

Principais biomarcadores de lesão renal em usuários de anabolizantes: uma revisão integrativa de literatura

Main biomarkers of renal injury in anabolic users: an integrative literature review

Principales biomarcadores de lesión renal en usuarios de anabolizantes: una revisión bibliográfica integradora

Recebido: 24/06/2022 | Revisado: 05/07/2022 | Aceito: 08/07/2022 | Publicado: 18/07/2022

Julia Caroline Ribeiro Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5499-0845>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: juliacraraujo@outlook.com

Bruna Caproni Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5696-4701>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: bruna.caproni@aluno.unifenas.br

Marcela Ferreira Prado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8588-704X>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
Email: marcela.prado@aluno.unifenas.br

Anna Clara Fachetti Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-0778>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: anna.carvalho@aluno.unifenas.br

Sabrina Oliveira Nobre

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-6778>
Universidade José do Rosário Vellano, Brasil
E-mail: sabrina.nobre@aluno.unifenas.br

Resumo

Introdução: O hábito de realizar exercícios físicos contribui para um estilo de vida saudável. Muitos praticantes de musculação e outros esportes optam pela utilização de esteroides anabolizantes sintéticos para melhorar a força física e hipertrofia muscular. No entanto, estes prejudicam a saúde do usuário, estando relacionados a lesões renais, que podem ser detectadas a partir de dosagem de biomarcadores. **Objetivo:** identificar quais os principais biomarcadores que sinalizam lesão renal por abuso de anabolizantes exógenos. **Metodologia:** Buscou-se nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS pelos descritores “anabolizantes”, “biomarcadores”, “lesão renal aguda” e “rins”, buscando-se também em inglês “anabolic steroids”, “biomarkers”, “acute kidney injury” e “kidney”, juntamente com o termo booleano AND. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, em idioma inglês, português ou espanhol, cujo assunto fosse sobre alterações nos biomarcadores renais causadas por anabolizantes. Foram excluídos artigos duplicados, incompletos ou pagos, que não tratassem sobre biomarcadores renais ou que fugissem ao tema. **Resultados:** A amostra foi composta por 15 artigos, sendo a maioria relato de caso e revisão de literatura. Os esteroides anabolizantes mais descritos na literatura foram a testosterona e o estanozolol, chamados de AAS quando usados em conjunto. As lesões renais estiveram intimamente interligadas a disfunções hepáticas, sendo que os principais biomarcadores renais alterados foram a creatinina e a ureia. **Considerações Finais:** Apesar da creatinina e da ureia serem os biomarcadores mais utilizados para detectar injúrias renais, não apresentam alta sensibilidade. Por isso, novos biomarcadores estão sendo estudados a fim de melhorar o diagnóstico e o prognóstico de lesões renais.

Palavras-chave: Biomarcadores; Esteroides anabolizantes; Lesão renal aguda.

Abstract

Introduction: The habit of performing physical exercises contributes to a healthy lifestyle. Many bodybuilding practitioners and other sports opt for the use of synthetic anabolic steroids to improve physical strength and muscle hypertrophy. However, these steroids are harmful to the user's health and are related to kidney damage, which can be detected by measuring biomarkers. **Objective:** To identify the main biomarkers that signal renal damage due to exogenous anabolic steroid abuse. **Methodology:** SciELO, PubMed, and LILACS databases were searched for the keywords "anabolic steroids", "biomarkers", "acute kidney injury", and "kidneys", as well as the English versions "anabolic steroids", "biomarkers", "acute kidney injury", and "kidney", together with the Boolean term AND. We included articles published in the last 5 years, in English, Portuguese, and/or Spanish, about changes in renal biomarkers caused by anabolic steroids. Duplicate, incomplete or paid articles, studies that did not deal with renal

biomarkers or that escaped the topic were excluded. *Results:* The sample consisted of 15 articles, with the majority being case reports and literature reviews. The anabolic steroids most described in the literature were testosterone and stanozolol, called AAS when used together. Renal lesions were closely intertwined with hepatic dysfunction, and the main renal biomarkers altered were creatinine and urea. *Final Considerations:* Although creatinine and urea are the most commonly used biomarkers to detect kidney injury, they are not highly sensitive. Therefore, new biomarkers are being studied in order to improve the diagnosis and prognosis of renal injuries.

Keywords: Acute kidney injury; Anabolic steroids; Biomarkers.

Resumen

Introducción: El hábito de realizar ejercicios físicos contribuye a un estilo de vida saludable. Muchos practicantes de culturismo y otros deportes optan por el uso de esteroides anabólicos sintéticos para mejorar la fuerza física y la hipertrofia muscular. Sin embargo, estos esteroides son perjudiciales para la salud del usuario, al estar relacionados con lesiones renales, que pueden ser detectadas a través de la dosificación de biomarcadores. *Objetivo:* Identificar los principales biomarcadores que señalan la lesión renal por abuso de anabolizantes exógenos. *Metodología:* Se buscaron en las bases de datos SciELO, PubMed y LILACS las palabras clave "anabolic steroids", "biomarkers", "acute kidney injury" y "kidneys", así como las versiones en inglés "anabolic steroids", "biomarkers", "acute kidney injury" y "kidney", junto con el término booleano AND. Se incluyeron artículos publicados en los últimos 5 años, en inglés, portugués y/o español, cuyo tema fuera sobre los cambios en los biomarcadores renales causados por los esteroides anabólicos. Se excluyeron los artículos duplicados, incompletos o de pago, los estudios que no trataban sobre biomarcadores renales o que se escapaban del tema. *Resultados:* La muestra constaba de 15 artículos, la mayoría de los cuales eran informes de casos y revisiones bibliográficas. Los esteroides anabólicos más descritos en la literatura fueron la testosterona y el estanozolol, llamados AAS cuando se usan juntos. Las lesiones renales estaban estrechamente relacionadas con la disfunción hepática, y los principales biomarcadores renales alterados eran la creatinina y la urea. *Consideraciones finales:* Aunque la creatinina y la urea son los biomarcadores más utilizados para detectar lesiones renales, no presentan una alta sensibilidad. Por ello, se están estudiando nuevos biomarcadores para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de las lesiones renales.

Palabras clave: Biomarcadores; Esteroides anabólicos; Lesión renal aguda.

1. Introdução

Um corpo sarado e musculoso é almejado por grande parte da população mundial da atualidade. A musculação é uma atividade física muito realizada por aqueles que procuram um estilo de vida mais saudável, visto que além de reduzir a gordura corporal, reduz risco cardiovascular, a resistência periférica à insulina, o risco de alguns tipos de câncer, entre outros benefícios à saúde. No entanto, os benefícios da prática de atividade física são adversos ao uso de esteroides anabolizantes, substâncias que, muitas vezes, são utilizadas com o intuito de melhorar o desempenho durante treinos de força e hipertrofia muscular (Watts et al., 2021; Gris, et al., 2021; Charal et al., 2021)

Os esteroides anabolizantes sintéticos (EAA) são substâncias análogas à testosterona, hormônio masculino responsável pelas características sexuais dos homens, agindo na síntese proteica e no catabolismo de gorduras. Devido suas características anabólicas e androgênicas, os EAA têm sido muito utilizado por frequentadores de academias e fisiculturistas que almejam a hipertrofia muscular. Apesar de ser uma opção de baixo custo e acessível, na maioria das vezes o acesso aos anabolizantes é ilegal, e o seu uso abusivo traz grandes malefícios para a saúde. (Patanè et al., 2020; Albuquerque, 2020; Charal et al., 2021)

Dentre as consequências do uso excessivo de anabolizantes, pode-se citar principalmente os danos renais, podendo também causar danos hepáticos, agressividade, ginecomastia em homens, hirsutismo em mulheres, hipertrofia cardíaca, além de vários outros. As disfunções renais por EEA normalmente estão associadas a evolução assintomática, podendo chegar ao estágio de doença renal crônica. Para identificar uma injúria renal precocemente, são solicitados testes laboratoriais de biomarcadores inflamatórios, além de testes de filtração glomerular, que auxiliam na conduta terapêutica e na prevenção de desfechos desfavoráveis. (Albuquerque, 2020; Frati et al. 2015; Fernandes, 2017)

Visto que no cenário atual o uso de anabolizantes têm crescido exponencialmente, é fundamental compreender quais as possíveis consequências de seu uso abusivo e descoordenado. Assim, o estudo propôs identificar e discutir quais os principais biomarcadores que demarquem uma lesão renal por abuso de anabolizantes exógenos com base na literatura

mundial.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa, com o intuito de responder à pergunta científica levantada através da estratégia PICO: quais são os principais biomarcadores de lesão renal presentes em usuários de anabolizantes?

O intuito da estratégia PICO é auxiliar o pesquisador em sua pesquisa, de modo a nortear a especificidade da pergunta a ser respondida por seu estudo. Os acrônios determinam, em ordem, população, interesse, controle e desfecho (Quadro 1).

Quadro 1: estratégia PICO utilizada na revisão

P: população	usuários de anabolizantes
I: interesse	principais biomarcadores de lesão renal
C: controle	não se aplica
O: desfecho (outcome)	evidência de alteração renal com o uso de anabolizantes

Fonte: Autores (2022).

As bases de dados eletrônicas escolhidas para a busca de artigos foram a Scientific Eletronic Library Online (SciELO), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e o PubMed. Os descritores foram obtidos no DeCs (Descritores para Ciências da Saúde) e foram buscados usando combinações com o termo booleano “AND”, sendo eles “anabolizantes”, “biomarcadores”, “lesão renal aguda” e “rins”, buscando-se também a versão em inglês “anabolic steroids”, “biomarkers”, “acute kidney injury” e “kidney”. (Quadro 2)

Quadro 2: Busca pelos descritores nas bases de dados.

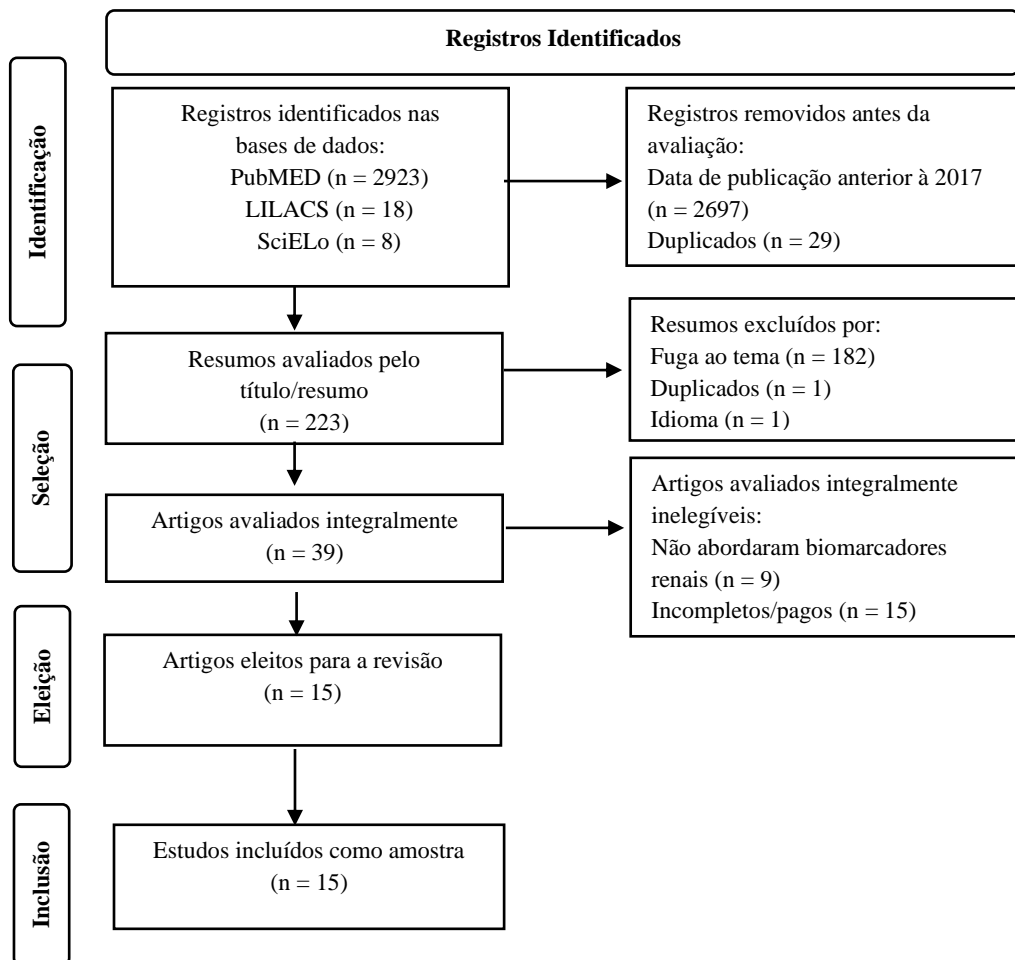
	SciELO	LILACS	PubMed
(anabolizante) AND (lesão renal aguda)	1	3	0
(anabolizantes) AND (rins)	2	3	0
(anabolizantes) AND (biomarcadores) AND (lesão renal aguda)	0	0	0
(anabolic steroids) AND (biomarkers) AND (acute kidney injury)	0	0	4
(anabolic steroids) AND (acute kidney injury)	1	3	94
(anabolic steroids) AND (kidney)	4	9	2825

Fonte: Autores (2022).

Como critérios de inclusão, foram estabelecidos: artigos publicados nos últimos 5 anos, em idioma inglês, espanhol e/ou português, que abordassem as alterações nos biomarcadores renais causadas pelo uso de anabolizantes. Foram excluídos da seleção artigos duplicados, incompletos ou pagos, estudos que não tratassem sobre biomarcadores renais e que fugissem ao tema. (Figura 1) Para seleção dos estudos, utilizou-se a plataforma online Rayyan, de modo a identificar os artigos duplicados,

além de categorizá-los conforme a razão da exclusão.

Figura 1. Fluxograma de PRISMA.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

Foram obtidos como amostra 15 artigos, após eleição com base nos critérios de inclusão e de exclusão. Os artigos selecionados foram agrupados de acordo com os autores, ano de publicação, periódico, país, desenho experimental, número de amostra e principais resultados. A maior parte dos estudos foi composta por relatos de casos e revisão de literatura, possibilitando o levantamento de informações ainda mais abrangentes, visto que as revisões eram compostas por vários estudos. Os estudos foram realizados principalmente nos Estados Unidos, sendo a maioria do ano de 2020.

Dentre os principais achados, os esteroides androgênicos exógenos mais relatados nos estudos foram testosterona (40%) e estanozolol (26,67%), conhecidos como AAS. Outros anabolizantes também foram descritos, tais como decanoato de nandrolona (20%), drostanolona (6,67%), oximetolona (6,67%), metasterona (6,67%) e tamoxifeno (6,67%). As principais lesões renais listadas foram decorrentes de injúrias hepáticas que cursaram com hiperbilirrubinemia. Os biomarcadores renais mais comumente alterados em injúrias renais causadas pelo abuso de anabolizantes foram creatinina (86,67%), ureia (46,67%), proteinúria (40%) e albuminúria (13,33%). Também foram descritos os seguintes biomarcadores: beta2-microglobulina (13,33%), cistatina C (13,33%), ácido úrico (6,67%), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) (6,67%), leucina aminopeptidase urinária (LAP) (6,67%), miR-21 e miR-205 (6,67%), e n-acetil beta-glucosaminidase sérica (NAG) (6,67%).

Quadro 3. artigos selecionados como amostra e seus principais resultados.

	Título	Autores/Ano de publicação	Periódico/País	Desenho experimental/ amostra	Resultados
A1	Bile acid nephropathy induced by anabolic steroids: A case report and review of the literature.	Al Awadhi H. et al, 2021	Clinical Nephrology Case Studies, EUA	Relato de caso e revisão de literatura	O paciente em questão relatou uso dos seguintes anabolizantes durante 1 mês: drostanolona, testosterona e stanozol. Chegou ao serviço de saúde com lesão hepática colestatística, Ureia (54,9mg), creatinina (6,7mg/dL) e proteína total (5,2g/dL). O diagnóstico foi de nefropatia por ácidos biliares secundária à lesão hepática induzida por esteroides anabolizantes com hiperbilirrubinemia grave. Nesse caso, foi necessitada diálise temporária, podendo ocorrer recuperação renal completa ou parcial. Pode-se optar pelo tratamento com plasmaférese.
A2	Effects of bodybuilding supplements on the kidney: A population-based incidence study of biopsy pathology and clinical characteristics among middle eastern men.	Ali A.A. et al (2020)	BMC Nephrology,	Estudo observacional, (n = 15)	Dentre as 15 biópsias renais realizadas em fisioculturistas, 7 apresentaram necrose tubular aguda, 1 nefrite tubulointerstitial, 2 glomerulosclerose segmental focal, 1 pielonefrite membranosa 2 glomerulonefrite membranosa e 2 nefrocalcinoses. A grande maioria apresentava proteinúria e elevação nos níveis de creatinina.
A3	The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review	Davani-Davari D.; Karimzadeh I.; Khalili H. (2019)	BMC Nephrology	Revisão de literatura (n= 21 artigos)	Os anabolizantes esteroides androgênicos causaram principalmente aumento da pressão arterial, reabsorção do volume do túbulo proximal, diminuição dos níveis séricos de angiotensina 2, aumento da síntese de TNF-alfa, albuminúria, reabsorção renal de sódio, aumento nos níveis de ureia e creatinina séricas, hematúria, proteinúria, hipercalcemia, nitrogênio urinário no sangue e hiperuricemia. Quando ao uso de GH, hormônio do crescimento, para fins atléticos, não há evidências conclusivas de injúria renal.
A4	Hepatite tóxica complicada com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia decorrente do uso excessivo de esteroides anabolizantes	Amanda Machado Kahage et al (2017)	Ver. Soc. Bras. Clin. Med., Brasil	Relato de caso e revisão de literatura	Paciente chegou ao pronto atendimento com suspeita de colecistite aguda, com quadro de icterícia, acolia fecal, colúria e perda ponderal de 6kgs há 2 meses. Desenvolveu febre, prurido intenso, náuseas e astenia. Admitiu uso de estanozolol intramuscular por 3 meses. Seus exames laboratoriais evidenciaram altos níveis de ureia, creatinina e hiperbilirrubinemia. Foi diagnosticado com insuficiência renal aguda por lesão tubular devido à hiperbilirrubinemia. O tratamento foi feito com ácido ursodesoxicólico
A5	When Bodybuilding Goes Wrong-Bilateral Renal Artery Thrombosis in a Long-Term Misuser of Anabolic Steroids Treated with AngioJet Rheolytic Thrombectomy	Leminki A. et al (2022).	Int J Environ Res Saúde Pública	Relato de caso	Fisioculturista chega ao serviço de atendimento com dor intensa em flanco direito. Revelou uso de testosterona e estanozolol (AAS). Seus exames laboratoriais evidenciaram contagem de leucócitos $12,23.10^9/L$, trombocitose ($478.10^9/L$), proteína C reativa (19,3mg/L), D-dímero (988,1ng/mL), creatinina (1,82mg/dL), proteinúria (1200mg/L) e eritrócitos por campo de até 10 em sedimento urinário. Após angio-TC, diagnosticou-se trombose bilateral de artérias renais. A creatinina sérica chegou a 4,98 durante a internação, com débito urinário de 14 mL/min/1,73m ²
A6	Kidney damage due to the use of anabolic androgenic steroids and practice of	Merino Garcia E. et al (2018)	Nefrologia, Espanha	Relato de caso	É comum que os esteroides anabolizantes causem hipernatremia, aumento na excreção de potássio e hidrogênio na urina e uma conseqüente alcalose hipocalêmica. O presente paciente relatou uso de

	bodybuilding.				testosterona e estanozolol intramusculares, hormônio do crescimento e creatina oral, com dieta rica em proteínas. Apresentava anemia, trombocitopenia, insuficiência renal supracitada com ureia a 246mg/dL, creatinina a 23,5mg/dL, proteinúria de 1,7g/24h e oligoalbuminúria de 491mg/L.
A7	Bile cast nephropathy associated with severe liver dysfunction caused by anabolic steroids.	Milla Castellanos M. et al (2018)	Nefrologia, Espanha	Relato de caso	O paciente em uso de esteroides anabolizantes se apresentou ao posto de saúde com icterícia, hipocolia, colúria, prurido e astenia. Relatou uso de suplementos vitamínicos Animal-Pak® e EA Havoc. Apresentou hiperbilirrubinemia (30mg/dL), sendo admitido novamente na semana posterior com creatinina de 4,5mg/dL e bilirrubina de 38mg/dL. Iniciou-se tratamento com ácido ursodesoxicólico, resina de colestiramina e corticosteroides, iniciando hemodiálise por persistência de insuficiência renal aguda. É comum que pacientes com hepatotoxicidade por esteroides androgênicos desenvolvam lesão renal aguda, podendo recuperar a função renal completamente após resolução dos danos.
A8	Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware!	Parente Filho SLA et al (2020)	Nefrologia (Engl Ed.), Brasil	Revisão de literatura	Os achados laboratoriais mais significativos entre usuários de anabolizantes foi hipercalcemia, níveis elevados de 15-hidroxivitamina D, níveis séricos suprimidos de paratormônio, hematúria, proteinúria. Os EAA mais utilizados são testosterona e nandrolona. A testosterona causou o aumento de leucina aminopeptidase urinária (LAP), gama glutamil transpeptidase (gama-GT), fosfatase alcalina, glicose urinária, cistatina C e beta2-microglobulina. Estudos recentes demonstraram aumento na proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) em usuários de AAS.
A9	Hepatotoxicidad por esteroides anabólicos androgênicos, reporte de 2 casos en Uruguay	Pontet Peralta, Yessica et al (2018)	Anfamed, Uruguai	Relatos de casos	O primeiro paciente se apresentou com dor abdominal nos últimos 10 dias, com prurido, urina escura e icterícia. Hiperbilirrubinemia de até 41mg/dL e com creatinina de até 4,7. Foi encaminhado para a hemodiálise. O segundo paciente era celíaco, seguindo dieta livre de glúten, apresentava icterícia com bilirrubina de até 49mg/dL. Sua creatinina não apresentou níveis alarmantes recomendados para hemodiálise. Ambos eram usuários de estanozolol e tamoxifeno.
A10	Myositis, rhabdomyolysis and severe hypercalcaemia in a body builder	Ravidran R. et al (2020)	Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports	Relato de caso	O paciente relatou que estava em uso de GH, esteroides anabolizantes e testosterona há mais de 20 anos. Os achados laboratoriais incluíam hipercalcemia (3,66mmol/L), ureia (21,9mmol/L), creatinina (319mmol/L), análise de urina com proteinúria, glicosúria e hematúria. Creatina quinase a 7952U/L, presença de anticorpo Jo-1 e Ro-52 e vitamina D3 baixa (29pmol/L). Biópsia renal detectou CD3 e CD45 positivos, glomeruloesclerose segmentar focal e alterações tubulares hipercalcêmicas.
A11	miRNAs as Novel Biomarkers of Chronic Kidney Injury in Anabolic-Androgenic Steroid Users: An Experimental Study.	Sessa F. et al (2020)	Frontiers in Pharmacology, Itália	Estudo quantitativo (n=21 homens)	Os miRNAs, nucleotídeos não codificantes que controlam a expressão de genes inibindo a tradução de RNAm-alvo. O uso de AAS causou desordem em nível renal de miRNA. Os miRNAs são altamente estáveis, podendo ser utilizados como biomarcadores circulantes em tecidos específicos. miR-21 e miR-205 estiveram aumentados em doenças renais crônicas e em usuários de AAS.

A12	Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors.	Stolz A. et al (2019)	Alimentary, Pharmacology & therapeutics, EUA	Estudo prospectivo multicêntrico (n=44 indivíduos)	Além de lesão hepática, 9 pacientes chegaram a desenvolver insuficiência renal com creatinina acima de 1,5mg/dL, estando relacionada à hiperbilirrubinemia de cerca de 48mg/dL. Todos os pacientes se recuperaram da insuficiência renal depois da terapia para a lesão hepática. A metasterona, um tipo de anabolizante, foi associada diretamente à lesão renal.
A13	Nutritional and Non-Nutritional Strategies in Bodybuilding: Impact on Kidney Function.	Tidmas V. et al (2022)	International Journal of Environment Research and Public Health, EUA	Revisão de literatura (n=13 artigos)	Encontrou-se várias desordens renais em fisioculturistas, tais como lesão renal aguda, necrose tubular aguda, esclerose glomerular segmentar focal, nefrocalcinose, nefrosclerose, nefrite intersticial crônica, entre outras glomerulonefrites. Os anabolizantes mais relatados foram testosterona, nandrolona, AAS e GH. A cistatina C é um padrão mais confiável para avaliar função renal em casos de esteroides, pois não é alterada conforme a massa muscular nem com a dieta, ao contrário da creatinina. Outros biomarcadores foram usados para detectar danos renais precoces, tais como NGAL plasmático e KIM-1 urinário.
A14	Oxymetholone-Induced Acute Renal Failure: A Case Report	Foumani, A.T & Elyasi, F. (2018)	Caspian Journal of Internal Medicine, Irã	Relato de caso	O paciente apresentou-se ao serviço de saúde com volume urinário baixo, alteração na cor da urina e dor abdominal em ventre inferior. Admitiu uso de oximetolona, um esteroide anabolizante. O diagnóstico de IRA foi baseado em níveis altos de ureia (238mg/dL) e de creatinina (11mg/dL).
A15	The impact of nandrolone decanoate abuse on experimental animal model: Hormonal and biochemical assessment.	Salem, N.A & Alnahdi, H.S. (2020)	Steroids, Egito	Estudo experimental (n=60 ratos)	Analisou-se alterações bioquímicas do decanoato de nandrolona (DN) em sobredosagem, a curto e a longo prazo, em ratos. Ratos que receberam doses altas de DN por um longo período de tempo apresentaram altos níveis de creatinina sérica. A ureia, o ácido úrico e a NAG sérica apresentaram elevações tanto em ratos com sobredosagem de DN a longo e a curto prazo.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

Os biomarcadores são ferramentas laboratoriais utilizadas no diagnóstico precoce, na estratificação de risco e no prognóstico de lesões e injúrias em órgãos específicos. No caso dos rins, os principais biomarcadores que avaliam a função renal e a filtração glomerular são a ureia e a creatinina. (Dusse et al., 2017)

A creatinina, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2011), é o principal biomarcador utilizado na avaliação da função renal. Além disso, um acréscimo de 0,3mg/dL no valor absoluto de creatinina sérica é um critério de diagnóstico para Insuficiência Renal Aguda (IRA). No entanto, a sensibilidade da creatinina sérica é baixa, visto que apresenta acréscimo geralmente apenas com uma perda de 50% da função renal. Alguns fatores interferem nos valores de creatinina, tais como a idade, o sexo, a alimentação, o estado de saúde e a prática de exercícios físicos. (Dusse et al., 2017; Tidmas et al., 2022; Oh, 2020)

A ureia não é um biomarcador sensível para avaliar filtração renal, visto que entre 40-70% retorna para o plasma sanguíneo através de difusão passiva tubular, dependente do fluxo de urina. Quando seus níveis estão aumentados na corrente sanguínea, tem-se a chamada azotemia ou uremia. Outros fatores podem interferir nos valores de ureia, como dieta, função hepática, trauma, infecção, insuficiência cardíaca congestiva e determinados medicamentos, como corticoides, diuréticos e antibióticos tetraciclina. Apesar dessas condições, a ureia tende a se elevar mais precocemente do que a creatinina em lesões renais agudas. (Dusse et al., 2017; Pundir, et al., 2019)

Em casos de uso indiscriminado de esteroides anabolizantes que desencadearam lesões renais agudas, foi comum o aumento nos níveis de ureia e de creatina, além de alterações em outros biomarcadores. As lesões renais estiveram, por muitas vezes, associadas a lesões hepáticas, visto que os anabolizantes são hepatotóxicos. Como exemplo, tem-se a nefropatia por ácidos biliares, decorrente de hiperbilirrubinemia grave por lesão hepática. A bilirrubina em excesso pode se acumular nos túbulos renais distais e proximais, podendo causar necrose tubular aguda. Essa injúria renal geralmente é reversível quando os níveis de bilirrubina são estabilizados. (Filho et al., 2020; Awadhi et al., 2021).

O fígado é normalmente o órgão mais acometido pelo uso indiscriminado de esteroides anabolizantes pois é o principal local para a depuração destas substâncias. Podem causar lesão hepática por elevação de enzimas séricas, síndrome colestática aguda, lesão vascular hepática crônica ou tumores hepáticos. A colestase intra-hepática é relacionada aos efeitos tóxicos da diminuição do metabolismo de primeira passagem dos anabolizantes. A apresentação colestática apresenta-se com clínica de náuseas, fadiga, prurido, colúria e icterícia. A icterícia é decorrente do acúmulo de bilirrubina, a qual está relacionada às injúrias renais agudas por desacoplamento de fosforilação de mitocôndrias, redução da atividade ATPase, oxidação da membrana tubular e inibição de bombas de sódio, hidrogênio, cloro e potássio. (Niedfeldt, 2018; Pontet, et al., 2018; Stolz et al., 2019; Castellanos et al., 2018)

O estanozolol foi o principal anabolizante envolvido em lesões hepáticas e renais. Tem sido relacionado ao aumento de risco cardiovascular e tromboembólico, ginecomastia, hirsutismo, alterações menstruais, retenção de líquido, alteração no perfil lipídico, entre outras consequências. Quando utilizado junto com a testosterona, é chamado de EAA, o qual é muito associado a tumores hepáticos, hipercalcemia e nefrocalcinose. (Kahwage et al., 2017; Leminski et al., 2022; Filho et al., 2020)

Outros biomarcadores foram listados na identificação de IRA relacionada a esteroides, como proteinúria, albuminúria e cistatina C. A presença de proteína na urina pode ser causada por condições que aumentam a quantidade de proteína no filtrado glomerular ou uma reabsorção tubular reduzida. A albumina é a principal proteína urinária e por isso tem sido utilizada para classificar doenças renais, em substituição à proteinúria. A albuminúria está relacionada ao aumento da permeabilidade capilar, decorrente de inflamação e disfunção endotelial. Já a cistatina C tem sido apontada como um marcador alternativo para avaliar a filtração glomerular, tendo potencial para substituir a creatinina sérica, visto que a substância é filtrada no glomérulo e degradada totalmente nas células tubulares, sem sofrer reabsorção. Além disso, não é afetada pela dieta, nutrição, inflamação ou doenças malignas, apresentando alta sensibilidade por ter uma meia-vida curta e um volume de distribuição menor. (Dusse et al., 2017; Albert et al., 2021; Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2011; Oh, 2020)

A inflamação renal também esteve relacionada ao aumento da proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), produzida por células renais intrínsecas, atuando na atração de células mononucleares e inflamatórias. Em lesões renais a nível tubular, o biomarcador n-acetil-B-D-glucosaminidase (NAG) pode se encontrar aumentado, visto que, pelo seu grande peso, não é filtrado, ou seja, não deveria ser encontrado na urina. A leucina aminopeptidase (LAP) também é um biomarcador de lesão tubular, sendo uma enzima da borda em escova na região proximal dos néfrons. (Filho et al., 2020; Fernandes, 2017; Salem, Alnahdi, 2020; Bunel et al., 2017)

Em casos de cronicidade das lesões renais, oriundas de um longo período de exposição aos anabolizantes, os miRNAs tem sido estudados como alternativa para diagnosticar doenças renais crônicas, podendo ser utilizados para detectar lesões sítio-seletivas. O miR-21 está relacionado ao processo de fibrose, pois seu sítio de atuação é nas células epiteliais e miofibroblastos. O uso prolongado de AAS esteve interligado à superexpressão de miRNA hsa, miR-21-5p e miR-205, podendo indicar lesões no ducto coletor e nos túbulos proximais. (Sessa et al., 2020; Chorley et al., 2021)

5. Considerações Finais

Os principais biomarcadores alterados em injúrias renais causadas pelo uso indiscriminado de anabolizantes foram a

creatinina e a ureia, os quais são os mais utilizados para identificar IRAs de outras etiologias, mesmo que apresentem baixa sensibilidade. Para um marcador renal ser considerado ideal, este não deve ser invasivo, deve apresentar alta especificidade, além de ser mensurável nos estágios iniciais da lesão, indicando a extensão do dano. Nesse sentido, surgem novos estudos de biomarcadores, visando aumentar a acurácia e precipitar o diagnóstico, de modo a beneficiar o tratamento e melhorar o prognóstico. Sugere-se, para trabalhos futuros, a randomização de pacientes usuários de anabolizantes de modo crônico, com o acompanhamento da função renal e de seus biomarcadores, a fim de encontrar aqueles biomarcadores mais próximos do ideal.

Referências

- Albert, C., et al. (2021). Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Ann Lab Med.*, 41(1), 1-15.
- Albuquerque, M. (2020). Química dos anabolizantes: um olhar educativo para essas substâncias. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química – Licenciatura da Universidade Federal de Pernambuco, UFPB – Paraíba.
- Ali, A. A., et al. (2020). Effects of bodybuilding supplements on the kidney: A population-based incidence study of biopsy pathology and clinical characteristics among middle eastern men. *BMC Nephrology*, 21(164).
- Awadhi, H. A., et al. (2021). Bile acid nephropathy induced by anabolic steroids: A case report and review of the literature. *Clin Nephrol Case Studi.*, 9(9), 123-129.
- Bunel, V., et al. (2017). Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers. *Clinical Kidney Journal*, 10(5), 639-647.
- Castellanos, M. M., et al. (2018). Bile cast nephropathy associated with severe liver dysfunction caused by anabolic steroids. *Nefrologia (Engl Ed)*, 38(2), 221-223.
- Charal, C. M. S., et al. (2021). Uso de esteroides anabolizantes por frequentadores de academias: motivos e perspectivas. *Research, Society and Development*, 10(6), e22010615735.
- Chorley, B. N., et al. (2021). Urinary miRNA Biomarkers of Drug-Induced Kidney Injury and Their Site Specificity Within the Nephron. *Toxicological Sciences*, 180(1), 1-16.
- Davani-Davani, D., Karimzadeh, I., & Khalili, H. (2019). The potential effects of anabolic-androgenic steroids and growth hormone as commonly used sport supplements on the kidney: a systematic review. *BMC Nephrol.*, 20(1), 198.
- Dusse, L. M. S., et al. (2017). Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? *RBAC*, 49(1), 41-51.
- Fernandes, P. H. P. D. (2017). Biomarcadores de lesão renal em praticantes de musculação em uso de anabolizantes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC.
- Filho, S. L. A., et al. (2020). Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrologia (Engl Ed)*, 40(1), 26-31, 2020.
- Foumani, A. T., & Elyasi, F. (2018). Oxymetholone – induce acute renal failure: a case report. *Caspian J Intern Med.*, 9(4), 410-412.
- Frati, P., et al. (2015). Anabolic Androgenic Steroid (AAS) related deaths: autoptical, histopathological and toxicological findings. *Current neuropharmacology*, 13(1), 146–159.
- Garcia, E. M., et al. (2018). Kidney damage due to the use of anabolic androgenic steroids and practice of bodybuilding. *Nefrologia (Engl Ed)*, 38(1), 101-103.
- Gris, T. C., Silva, V. D., & Cardoso, A. M. (2021). Avaliação do perfil bioquímico renal e hepático em praticantes de musculação que fazem uso de suplementação alimentar. *Revista da Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS – Campus Chapecó*, 4(4).
- Kahwage, A. M., et al. (2017). Hepatite tóxica complicada com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia decorrente do uso excessivo de esteroides anabolizantes. *Ver Soc Bras. Clin. Med.*, 15 (3), 183-187.
- Leminski, A., et al. (2022). When Bodybuilding Goes Wrong—Bilateral Renal Artery Thrombosis in a Long-Term Misuser of Anabolic Steroids Treated with AngioJet Rheolytic Thrombectomy. *Int J Environ Res Public Health*, 19(4), 2122.
- Niedfeldt, M. W. M. D. (2018). Anabolic steroid effect on the liver. *Current Sports Medicine Reports*, 17(3), 97-102.
- Oh, D. J. (2020). A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal Failure*, 42(1), 154-165.
- Patanè, F. G., et al. (2020). Nandrolone Decanoate: Use, Abuse and Side Effects. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(11), 606.
- Pontet, Y., Calleri, A., & Hernández, N. (2018). Hepatotoxicidad por esteroides anabólicos androgénicos, reporte de 2 casos en Uruguay. *Anfamed*, 5(2), 116-122.
- Pundir, C. S., Jakhar, S., & Narwal, V. (2019). Determination of urea with special emphasis on biosensors: a review. *Biosens Bioelectron.*, 123, 36-50.
- Ravidran, R., et al. (2020). Myositis, rhabdomyolysis and severe hypercalcaemia in a body builder. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.*, 2020(20), 20-32.

Salem, N. A., & Alnahdi, H. S. (2020). The impact of nandrolone decanoate abuse on experimental animal model: Hormonal and biochemical assessment. *Steroids*, 153, 108526.

Sessa, F., et al. (2020). miRNAs as Novel Biomarkers of Chronic Kidney Injury in Anabolic-Androgenic Steroid Users: An Experimental Study. *Front. Pharmacol.*, 11, 563756.

Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Biomarcadores na Nefrologia*. (2011). Roche, E-book, Brasil.

Stolz, A., et al. (2019). Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors. *Aliment Pharmacol Ther.*, 49(9), 1195-1204.

Tidmas, V., et al. (2022). Nutritional and Non-Nutritional Strategies in Bodybuilding: Impact on Kidney Function. *Int J Environ Res Public Health*, 19(7), 4288.

Watts, E. L., et al. (2021). Physical activity in relation to circulating hormone concentrations in 117,100 men in UK Biobank. *Cancer causes & control: CCC*, 32(11), 1197–1212.