

# Hepatite tóxica complicada com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia decorrente do uso excessivo de esteroides anabolizantes

## *Toxic hepatitis complicated with acute kidney injury due to hyperbilirubinemia from abuse of anabolic steroids*

Amanda Machado Kahwage<sup>1</sup>, Juliana Matos Pessoa<sup>1</sup>, João Henrique dos Santos Pereira<sup>1</sup>, Ana Gabriela Moares Tupiassú<sup>1</sup>, Yandra Sherring Eineck<sup>2</sup>, Sávio Diego do Nascimento Cavalcante<sup>2</sup>, Fabricio de Souza Resende<sup>2</sup>

Recebido da Universidade Federal do Pará, Belém, PA.

### RESUMO

O uso de esteroides anabólicos androgênicos é comum entre jovens praticantes de musculação, devido ao seu efeito trófico no tecido muscular. No entanto, seu abuso pode levar a danos teciduais dose-dependentes graves e irreversíveis. Foi relatado o caso de intoxicação hepática por droga anabolizante complicando com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia. Foram realizadas revisão de prontuário do paciente e pesquisa bibliográfica do assunto, após a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Um homem de 28 anos foi admitido neste hospital por icterícia, perda ponderal, febre alta, náuseas e prurido, sintomas estes iniciados 2 meses antes. À anamnese, revelou uso de estanozolol, testosterona e oximetolona em altas doses durante os 4 anos progressos. Seus exames iniciais revelaram lesão hepática grave e azotemia, sendo o paciente diagnosticado com insuficiência renal aguda por lesão tubular pela hiperbilirrubinemia, necessitando de hemodiálise. O abuso de substâncias anabolizantes pode levar a complicações com risco de vida. São necessárias informação e divulgação das consequências do uso não terapêutico destas drogas, de modo a desestimular seu uso indiscriminado e a otimizar a habilidade dos setores de saúde em lidar com estes pacientes.

**Descritores:** Anabolizantes/efeitos adversos; Lesão renal aguda; Hepatite; Hiperbilirrubinemia; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

The use of anabolic androgenic steroids is common among young bodybuilders, because of their trophic effects on muscle

tissue; however, the abuse of these substances may lead to dose-dependent, severe and irreversible tissue damage. A case of liver poisoning from anabolic drug, complicated by acute kidney injury due to hyperbilirubinemia was reported. The patient's medical report review, and bibliographical research on the subject were conducted after the signing of the Free Informed Consent. A 28-year-old man was admitted in this hospital because of jaundice, weight loss, high fever, nausea and itching, which began 2 months earlier. At history taking, he revealed the use of stanozolol, testosterone, and oxymetholone in higher doses than recommended for 4 years. His first laboratorial tests revealed acute liver damage and azotemia, and the patient was diagnosed with acute kidney injury by tubular lesion caused by hyperbilirubinemia, and the need for hemodialysis. The abuse of anabolic substances may lead to life-threatening complications. It is necessary to inform and disclose the consequences of non-therapeutic use of these drugs, in order to discourage its indiscriminate use, and to optimize clinical management of these patients in healthcare centers.

**Keywords:** Anabolic agents/adverse effects; Acute kidney injury; Hepatitis; Hyperbilirubinemia; Humans; Case report

### INTRODUÇÃO

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAA) são substâncias sintéticas derivadas da testosterona, usadas por seu efeito trófico tecidual, culminando no aumento da massa e da força muscular.<sup>(1)</sup> Além das ações miotróficas, seu uso indicado ou supra-fisiológico são explicados pelos efeitos neuroestimulatórios.<sup>(2)</sup> Testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona e metenolol são os andrógenos mais frequentemente administrados de forma abusiva.<sup>(2)</sup>

O estanozolol, em especial, é um derivado da di-hidrotestosterona modificada pela adição de grupamento alquil no carbono, sendo ainda um esteroide não aromatizável.<sup>(3)</sup> O uso de EAA está associado a vários efeitos colaterais sistêmicos e dose-dependentes, como hepatotoxicidade, alterações do perfil lipídico sérico, retenção de líquidos, hipertrofia cardíaca, hipogonadismo hipogonadotrófico, ginecomastia, hirsutismo, irregularidades menstruais e mudanças comportamentais. Além disso, pode ainda induzir lesão renal aguda pela hiperbilirru-

1. Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil.

2. Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Data de submissão: 18/01/2016 – Data de aceite: 20/01/2016

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Juliana Matos Pessoa

Avenida Governador Magalhães Barata, 992 – São Braz

CEP: 66060-281 – Belém, PA, Brasil

Tel.: (91) 32656500/(91) 988357606 – E-mail: julianamatospessoa@gmail.com

binemia em quadros de colestase grave. Desta maneira, o uso ilícito de doses abusivas de EAA pode levar a danos teciduais graves e irreversíveis.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de paciente jovem que apresentou intoxicação hepática por droga anabolizante complicando com lesão renal aguda por hiperbilirrubinemia.

## MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Hospital Ophir Loyola do Centro Hospitalar Jean Bitar, em Belém (PA), sendo realizada a revisão de prontuário do paciente para relato de caso. Em seguida, iniciou-se pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo artigos publicados nos últimos 10 anos. Seguindo as normas do Comitê de Ética em Pesquisa, foi realizada assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para posterior realização do relato de caso.

## RELATO DE CASO

JMS, 28 anos, sexo masculino, pardo, casado, universitário, protestante, natural e residente em Belém, foi admitido no hospital para investigação de colecistite aguda. O enfermo referia que, 2 meses antes da internação, iniciara quadro de icterícia franca, acolia fecal, colúria e perda ponderal de aproximadamente 6kg. Após 3 semanas com estes achados, desenvolveu episódios de febre, prurido intenso, náuseas e astenia.

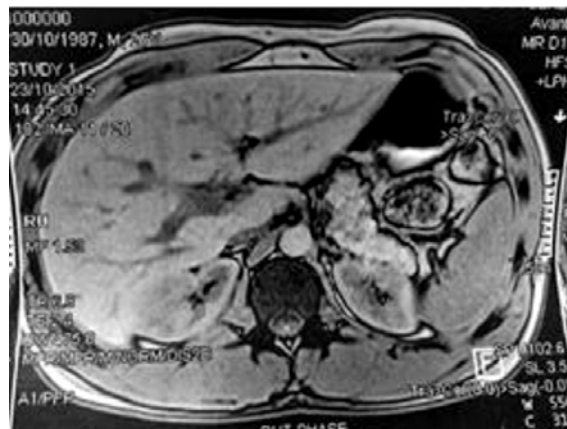
O paciente negava comorbidades prévias, tatuagens, transfusões sanguíneas, etilismo, tabagismo ou contato com drogas ilícitas; no entanto, revelara ser usuário de estanozolol 2,5mL intramuscular por semana durante 3 semanas há 3 meses. Familiares referiram que o paciente não tinha apresentado episódios prévios semelhantes e não tinha relato de outros casos na família.

Ao exame físico, os sinais vitais foram os seguintes: sem alterações, regular estado geral, consciente e orientado em tempo e espaço, icterícia 3+/+4, hidratado, eupnéico, linfonodos palpáveis em cadeia cervical anterior pequenos, móveis, fibroelásticos e indolores. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdômen plano, normotenso, flácido com ruídos hidroaéreos diminuídos, doloroso à palpação em hipocôndrio direito, hepatomegalia a 6cm do rebordo costal direito, traube livre, sem circulação colateral. Extremidades sem edemas, panturrilhas livres, pulsos presentes e simétricos. Ausência de telangiectasias, ginecomastia e eritema palmar.

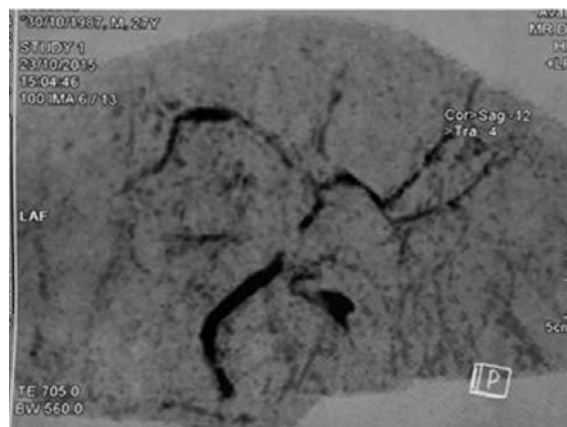
Ultrassonografia de abdômen, realizada em 28 de setembro de 2015, mostrava fígado de contornos normais e volume normal, textura homogênea. Vesícula biliar (VB) de baixa repleção, impossibilitando avaliação adequada.

Tomografia computadorizada de abdômen total, feita em 1º de outubro de 2015, mostrava fígado com imagem nodular no segmento VII hipodensa e bem delimitado, medindo 1,9cm, que podia corresponder a cisto na avaliação sem administração de meio de contraste; VB em topografia habitual com capacidade conservada; e ausência de dilatação de vias biliares (Figura 1).

Ressonância magnética de abdômen, com data de 23 de outubro de 2015, expunha hepatomegalia discreta, com lesão hepática focal no segmento VII medindo 20mmx25mm, hiperintensa em T2, sugestiva de hemangioma hepático. Ausência de dilatação de vias biliares intra-hepáticas (VBIH). Havia ainda hepatocolédoco anatômico e ducto pancreático normal (Figura 2).



**Figura 1.** Tomografia de abdômen total demonstrando vesícula biliar em topografia habitual com capacidade conservada, ausência de dilatação de vias biliares.



**Figura 2.** Colangiorressonância demonstrando ducto cístico de aspecto normal e hepatocolédoco anatômico.

Colangiorressonância, providenciada em 23 de outubro de 2015, indicou VB contraída. O ducto cístico tinha aspecto normal. Havia também hepatocolédoco anatômico, sem lesão intraluminal coledociana e ausência de dilatação de VBIH; a transição colédoco jejunal não evidenciava alterações, e ducto pancreático principal também não demonstrava alterações.

Realizou sorologias para hepatites virais A, B e C, HIV e sífilis, sendo todas negativas. Marcadores tumorais antígeno carcinoembrionário (CEA), CA-19.9 e alfafetoproteína sem alterações.

Confirmou-se diagnóstico de insuficiência renal aguda (IRA) por lesão tubular devido à hiperbilirrubinemia (Tabela 1).

**Tabela 1.** Exames laboratoriais realizados pelo paciente durante o período de internação

| Exame                          | Data           |                |                |                |                |                |                |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                | 12 de novembro | 14 de novembro | 17 de novembro | 19 de novembro | 21 de novembro | 23 de novembro | 26 de novembro |
| Hemoglobina                    | 9,4            | 8,9            | 7,9            | 9,3            | 8,2            | 6,7            | 8,7            |
| Hematócrito                    | 25,4%          | 23,9%          | 21,1%          | 25,8           | 22,9           | 18,9           | 24,5           |
| VCM/HCM                        | 71/26          | 71/26          | 70/26          | 74/26          | 76/27          | 75/26          | 38/27          |
| RDW                            | 22             | 22             |                | 21             | 21             | 20             | 19             |
| Leucócitos                     | 6310           | 8550           | 7960           | 8810           | 7000           | 8540           | 7630           |
| Neutrófilos                    | 73%            | 79%            | 71             | 77             | 65             | 72             | 59             |
| Bastões                        | 0%             | 2%             | 5              | 0              | 4              | 5              | 4              |
| Plaquetas                      | 312000         | 323000         | 328000         | 349000         | 358000         | 44000          | 513000         |
| VHS/PCR                        | 50/8,6         |                |                | 55/24          |                |                |                |
| Reticulócitos                  | 0,38%          |                |                |                |                |                |                |
| Ureia/Creatinina               | 136/7,9        | 145/10,3       | 133/11,6       | 79/6,0         | 56/4,1         | 91/4,4         | 89/3,6         |
| Sódio/potássio                 | 132/5,0        | 134/5,4        | 133/5,3        | 137/4,1        | 128/4,3        | 138/4,6        | 138/4,7        |
| TGO/TGP                        | 39/55          |                | 29/32          | 30/32          |                |                |                |
| Fosfatase alcalina/<br>gama-GT | 219/42         |                |                | 247/46         |                |                |                |
| Bilirrubina<br>direta/indireta | 38/11          |                | 29/12          | 27/11          | 27/6,8         | 27,4/4,3       | 24/8,15        |
| Amilase/lipase                 | 51/26          |                |                |                |                |                |                |
| Ph*                            |                | 7,252          |                |                | 7,348          |                |                |
| HCO <sub>3</sub>               |                | 16,1           |                |                | 23,4           |                |                |

Fonte: prontuário do paciente.

VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; RDW: variação de tamanho celular; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; Ph: potencial hidrogeniônico; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato.

Foram orientadas manutenção da hidratação vigorosa e hemodiálise três vezes na semana, durante 2 semanas, seguida de pausa dialítica. O paciente evoluiu com melhora clínica, redução das escórias nitrogenadas, transaminases e níveis de bilirrubinas. Foi avaliado pelo serviço de hepatologia, que confirmou o diagnóstico de colestase intra-hepática de causa medicamentosa, iniciando ácido ursodesoxicólico 150mg três vezes ao dia. Foi orientado a complementar a investigação diagnóstica com autoanticorpos (anti-LKM1, antimitocôndria, antimúsculo e FAN) e programar realização de biópsia hepática eletiva.

O paciente recebeu alta hospitalar assintomático, sendo encaminhado para acompanhamento dos serviços de nefrologia, hepatologia e clínica médica. Foi mantido o uso de ácido ursodesoxicólico e foi orientado a não ingestão de álcool ou outras substâncias.

## DISCUSSÃO

Geralmente, doses suprafarmacológicas de EAA geram aumento da massa, força, velocidade de contração e recuperação musculares após o exercício físico intenso, por mecanismo direto. Ainda, por via indireta (pela estimulação da eritropoietina), causam aumento da síntese de 2,3-difosfoglicerato, favorecendo a transferência tecidual de oxigênio.<sup>(4,5)</sup>

Os andrógenos atuam por meio do receptor intracelular de androgênio, presente no trato reprodutor e em tecidos ósseo,

muscular esquelético, cerebral, hepático, renal e adiposo. A ligação com hormônios determina a dimerização destes receptores, com translocação nuclear e associação aos elementos de resposta de andrógenos (ERA) presentes na região promotora de genes alvo.<sup>(3)</sup>

Esta via é a base para explicar os efeitos de hormônios esteroides de médio e longo prazo, como regulação da secreção de hormônios hipofisários, ou diferenciação sexual dos circuitos cerebrais.<sup>(6)</sup> No entanto, os efeitos de curto prazo bem conhecidos destas substâncias conduziram à hipótese da existência de outros receptores, denominados receptores de esteroides não clássicos, localizados no interior da membrana plasmática.<sup>(7)</sup>

O mecanismo de ação dos androgênios no tecido muscular esquelético está bem documentado, baseando-se na suprarregulação de marcadores de diferenciação como MyoD e miosina de cadeia pesada II. No entanto, esses hormônios podem ser convertidos em estrogênios por meio da enzima aromatase.<sup>(3)</sup> No ser humano, este processo é expresso em variados sítios, incluindo o cérebro, fibroblastos da pele, osso, tecido adiposo, placenta e gônadas – tendo esta última especial importância no sexo masculino.<sup>(3)</sup>

Acredita-se que os efeitos colaterais do uso de EAA podem ser uma consequência de seu uso em longo prazo; mas efeitos adversos agudos também são descritos e consistem principalmente de cefaleias, retenção hídrica, irritação gastrointestinal, diarreia, dor abdominal, icterícia, alterações menstruais e hipertensão.<sup>(7)</sup>

Em particular, hipogonadismo hipogonadotrófico, com conseqüente atrofia testicular em homens e desenvolvimento de mecanismos de inibição da produção de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) em mulheres, tem sido descrito em populações sob uso abusivo de EAA.<sup>(8)</sup> Outras complicações incluem lesão hepática aguda, hepatite, resistência insulínica secundária à intolerância à glicose e alterações da função da tireoide.<sup>(8)</sup>

O estanozolol sofre o fenômeno de primeira passagem pelo fígado, o que funciona como fator de toxicidade significativa, podendo causar alterações estruturais, colestase intra-hepática, indução de adenoma hepatocelular com potencial de transformação maligna, elevação dos níveis de transaminases e alteração do perfil lipídico.<sup>(9)</sup>

Tais substâncias alteram a excreção canalicular de bilirrubina conjugada e a captação sinusoidal de bile, resultando em níveis elevados do pigmento.<sup>(10)</sup> No geral, a recuperação da colestase induzida por esteroides anabolizantes é imediata após a interrupção da droga, embora possa demorar vários meses. Estudo descobriu que os níveis das enzimas hepáticas, mesmo tão elevados como 170/L (AST) e 535U/L (ALT), voltaram ao normal dentro de 1 semana após a interrupção do estanozolol.<sup>(9)</sup>

A hepatotoxicidade relacionada ao uso crônico e abusivo de EAA já está se tornando ocorrência relativamente frequente nos centros médicos mundiais, o que levou à descrição de um “fenótipo comum” aos pacientes com este diagnóstico. Estes pacientes são jovens e relativamente saudáveis, com desenvolvimento rápido de fadiga, icterícia e prurido;<sup>(11)</sup> laboratorialmente, nota-se que os hormônios sintéticos causam valores de hiperbilirrubinemia e de creatinina sérica significativamente maiores que outras drogas, com normalização dos exames pouco tempo após a suspensão das drogas. Nota-se que tais características são condizentes com o caso relatado.<sup>(12)</sup>

Apesar de a icterícia ser comum em usuários crônicos de anabolizantes, e de que o risco de efeitos hepáticos adversos aumentar quanto maior for a exposição aos esteroides, as doenças hepáticas de longo prazo induzidas por EAA são raras. Tal dado é justificado pelo fato de que os efeitos adversos das drogas sobre o órgão são geralmente reversíveis após sua suspensão. No caso relatado, por exemplo, houve redução gradativa da sintomatologia, e dos níveis de bilirrubinas e de transaminases, com o fim do uso das substâncias.<sup>(2,3)</sup> Alguns estudos relatam que, para casos mais resistentes à retirada das drogas, o uso de plasmáfereze pode contribuir para a remissão da icterícia colestatística.<sup>(12)</sup>

As anormalidades renais encontradas no abuso de EAA podem variar desde hematúria benigna até lesão renal aguda. Tais efeitos podem ser mediados tanto por mecanismos indiretos (como o acúmulo de substâncias nocivas nos túbulos renais, como pigmentos biliares) como diretos: apesar de estudos ainda não comprovarem a localização exata dos receptores de androgênio nos néfrons, sabe-se que eles estão presentes em células do mesângio, dos glomérulos, dos túbulos proximais e ductos coletores corticais, e que a atividade renal é alterada quando tais estruturas são constantemente estimuladas. Dentre as modificações documentadas, o estímulo deste hormônio pode estimular estresse oxidativo, indução de citocinas pró-inflamatórias e apoptose mediada por fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) nas

células renais, o que pode desempenhar importante papel no desenvolvimento das injúrias renais agudas.<sup>(13)</sup>

A doença colestatística grave pode causar nefrose colêmica, condição geralmente associada à IRA juntamente de variadas formas de hepatopatias, embora existam poucos relatos na literatura que revisem essa entidade e casos relacionados.<sup>(3,10)</sup> Os relatos existentes frequentemente correlacionam sua ocorrência à hiperbilirrubinemia secundária ao uso recreativo ilícito de esteroides anabólicos, embora também existam casos relacionados à insuficiência hepática em estágio terminal, que pode ser caracterizado como síndrome hepatorenal.<sup>(14)</sup>

A nefrose colêmica, ou nefropatia por ácido biliar, é consequência da icterícia colestatística grave, na qual níveis elevados de bilirrubina lesam células dos túbulos renais e desencadeiam um quadro injúria renal aguda, com elevação dos níveis séricos de creatinina e perda da função renal.<sup>(10)</sup> Tais danos são secundários à vasoconstrição renal (secundária à vasodilatação periférica com relativa hipovolemia tubular), à obstrução dos túbulos pelo acúmulo de pigmentos biliares e à própria nefrotoxicidade direta da substância.<sup>(15)</sup> A capacidade de ligação biliar à albumina é estimada na faixa de 20mg/mL; caso este patamar seja excedido, ele pode se acumular nas células tubulares renais. Desta maneira, nos pacientes com icterícia colestatística, a função renal começa a diminuir quando a bilirrubina sérica alcança concentração superior a 20mg/dL.<sup>(5)</sup>

Para o diagnóstico decisivo, muitas vezes é necessário recorrer à biópsia renal em pacientes com injúria renal aguda e hiperbilirrubinemia colestatística; à microscopia óptica, os achados mais decisivos são cálculos biliares no lúmen tubular distal, inclusões filamentosas de bile dentro das células tubulares e sinais de injúria renal aguda.<sup>(16)</sup>

No caso relatado, o paciente desenvolveu colestase severa e lesão renal aguda grave após uso de estanozolol. O tratamento consistiu principalmente em hidratação vigorosa, hemodiálise e suspensão das vitaminas e substâncias anabólicas utilizadas. O enfermo evoluiu com recuperação da função renal, e o resultado da biópsia renal pode ser decisivo para evidenciar as causas da lesão renal aguda, colestase e conseqüente hiperbilirrubinemia induzida pela droga.<sup>(2,10)</sup>

## CONCLUSÃO

Este relato descreveu o caso de um indivíduo jovem, praticante de musculação, cujo uso indiscriminado de ciclos de Estanozolol<sup>®</sup> resultou em síndrome colestatística associada à insuficiência renal. O abuso desta substância, relativamente comum entre estes atletas, pode levar a complicações graves.

São necessárias informação, educação e divulgação das implicações do uso indiscriminado e não terapêutico destas drogas, de modo a melhorar a habilidade de lidar com os problemas técnicos e de saúde associados ao uso destas substâncias por atletas e não atletas.

## REFERÊNCIAS

1. Pomara C, Neri M, Bello S, Fiore C, Riezzo I, Turillazzi E. Neurotoxicity by synthetic androgen steroids: oxidative stress,



- apoptosis, and neuropathology: a review. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(1):132-45.
2. Daniels JM, Van Westerloo DJ, de Hon OM, Frissen PH. [Rhabdomyolysis in a bodybuilder using steroids. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(19):1077-80. Dutch
  3. Chimento A, Sirianni R, Zolea F, De Luca A, Lanzino M, Catalano S, et al. Nandrolone and stanozolol induce leydig cell tumor proliferation through an estrogen-dependent mechanism involving IGF-I system. *J Cell Physiol*. 2011;1(1):2079-88.
  4. Uri Farkash MD; Nogah Shabshin MD; Moshe Pritsch (Perry) MD. Rhabdomyolysis of the Deltoid Muscle in a Bodybuilder Using Anabolic-Androgenic Steroids: A Case Report. *Journal of Athletic Training*. 2009;44(1):98-100.
  5. Montisci M, El Mazloun R, Cecchetto G, Terranova C, Ferrara SD, Thiene G, et al. Anabolic androgenic steroids abuse and cardiac death in athletes: morphological and toxicological findings in four fatal cases. *Forensic Sci Int*. 2012;1(217):e13-8.
  6. Henderson LP. Steroid modulation of GABAA receptor-mediated transmission in the hypothalamus: effects on reproductive function. *Neuropharmacology*. 2007;52(7):1439-53.
  7. Oberlander JG, Porter DM, Penatti CA, Henderson LP. Anabolic androgenic steroid abuse: multiple mechanisms of regulation of GABAergic synapses in neuroendocrine control regions of the rodent forebrain. *J. Neuroendocrinol*. 2012;24(1):202-14.
  8. Hassan NA, Salem MF, Sayed MA. Doping and effects of anabolic androgenic steroids on the heart: histological, ultrastructural, and echocardiographic assessment in strength athletes. *Hum Exp Toxicol*. 2009;28(1):273-83.
  9. Solbach P, Potthoff, A, Raatschen, HJ, Soudah B, Lehmann U, Schneider A, et al. Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15(60):1-7.
  10. Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int*. 2013;84(1): 192-7. Comment in: *Kidney Int*. 2014;85(2):408; *Kidney Int*. 2014;85(2):479; *Kidney Int*. 2013;84(3):624-5.
  11. Chahla E, Hammami MB, Befeler AS. hepatotoxicity associated with anabolic androgenic steroids present in over-the counter supplements: a case series. *Int J Appl Sci Technol*. 2014;4(3):179-82.
  12. Flores A, Nustas R, Hoang-Lan N, Rahimi RS. Severe Cholestasis and bile acid nephropathy from anabolic steroids successfully treated with plasmapheresis. *ACG Case Rep J*. 2016;3(2):133-5.
  13. Riezzo I, Turillazzi E, Bello S, Cantatore S, Cerretani D, Di Paolo M, et al. Chronic nandrolone administration promotes oxidative stress, induction of pro-inflammatory cytokine and TNF- $\alpha$  mediated apoptosis in the kidneys of CD1 treated mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;280(1):97-106.
  14. Almukhtar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders. *Clin Kidney J*. 2015;8(4):415-9.
  15. Alkhunaizi AM, ElTigani MA, Rabah RS, Nasr SH Acute bile nephropathy secondary to anabolic steroids. *Clin Nephrol*. 2016; 85(2):121-6.
  16. Luciano RL, Castano E, Moeckel G, Perazella MA. Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):473-6.