados sem conhecimento prévio do motivo do estudo, praticantes de halterofilismo, capazes de ter levantado cerca de 125kg em pelo menos uma repetição no momento da seleção ou no passado. Foram excluídos os indivíduos com menos de 2 anos de uso de EAA e aqueles que negaram uso de EAA, mas tinham massa magra > 26Kg/m<sup>2</sup> e percentual de gordura corpórea <10% (informação não condizente com fenótipo).

## HIPÓTESES TESTADAS

- 1) Fração de ejeção do VE diminuída nos usuários de EAA.
- 2) Velocidade de relaxamento precoce do VE (função diastólica) diminuída em usuários de EAA.
- 3) Maior volume de placas ateroscleróticas em usuários de EAA.
- 4) Mais alterações e maior intensidade entre os usuários de EAA em uso atual do que nos usuários em fase de supressão do uso.

5) Relação entre as variáveis avaliadas e duração da exposição ao longo da vida (uso cumulativo).

### O DESENHO

- 1) Foram levantados dados demográficos.
- 2) Histórico da atividade física: modalidade, duração, intensidade e constância. Tempo de atividade ao longo da vida.
- 3) Uso de EAA: idade no início do uso, dose máxima semanal (testosterona equivalente). Anos cumulativos de uso, dose ingerida durante a vida, tempo do uso mais recente, tipo e dose no uso mais recente).
- 4) Avaliação cardiovascular:
  - a) Ecocardiografia bidimensional: estrutura do Ventrículo Esquerdo (VE), função do VE (fração de ejeção do VE) e velocidade de relaxamento precoce ( $E'$ ) como parâmetro de avaliação da função diastólica.
  - b) Arteriosclerose coronariana por angiotomografia coronariana computadorizada: volume total de placas ateromatosas em artérias coronarianas; número de placas em segmentos coronarianos, grau de estenose no segmento mais comprometido, escore de Agatston de cálcio.

### RESULTADOS

- 1) 86 homens (67%) eram usuários de EAA e 28 (23%) eram não usuários.
- 2) Usuários e não usuários de EAA tinham características semelhantes quanto à idade, raça, background étnico (hispânico ou não hispânico), altura, área de superfície corpórea, idade ao iniciar atividades físicas, tempo de prática regular de halterofilismo, tempo semanal em atividades aeróbicas, história familiar de doença arterial coronariana, tabagismo, dependência de álcool, dependência de cocaína.
- 3) Havia diferenças em IMC e massa corpórea magra; maiores e menores, respectivamente, em usuários de EAA.
- 4) Idade de 23 anos, em média, no início do uso de EAA.
- 5) Tempo cumulativo do uso de EAA de 7,4 anos.
- 6) Dose cumulativa de EAA: 366g.
- 7) Pressão sistólica: 118+11 vs 115+10, em usuários e não usuários, respectivamente.
- 8) Pressão diastólica 76+9 vs 72+9, em usuários e não usuários, respectivamente.

### FUNÇÃO VENTRICULAR

- 9) Função Ventricular:
  - a) Fração de ejeção do VE: 52%+11 vs 63%+8,

em usuários e não usuários, respectivamente.

b) Velocidade de relaxamento precoce do VE ( $E'$ ) = Função diastólica: 9,3 cm/seg+ 2,3 vs 11,1 cm/seg+ 3, em usuários e não usuários de EAA, respectivamente.

c) Usuários de EAA em fase de suspensão da droga têm fração de ejeção ventricular comparável a de indivíduos sem uso de EAA.

d) Não há diferenças na velocidade de relaxamento precoce do VE entre usuários e usuários em suspensão do uso de EAA, mas é menor, significativamente, que dos não usuários.

10) Em relação a outras medidas, os usuários de EAA mostraram:

- a) maior índice de massa do VE;
- b) maior espessura do VE;
- c) geometria mais concêntrica do VE.

11) Usuários em uso atual de EAA mostram mais alterações que usuários fora de uso de EAA:

- a) 41 (71%) dos 58 indivíduos em uso de EAA tiveram fração de ejeção do VE < 52%.
- b) 29 (50%) dos 58 indivíduos em uso de EAA estavam abaixo do limite normal de 8,5cm/seg da velocidade de relaxamento precoce do VE( $E'$ ).

12) Não foi encontrada associação entre duração do uso de EAA (para cada 10 anos adicionais de uso) e fração de ejeção de VE (-3,3% P=0,19) e  $E'$  (0,1cm/seg, P=0,9).

13) Entre usuários de EAA e não usuários de EAA observou-se associação entre massa de VE e redução de fração de ejeção de VE (para cada 10g de massa de VE, redução de 1,6% em fração de ejeção de VE). Essa associação não foi observada em não usuários de EAA.

14) A mesma constatação foi feita em relação ao  $E'$ : aumento da massa de VE se associa à redução de  $E'$  (-0,31cm/seg por 10g de massa de VE). Essa associação foi inversa em não usuários de EAA (+0,36cm/seg para cada 10g de massa de VE).

### ARTERIOSCLEROSE CORONARIANA

15) Volume de placa coronariana em mm<sup>3</sup>: 3 (0-174) entre usuários de EAA e 0 (0-69) entre não usuários de EAA.

16) Encontrou-se associação positiva entre uso atual e tempo de uso ao longo da vida de EAA e todas as aferições angiográficas coronarianas: volume de placa, grau de estenose, quantidade de segmentos coronários comprometidos, escore de cálcio de Agatston.

17) Em relação ao volume das placas, não houve diferenças entre usuários atuais e usuários fora de uso.

18) Três usuários de EAA tiveram infarto do miocárdio com idades de 38, 43 e 46 anos, após 17, 11 e 5 anos de uso cumulativo de EAA, respectivamente.

19) Um usuário de EAA apresentou insuficiência cardíaca congestiva após 20 anos de uso cumulativo de EAA, sendo submetido à desobstrução por *stent*.

20) Nenhum paciente dentre os 54 não usuários de EAA teve episódios de infarto do miocárdio.

### CONCLUSÃO

O estudo demonstra comprometimento da função ventricular do VE em usuários crônicos de EAA. A função sistólica está comprometida e parece haver certa reversão dessa alteração com a suspensão do uso de EAA. Por outro lado, o dano à função diastólica parece ser mais permanente, não revertendo após a suspensão do uso de EAA. Os usuários de EAA têm hipertrofia de VE e essa alteração está relacionada à deterioração da função ventricular. Além disso, usuários de EAA têm mais alterações arterioscleróticas das coronárias e a gravidade dessas alterações está associada ao uso cumulativo da droga ao longo da vida.

Os resultados desse estudo devem desestimular usuários e potenciais ao uso de EAA. Os EAA são incluídos no momento como drogas que concorrem para o aparecimento de infarto em indivíduos com menos de 40 anos de idade, à semelhança do que já está bem conhecido com o uso de cocaína.

Os clínicos dispõem de dados para melhor informar sobre os efeitos adversos cardiovasculares do uso de EAA. Além disso, a observação de disfunção do VE e a doença coronária precoce passam a ter o uso de EAA no diagnóstico diferencial de possível causa em indivíduos de meia-idade. Outro dado importante que emerge desse trabalho é que algumas alterações cardíacas associadas ao uso de EAA parecem reversíveis, enquanto outras são permanentes, como a disfunção diastólica do VE e a arteriosclerose coronariana. Esses achados abrem perspectivas para estudos clínicos mais rigorosamente desenhados, incluindo estudos de intervenção.

### POSICIONAMENTO DA ACADEMIA DE MEDICINA DA BAHIA

Diante dos dados apresentados, os membros titulares da Academia de Medicina da Bahia reconhecem a importância de que sejam alertadas as autoridades competentes nos diversos níveis do governo, os médicos e a sociedade em geral sobre o risco potencial do uso dessas substâncias para a saúde dos usuários. Não apenas dos riscos cardiovasculares, mas também sobre outros órgãos e sistemas.

### REFERÊNCIAS

1. Silva, PRP et. al. - Prevalência do Uso de Agentes Anabólicos em Praticantes de Musculação de Porto Alegre. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2007;51: 104-110.
2. Sagoe, D et. al. - The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. Annals of Epidemiology 2014;24:383-398.
3. Achar, S et. al. - Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. Am J Cardiol. 2010; 106(6): 893-901.
4. Bowman S. Anabolic steroids and infarction. BMJ. 1990;300:750.
5. Ferencik GS et. al. Myocardial infarction associated with anabolic steroid use in a previously healthy 37-year-old weight-lifter. Am Heart J. 1992;124:507-508.
6. Gupta V et. al. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. Mol Cell Endocrinol. 2008; 296:32-40.
7. Coviello AD et. al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):914-919.
8. Gårevik N et. al. Long term perturbation of endocrine parameters and cholesterol metabolism after discontinued abuse of anabolic androgenic steroids. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;127:295-300.
9. Thompson, PD et. al. - Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training. Circulation 1988;78:25-34.
10. Tagarakis CV et. al. - Testosterone-propionate impairs the response of the cardiac capillary bed to exercise. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:946-953.
11. Norton GR et. al. - Attenuated beta-adrenoceptor-mediated cardiac contractile responses following androgenic steroid administration to sedentary rats. Eur J Appl Physiol. 2000;81:310-316.
12. Frankenfeld SP et. al. -The anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate disrupts redox homeostasis in liver, heart and kidney of male wistar rats. Plos one 2014; 9(9):e102699.
13. Zaugg M et. al. - Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. J Cell Physiol. 2001;187:90-95.
14. Medei E et. al. - Chronic treatment with anabolic steroids induces ventricular repolarization disturbances: cellular, ionic and molecular mechanism. J Mol Cell Cardiol. 2010;49:165-175.

15. Baggish AI et. al. - Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation*. 2017;135:1991–2002.

1- Diretoria de Ensino e Pesquisa do HSI

2- Acadêmicos Titulares da Academia de Medicina da Bahia.

Endereço para correspondência:

gilson-feitosa@uol.com.br

AGNALDO DAVID DE SOUZA, ALEX GUEDES, ANDRÉ NEY MENEZES FREIRE, ANTÔNIO CARLOS MOREIRA LEMOS, ANTÔNIO CARLOS VIEIRA LOPES, ANTÔNIO DE SOUZA ANDRADE FILHO, ANTÔNIO NATALINO MANTA DANTAS, BERNARDO GALVÃO CASTRO FILHO, CÉSAR AUGUSTO DE ARAÚJO NETO, EDIRIOMAR PEIXOTO MATOS, EDVALDO FAHEL, ERNANE NELSON ANTUNES GUSMÃO, FÁBIO VILAS BOAS PINTO, GILDÁSIO DE CERQUEIRA DALTRO, GILSON SOARES FEITOSA, IRISMAR REIS DE OLIVEIRA, JADELSON PINHEIRO DE ANDRADE, JECÉ FREITAS BRANDÃO, JORGE LUIZ ANDRADE BASTOS, JORGE LUIZ PEREIRA E SILVA, JOSÉ ANTÔNIO DE ALMEIDA SOUZA, JOSÉ DE SOUZA COSTA, JOSÉ HUMBERTO OLIVEIRA CAMPOS, JOSÉ NEIVA EULÁLIO, JOSÉ TAVARES CARNEIRO NETO, JOSÉ VALBER LIMA MENESES, LEILA MARIA BATISTA ARAÚJO, LUIZ ANTÔNIO RODRIGUES FREITAS, LUIZ CARLOS CALMON TEIXEIRA, LUIZ ERLON DE ARAÚJO RODRIGUES, MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES, MARIA LUÍSA CARVALHO SOLIANI, MITERMAYER GALVÃO DOS REIS, NILZO AUGUSTO MENDES RIBEIRO, RAYMUNDO PARANÁ FERREIRA FILHO, REINALDO PESSOA MARTINELLI, REINE MARIE CHAVES FONSECA, RICARDO RIBEIRO DOS SANTOS, ROBERTO JOSÉ DA SILVA BADARÓ, RONALDO RIBEIRO JACOBINA, SEBASTIÃO ANTÔNIO LOUREIRO DE SOUZA E SILVA, UBIRAJARA DE OLIVEIRA BARROSO JÚNIOR, WILLIAM DE AZEVEDO DUNNINGHAM.

Acadêmicos Eméritos: ALMÉRIO DE SOUZA MACHADO, ARMÊNIO COSTA GUIMARÃES, ELIANE ELISA DE SOUZA E AZEVEDO, ELSIMAR METZKER COUTINHO, GERALDO LEITE, LUIZ CARLOS CALMON TEIXEIRA, NEWTON ALVES GUIMARÃES\*, PENILDON SILVA, ROBERTO FIGUEIRA SANTOS, RODOLFO SANTOS TEIXEIRA\*, SÔNIA GUMES ANDRADE, THOMAZ RODRIGUES PORTO DA CRUZ, ZILTON DE ARAÚJO ANDRADE.

\* In memoriam.