



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Abordagem ao consumo de Esteróides Androgénicos

Anabolizantes na prática clínica psiquiátrica

- Caso Clínico -

Clínica Universitária de Psiquiatria

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Autor: Ivo Palma Brito Ferreira – N°12733

Orientador: Dr. João Miguel Pereira

Ano Lectivo: 2015/2016

Índice

Resumo	Página 3
Introdução	Página 4
Caso Clínico	Página 6
Identificação	Página 6
Data e local da entrevista	Página 6
História da doença actual	Página 6
Antecedentes pessoais	Página 11
Antecedentes familiares	Página 11
Discussão	Página 12
Conclusão	Página 19
Agradecimentos	Página 21
Bibliografia	Página 22

Resumo

Anabolic-androgenic steroids (AASs) use by professional and recreational athletes is increasing worldwide, including in women. The underlying motivations are mainly performance enhancement and body image improvement. AAS abuse and dependence are also increasing and commonly associated with psychiatric symptoms such as depression, short-term hypomania, aggressive and imprudent behavior, anxiety and other specific disorders (muscular dysmorphia, eating disorders and hypogonadism). Withdrawal symptoms may also be present and are responsible for many cases of AAS dependence, which is classified and coded by the DSM-5. AAS use is commonly associated with consumption of other types of psychoactive substances, linked to psychotic behavior and is also correlated to an increase in suicide risk. Here it is described a case of a 35 years old amateur weightlifter man who has been taking AAS for 5 years, with two recent hospitalar internments for psychiatric symptoms treatment (mainly depression, aggressiveness and suicide ideas), despite being followed and medicated for about 8 years by his psychiatrist. Treatment of these groups is complex and may be multidisciplinary.

O consumo de esteróides androgénicos anabolizantes (EAAs) por parte de atletas amadores e profissionais é cada vez mais comum, incluindo nas mulheres. As motivações prendem-se principalmente por aumento da performance e aparência corporal. O abuso e dependência de EAAs são também cada vez mais frequentes e associados a sintomas psiquiátricos tais como depressão, hipomania a curto prazo, agressividade e comportamentos de risco, ansiedade e outras perturbações específicas (dismorfia muscular, perturbações alimentares e hipogonadismo). Os sintomas de descontinuação estão muitas vezes presentes e são responsáveis por muitos dos casos de dependência de EAAs (classificada na DSM-5). É também frequente o consumo concomitante de outras substâncias psicoativas, comportamento psicótico e aumento do risco de suicídio. Neste trabalho é descrito o caso clínico de um homem levantador de pesos amador, de 35 anos, consumidor de EAAs desde há 5 anos, com dois internamentos hospitalares em serviço de psiquiatria (por depressão, agressividade e ideias suicidas), sendo seguido e medicado desde há 8 anos em consulta externa de psiquiatria. O tratamento deste grupo de indivíduos é complexo e, por vezes, requer intervenção multidisciplinar.

Introdução

O consumo de esteróides androgénicos anabolizantes (EAAs) por parte de atletas amadores e profissionais tem-se tornado uma prática cada vez mais comum nos dias de hoje, não só para incremento da performance desportiva, como para melhoria da aparência física e ganho de peso e, até, para incremento da agressividade e capacidade de combate entre lutadores de elite e pessoal de segurança. Só nos EUA, pelo menos dois milhões de indivíduos consomem ou já consumiram EAAs [1,2]. Os homens são os que mais consomem, embora o público feminino seja um alvo em ascensão. Incluem-se nos EAAs a testosterona e os seus inúmeros análogos sintéticos, modificados com o intuito de aumentar o seu efeito anabólico – síntese proteica, crescimento muscular e eritropoiese –, em detrimento dos seus efeitos androgénicos [3].

Os efeitos anabólicos dos EAAs resultam da sua ligação aos receptores de estrogénios, activando-os e controlando a transcrição de genes com papel chave no crescimento muscular. Quando os EAAs se ligam ao receptor androgénico do músculo-esquelético é promovida a síntese proteica, crescimento e incremento da força muscular [4,5].

Os EAAs são comumente utilizados por halterofilistas e *bodybuilders* em três diferentes esquemas: “por acúmulo”, “em pirâmide” e “por ciclos”. No primeiro esquema são utilizados vários EAAs em simultâneo, por combinações, que se crê resultar em efeitos sinérgicos e potenciação das respostas farmacológicas, comprovado em modelos animais. O esquema “em pirâmide” consiste numa escalada de dose até que seja atingido um pico de EAAs circulantes algumas semanas antes do período competitivo; posteriormente a dose é diminuída gradualmente e, uma vez que os efeitos benéficos dos EAAs persistem algum tempo após a sua descontinuação, o atleta estará apto para o evento competitivo. O esquema “por ciclos” consiste no uso de diferentes combinações durante um período de 6 a 12 semanas; no período seguinte (comumente precedido por um intervalo de tempo livre de consumos) uma das drogas ou combinações são substituídas por drogas com mecanismos de acção bastante semelhantes com o intuito de evitar o surgimento de tolerância ou perda de eficácia [6].

O uso de EAAs tem-se mostrado benéfico em diversas entidades clínicas devido aos seus diversos mecanismos biológicos, tais como nas distrofias musculares, atrofia muscular relacionada com o HIV, queimaduras severas, insuficiência medular, angioedema hereditário e em crianças com atraso no crescimento [7-12]. No entanto, o

seu uso está associado a vários efeitos colaterais dose-dependentes. Altas doses de EAAs podem conduzir a complicações não só físicas, como psicológicas. Está bem documentada na literatura a sua associação com o aumento do risco de hipertensão arterial, aterosclerose, enfarte e hipertrofia do miocárdio, alterações na coagulabilidade sanguínea, hepatotoxicidade e tumores hepáticos, lesões tendinosas, diminuição da libido e de sintomas psiquiátricos/comportamentais, como agressividade e irritabilidade [13-19]. Para além disso, nos homens acresce-se hipofertilidade e ginecomastia e, nas mulheres, virilização, perda de cabelo no couro cabeludo, ciclos menstruais irregulares e voz grave [12, 20]. Nos jovens, salienta-se o encerramento prematuro da cartilagem de crescimento femoral e a maior vulnerabilidade a comportamentos agressivos e de índole sexual, corroborado em estudos utilizando modelos animais [21,22].

O abuso de EAAs parece ser superior em indivíduos com comportamentos de risco e com antecedentes de consumo de outras substâncias psicoactivas. Por outro lado, os consumidores de EAAs serão também potenciais consumidores de outras substâncias psicoactivas, particularmente os adolescentes [23,24].

Assume-se cada vez mais como uma prioridade para qualquer clínico estar sensibilizado para o crescente consumo de EAAs entre a população, sejam amadores ou profissionais desportistas, de diversas faixas etárias, e ciente para os seus potenciais efeitos deletérios, quer físicos quer psicológicos, para que possa orientar, tratar e referenciar com a maior acuidade e rigor possíveis este leque de indivíduos, na sua grande generalidade, de abordagem delicada. Apresenta-se de seguida o caso de um homem de 35 anos, consumidor de EAAs desde os 30 anos e com antecedentes de abuso de outras substâncias (álcool, canábis, haxixe, LSD e ecstasy) desde a adolescência, com história clínica de impulsividade, agressividade, sintomatologia depressiva e ansiosa e ideação suicida, que motivaram dois internamentos recentes no Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria.

Caso Clínico

1. Identificação

Nome: P.M.I.V.

Sexo: Masculino

Data Nascimento: 21 de Novembro de 1980

Idade: 35 anos

Estado Civil: Solteiro

Habilitações Literárias: 12º Ano (frequentou o Curso Universitário de Gestão)

Profissão: Motorista da Carris

Naturalidade: Lisboa

Residência: Pontinha, Odivelas

2. Data e local da entrevista

Data da entrevista: 14 de Novembro de 2015

Local da Entrevista: Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria

Informadores: O próprio

3. História da doença actual (HDA)

Doente com relevante história progressiva de consumo de substâncias psicoactivas desde a adolescência e de sintomatologia psiquiátrica com instalação e evolução progressivas, que justificam abordagem cronológica na HDA.

Aos 15 anos de idade inicia consumo de bebidas alcoólicas e de endocanabinóides, por influência externa de alguns elementos do seu grupo de amigos, que mantém até hoje. Aos 17 anos inicia consumo esporádico de LSD e haxixe, que suspende “alguns anos depois” (*sic*). Nos dois anos seguintes refere consumo mensal/ocasional de cocaína e ecstasy, “entre amigos e que manteve até Dezembro de 2014” (*sic*), não sendo possível aferir outros pormenores.

Entre os 18 e os 22 anos de idade refere instalação gradual de quadro caracterizado por dificuldades de concentração e em evocar conhecimentos adquiridos, com concomitante baixo rendimento académico e sintomatologia inaugural depressiva. Consequentemente, aos 22 anos, suspende o curso universitário de gestão e separa-se da namorada, momento que descreve como “o mais marcante da sua vida” (*sic*). Seguem-se três meses com sintomatologia depressiva de instalação gradual e quadro com perda

de confiança nos outros, isolamento social, desinteresse no fomento de relações pessoais - “perdeu muitos dos amigos de infância” (*sic*) -, surtos de impulsividade, anestesia afectiva, comportamentos auto-lesivos e crises de ansiedade em ambientes com muitas pessoas descritas como sensação de mal-estar geral, hiperidrose generalizada, palpitações e incontrolável desejo de fuga. Nega acompanhamento psiquiátrico nesta fase da vida e refere “ter recuperado sem tratamento, cerca de um ano depois” (*sic*). Não foi possível aferir outras informações.

Aos 24 anos começa a trabalhar como motorista de transporte de passageiros da Carris, em Lisboa, e inicia prática desportiva com cargas guiadas no ginásio. Nesta altura refere que “pretendia ser grande e forte para que olhassem para ele como uma ameaça e que não se aproximassem” (*sic*). Queria “impor-se pelo físico sem precisar recorrer à comunicação verbal” (*sic*), já que tinha bastante dificuldade em comunicar fluentemente com terceiros, referindo que “o seu pensamento bloqueava e que tinha dificuldade em concluir raciocínios” (*sic*), particularmente quando dialogando com desconhecidos. Não foi possível aferir outras informações.

Por volta dos 26 anos de idade refere instalação gradual de quadro caracterizado por períodos de isolamento social, anedonia e humor depressivo, ao qual se acresce surtos de impulsividade/irritabilidade com períodos de exaltação no trabalho (sendo pouco tolerante com os outros condutores) e alguma euforia após consumo de álcool (que utilizava como antidepressivo) e após exercício físico, não se identificando períodos de hipomania espontâneos. Apuram-se ainda neste período da vida rituais compulsivos (contagem de sílabas das legendas) e ideias obsessivas sem insight relacionadas com o número 33.

Aos 27 anos de idade a mãe suicida-se por defenestração. Refere que “foi um enorme alívio que lhe saiu de cima” (*sic*), uma vez que a mãe “o escravizava, criticava sistematicamente sem motivo aparente, exigia muita atenção” (*sic*) e transparecia ideias depressivas e de intenção suicida. Inicia após o evento descrito seguimento em consulta de Psicoterapia no Centro de Saúde e fica medicado com Venlafaxina 150mg/dia. Refere que a morte da mãe pouco o afectou para as actividades do dia-a-dia - “foi um peso que me saiu de cima; ela sofria, foi melhor assim” (*sic*) -, negando agravamento da sintomatologia psiquiátrica prévia.

Aos 28 anos de idade, cerca de dois meses após a morte da mãe, inicia seguimento em Consulta Externa de Psiquiatria, tendo a primeira em 23/12/2008 (ficando medicado com Alprazolam 0,5mg/SOS), a segunda em 17/02/2009 (mantendo

plano terapêutico) e, a terceira, em 30/03/2009, ficando medicado com Venlafaxina 225mg/dia, Paroxetina 40mg/dia, Alprazolam 1,5mg/dia (mais 1mg em SOS) e Risperidona 1mg/dia.

Cerca de três semanas após a terceira consulta (30/03/2009) intensifica prática desportiva no ginásio “como forma de superar a sua fragilidade interior” (*sic*), decidindo moldar o corpo como “uma carapaça para se refugiar do mundo exterior” (*sic*). Ao fim de cerca de 6 a 12 meses refere ter deixado gradualmente de parte toda a medicação prescrita por melhoria do quadro psiquiátrico - “sentia-me bem, forte e saudável” (*sic*). Não foi possível aferir outras informações.

Aos 30 anos de idade (2010) inicia consumo de EAAs por ciclos para promover um maior ganho corporal de massa magra, após apoio e incentivo do preparador físico do ginásio que frequentava. Refere ter tomado várias substâncias por via intramuscular, com uma frequência de três dias por semana, dos quais se apuram Sustenon®, Testoviron®, Deca-Durabolin®, Trembolona® e Ciclinato®. Findas as 10 semanas de administração de EAAs, seguiam-se 4 semanas de “período de limpeza hormonal” (*sic*) com consumo de compostos como Proviron®, Novadex® e Pregnyl®. Não foi possível aferir quais as doses e quais as várias combinações das referidas substâncias, bem como os períodos de consumo de cada uma. Concomitantemente cumpria sessões de treino anaeróbico vigoroso no ginásio e plano nutricional hipercalórico e hiperproteico. Após conclusão de um ciclo (que durava cerca de 14 semanas), havia um interregno de vários dias sem consumo de EAAs, no qual se apura abuso de substâncias alcoólicas. Torna-se gradualmente mais hostil, agressivo, provocatório e menos tolerante, não sendo possível aferir outros dados de relevo no período temporal descrito.

Aos 33 anos de idade (2013) intensifica a toma de EAAs, recorrendo a um maior consumo de substâncias em simultâneo e abolindo o intervalo temporal que outrora fazia entre o término e o começo de um novo ciclo. Além disso, inicia também a toma de insulina em elevadas doses, apesar de ciente dos riscos para a sua saúde, referindo “desrespeito pelo corpo, por si e pela sua saúde, como um desafio à morte” (*sic*). Durante a primeira fase do ciclo (fase de consumo EAAs) refere “sentir-se como um Deus, poderoso, como se estivesse armado” (*sic*), com concomitante reforço da autoestima, empregando o termo “efeito super-homem” (*sic*). Sente-se “menos deprimido, mais seguro e comunicativo” (*sic*). Concomitantemente, menos impulsivo, menos agressivo e mais tolerante. Na segunda fase do ciclo apura-se exacerbação de ansiedade social (em centros comerciais, cinemas, museus), humor depressivo,

labilidade emocional, diminuição da energia corporal, insónia, irritabilidade fácil a estímulos externos específicos – “no trânsito, faltas de respeito por terceiros” (*sic*) -, hostilidade e agressividade. Predominam ideias de morte, alegando que “se tivesse acesso a uma arma se teria suicidado” (*sic*), tatuou-se várias vezes para “sentir a dor das agulhas” (*sic*) e mutilou-se com um canivete no antebraço por mais de duas vezes, não sendo possível colher outros dados. No exercício da profissão, “atropela intencionalmente um peão que circulava de *skate* na via pública, pois naquele momento ajuizou que a estrada é apenas para os carros” (*sic*). Para além disso, mantém consumo de endocanabinóides e consumo ocasional de cocaína (este último em Dezembro de 2014).

No dia 20/04/2015 recorre ao médico assistente de Psiquiatria que o seguiu em 2009. Por acentuação da sintomatologia depressiva e ansiosa, comportamentos autolesivos, isolamento social, ideação suicida com plano, comportamento parasuicidário ao conduzir e abuso de medicação (Venlafaxina e sedativos) é proposto internamento hospitalar que aceita voluntariamente. É internado no Serviço de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria (HSM) através do Serviço de Urgência (SU) a 22/04/15 com os diagnósticos de perturbação depressiva recorrente, perturbação obsessiva compulsiva (POC) e perturbação de personalidade do *cluster* B. Analiticamente apresentava leucocitose ($17.920 \times 10^9/L$), creatinina de 1,4 mg/dL e creatininaquinase 564 U/L. Ao longo do internamento evoluiu favoravelmente e sem intercorrências, tendo sido medicado com Olanzapina 15mg/dia, Valproato de Sódio 1000mg/dia, Venlafaxina 150mg/dia e Diazepam 30mg/dia. A 08/05/15 tem alta hospitalar, não se apurando sintomatologia depressiva de relevo e ideação suicida. Fica medicado em ambulatório com o mesmo esquema terapêutico.

Nos meses seguintes, apura-se abuso de álcool em padrão *binge-drinking* e incumprimento da terapêutica prescrita. Consome EAAs durante 1 mês e adota comportamentos provocadores, “procurando contacto físico com as pessoas em espaços públicos e o início de brigas” (*sic*). Tem marcado agravamento da impulsividade, irritabilidade e agressividade, “agredindo o amigo mais próximo à saída de um bar” (*sic*). Refere, também, “ter vendido o carro antigo para compra de grande *stock* de EAAs” (*sic*).

No dia 18/08/15 recorre voluntariamente ao SU do HSM, apurando-se contacto ligeiramente apelativo, anestesia afectiva e aplanamento afectivo, humor depressivo, anedonia, insónia e ideias de morte e de suicídio. Apura-se também grande dificuldade no controlo dos impulsos e da irritabilidade e elementos da linha obsessiva com

pensamento mágico e rituais de contagem. Fica internado no Serviço de Psiquiatria do HSM com o diagnóstico de perturbação depressiva recorrente. Procedeu-se a reajuste terapêutico, inicialmente com suspensão de antidepressivos e redução da dose de Valproato e, depois, com substituição de Risperidona por Olanzapina 10mg ao deitar e ajuste da dose de Quetiapina, tendo-se verificado remissão das ideias de suicídio e da impulsividade e irritabilidade. Posteriormente iniciou-se terapêutica antidepressiva com Clomipramina, titulada até aos 75mg, com melhoria clínica ao nível do humor e da ressonância afectiva. Durante o internamento foi realizada avaliação analítica laboratorial que revelou eritrocitose (Hb 19.3 g/dL, eritrócitos 6.07×10^5 /ml, hematócrito 57,6%), alterações endocrinológicas com hiperglicémia (137mg/dL em jejum) e hiperinsulinémia (201,1 mU/L; VR 3-25 mU/L), gonadotrofinas suprimidas e ligeiro aumento da TSH, alterações interpretadas como consequência do uso de EAAs. Realizou flebotomia. Ao longo do internamento evoluiu favoravelmente e sem intercorrências, encontrando-se à data de alta (08/09/15) sem ideação suicida, com humor eutímico e ressonância emocional e afectiva mais adequadas e congruentes com o humor. Fica medicado em ambulatório com Olanzapina 10mg/dia, Clomipramina 75mg/dia, Diazepam 25mg/dia, Diplexil-R 500mg/dia e Quetiapina 100mg/SOS, tendo indicação para continuar seguimento em consulta com o seu psiquiatra assistente.

Após alta hospitalar e até à data da entrevista (14/11/15) nega consumo de EAAs. Refere perda de peso (não quantificado) e aumento do *ratio* massa gorda/magra. Reiniciou treino desportivo com carga, tendo fracturado a mão direita a 27/10/15. Desde então, não tem treinado e “refugiou-se de novo no consumo de álcool” (*sic*), frequentando agora consulta de alcoologia. Não foi possível obter detalhes acerca dos hábitos etílicos recentes bem como informação relativa ao eventual consumo de outras substâncias. No decurso da entrevista clínica, mostrou-se colaborante, calmo, tranquilo, com contacto visual mantido, sem fácies ou discurso deprimido. Veio acompanhado da actual namorada e mostrou disponibilidade para futuro contacto. Afirma que tenciona suspender o consumo de álcool logo que possa voltar a treinar e retomar o consumo de EAAs, apesar de todas as indicações médicas e compromisso prévio do próprio para não o fazer.

4. Antecedentes pessoais

História pessoal

Filho único. Não foi possível obter informação acerca da gravidez e do parto. Criado desde pequeno pela mãe e avó materna por perda de elo vincutivo com o pai aos 3 anos de idade. A infância e a primeira fase da adolescência decorreram sem intercorrências major, com adequado desenvolvimento psico-motor e razoável/bom rendimento académico.

História médica

Desconhece alergias, doenças da infância ou outras doenças de relevo que não as discutidas na história da doença actual.

5. Antecedentes familiares

Pai com hábitos alcoólicos marcados e mãe com antecedentes de neoplasia gástrica e posterior instalação de quadro de perturbação depressiva major, com cerca de 5 anos de evolução, que culminou em suicídio por defenestração quando o doente tinha 27 anos.

Desconhece história de doença psiquiátrica na restante família.

Desconhece outras doenças relevantes.

Discussão

No decurso das suas vidas, os atletas que recorrem ao consumo de EAAs fazem-no, geralmente, apenas em períodos de tempo específicos, conhecidos por “ciclos”, que duram entre 8 a 16 semanas e que são separados por intervalos de tempo (meses ou anos) sem consumo de substâncias. Contudo, alguns indivíduos abusam no consumo de EAAs para incrementar a sua performance atlética e aparência corporal e, em 30% dos casos, desenvolvem dependência [25]. O consumo de EAAs torna-se abusivo quando surge um desejo incontável de toma, mesmo que se prove ser deletério para a saúde. Torna-se dependência quando estão presentes pelo menos dois dos critérios evidenciados na Tabela 1 por um período superior a 12 meses [26].

A dependência acompanha-se geralmente de tolerância, que é responsável pela necessidade de um aumento de dose para a obtenção dos mesmos resultados, com aumento dos efeitos nefastos dos EAAs. Na dependência de EAAs, os atletas começam por tomar doses desde 10 até 100 vezes superiores àquelas consideradas “legítimas” na prática médica (“doses suprafisiológicas”) e geralmente adoptam um esquema de administração “em pirâmide”, aumentando as doses de uma forma progressiva na primeira metade de um ciclo à medida que os ciclos se vão repetindo. Além disso, tomam combinações de dois ou mais EAAs distintos (abuso “por acúmulo”), embora as combinações não demonstrem sinergia ou soma de efeito em humanos. Por último, prolongam a duração da primeira fase do ciclo e, em casos extremos, consomem EAAs quase sem interregno durante anos [6, 27].

Numa tentativa de clarificar os critérios de diagnóstico para dependência de EAAs foi publicado um artigo no *The American journal of psychiatry* [28] que, apesar de se reportar aos antigos critérios do DSM-IV para diagnóstico de perturbações relacionadas com substâncias “não específicas”, se considera relevante citar, visto que muitos dos critérios se mantiveram. Os autores clarificam que, no caso dos EAAs, o aumento do consumo da substância em maiores doses ou por um período de tempo superior ao planeado equivale ao aumento do número de ciclos de consumo, com redução do período de “intervalo livre” entre o consumo ou, até, com a abolição total do referido intervalo (ciclos de EAAs constantes sem intervalos de tempo livre). Quanto ao desejo persistente ou incapacidade para reduzir ou deixar o consumo da substância, os autores frisam que se deve essencialmente à constante ansiedade por receio de perda da massa muscular alcançada. O crescente dispêndio temporal em actividades necessárias

para a obtenção, utilização e recuperação dos efeitos do consumo da substância consta também dos critérios de diagnóstico; porém, no caso particular do EAAs, valoriza-se o tempo excessivo empregue nas actividades que rodeiam o seu consumo, nomeadamente no treino com carga, dieta (planeamento e confecção das diversas refeições, gestão dos inúmeros suplementos alimentares, etc) e relacionamento com outros consumidores de EAAs. No que concerne à vertente da tolerância, os autores salientam que a necessidade de aumento da dose de substância para se atingir o efeito desejado se pode prender não só com a clássica “perda de efeito” de substância, como também pelo desejo incessante de se atingir um porte físico cada vez maior (intimamente relacionado com dismorfia muscular). No que toca ao típico síndrome de descontinuação este é, para os EAAs, caracterizado por dois ou mais dos seguintes sintomas: humor depressivo, fadiga prominente, insónia ou hipersónia, anorexia e perda da líbido [28].

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico do DSM-5 para a Perturbação de Uso de Outras Substâncias (ou Desconhecidas). Pelo menos dois dos seguintes critérios devem estar presentes por um período mínimo de 12 meses [26].

Critérios	
1.	A substância é frequentemente consumida em quantidades superiores ou por um período mais longo do que se pretendia.
2.	Existe um desejo persistente ou esforços, sem êxito, para diminuir ou controlar o uso da substância.
3.	É dispendida uma grande quantidade de tempo em actividades necessárias à obtenção da substância, uso da substância ou a recuperar dos seus efeitos.
4.	Craving ou um forte desejo ou impulso pelo uso da substância.
5.	Uso recorrente da substância, resultando na incapacidade de cumprir obrigações importantes no trabalho, escola ou em casa.
6.	Uso continuado da substância, apesar de saber ter problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes, causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.
7.	Desistência ou diminuição da participação em importantes actividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso da substância.
8.	Uso recorrente da substância em situações em que é fisicamente perigoso.
9.	O uso da substância é continuado, apesar de saber ter um problema físico ou psicológico, persistente ou recorrente, que provavelmente é causado ou exacerbado pela substância.
10.	Tolerância definida por qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> a. Necessidade de quantidades acentuadamente crescentes da substância para atingir a intoxicação ou o efeito desejado. b. Diminuição acentuada do efeito com o uso continuado da mesma quantidade da substância.
11.	Abstinência manifestada por qualquer um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> a. Uma síndrome de abstinência característica para as outras substâncias (ou desconhecidas). b. A substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

A gravidade da perturbação é definida pelo número de critérios preenchidos. **Leve**, se presentes dois a três sintomas; **Moderada**, se presentes quatro a cinco sintomas; **Grave**, se presentes seis ou mais sintomas.

A relação entre o consumo de EAAs e as alterações do humor tem sido documentado na literatura ao longo dos vários anos, aferindo-se que doses fisiológicas de EAAs afectam minimamente o humor e podem, inclusive, revelar efeitos benéficos na distímia e depressão refractária [19, 29], enquanto que doses supra fisiológicas se associam a depressão, hipomania ou mania [30]. Num estudo de 1994 envolvendo 156 levantadores de pesos, Pope e Kartz [31] demonstraram que 23% dos atletas que consumiam EAAs reuniam critérios para perturbações depressivas major dos tipo I e II e perturbações bipolares, contra 4% do grupo não consumidor. Além disso, as perturbações do humor no grupo dos consumidores era significativamente superior durante os períodos de consumo. Por outro lado, quanto maior a dose de EAAs, mais severos os sintomas psicopatológicos. Um estudo prévio conduzido pelos mesmos autores [30] demonstra também que os consumidores de EAAs têm um risco significativamente maior para episódios depressivos major durante os primeiros meses de descontinuação de EAAs, o que é corroborado pelos estudos de Brower [32,33], que observaram também que o período de desmame de EAAs se acompanhava de sintomas depressivos tais como apatia, anedonia, dificuldade de concentração, alterações do sono e diminuição da libido. Num case report de 2007 [34], foi descrito o caso de um *bodybuilder* de 25 anos de idade consumidor de EAAs desde os primeiros anos da adolescência, com história de depressão psicótica e posterior internamento hospitalar por episódio de mania, tendo sido diagnosticado com perturbação bipolar atribuída ao consumo de EAAs. Num estudo de 2014 com homens ex-atletas, Ip e seus colaboradores [35] reportam que 15% dos consumidores dependentes de EAAs tiveram história de perturbação depressiva major, comparado com 7% dos consumidores não-dependentes de EAAs. Num case-report de 1988, Tennante e seus colaboradores [36] relataram o caso de um *bodybuilder* de 23 anos que admitiu estar “viciado” em EAAs, não sendo capaz de cessar o seu consumo sem experienciar sintomas severos de descontinuação, nomeadamente humor deprimido, perda de vontade de viver, apatia, fadiga, náuseas e tonturas, colocando-se a hipótese de dependência de EAAs com semelhanças à dependência de opióides.

Estudos realizados em animais parecem corroborar e suportar positivamente a associação entre o abuso de EAAs e alterações do humor. Matrisciano e seus colaboradores [37] procederam à injeção subcutânea de 5mg/kg de peso corporal de ratinhos adultos de nandrolona e stanozolol diariamente durante 4 semanas (dose considerada de abuso pelos atletas). Verificou-se que os EAAs diminuam os níveis de

factores neurotróficos nas regiões do hipocampo e cortex pré-frontal e a afinidade dos receptores de glicocorticóides hipocampais, achados comumente observados em perturbações depressivas major. O facto de que doses supra-fisiológicas de EAAs por si só se associarem a mudanças indicativas de depressão em ratinhos normais, leva-nos a supor que o abuso de EAAs em humanos possa produzir efeitos semelhantes sem necessidade de qualquer outro advento ou exposição a factor de risco/precipitante. Num outro estudo [38], injectaram-se também 5mg/kg de peso corporal de ratinhos adultos de stanozol diariamente por 4 semanas e verificou-se um aumento de dopamina no hipocampo e uma diminuição no córtex pré-frontal, uma diminuição dos níveis de serotonina no córtex pré-frontal, núcleo accumbens, estriado e hipocampo, bem como uma diminuição dos níveis de norepinefrina no núcleo accumbens. Todas estas alterações são compatíveis com a neuroquímica da depressão, o que permite inferir que o uso subcrónico de stanozol se associa a alterações nas aminas biogénicas em animais, facto que poderá ser extrapolado para o ser humano [39].

No que toca ao risco de suicídio, sabe-se que o abuso de qualquer tipo de substâncias constitui, por si só, factor de risco relevante [40]. Especula-se que o uso de longo termo de EAAs se correlacione com psicopatologia própria que possa também contribuir para o suicídio em indivíduos predispostos. Além disso, os consumidores de EAAs também adoptam frequentemente comportamentos de risco. Dark e seus colaboradores [41] estudaram 24 casos de morte abrupta ou “não natural” entre jovens adultos do sexo masculino consumidores de EAAs, constatando-se que 62,5% das mortes se deveram a letalidade inadvertida pelo consumo de drogas, 16,7% por suicídio (com arma de fogo ou por enforcamento) e 12,5% por homicídio. Em todos os indivíduos foram encontradas outras substâncias para além dos EAAs, nomeadamente psicoestimulantes, opióides e benzodiazepinas. Este estudo sublinha que a maioria das mortes entre os consumidores de EAAs ocorre em faixas etárias mais jovens e em indivíduos com consumo de várias outras substâncias, inferindo-se que a agressividade, desinibição e comportamento depressivo possam desempenhar um papel chave neste contexto de morte prematura.

O uso de EAAs associa-se a aumento de ansiedade e alteração nas respostas ao stress [42], particularmente nos adolescentes, quando as áreas cerebrais que regulam o afecto, altamente sensíveis aos níveis hormonais/neuromoduladores, ainda estão em desenvolvimento [43]. Salienta-se, também, percepção patológica da imagem corporal (“anorexia nervosa reversa”) e distorção do estereótipo corporal masculino tido como

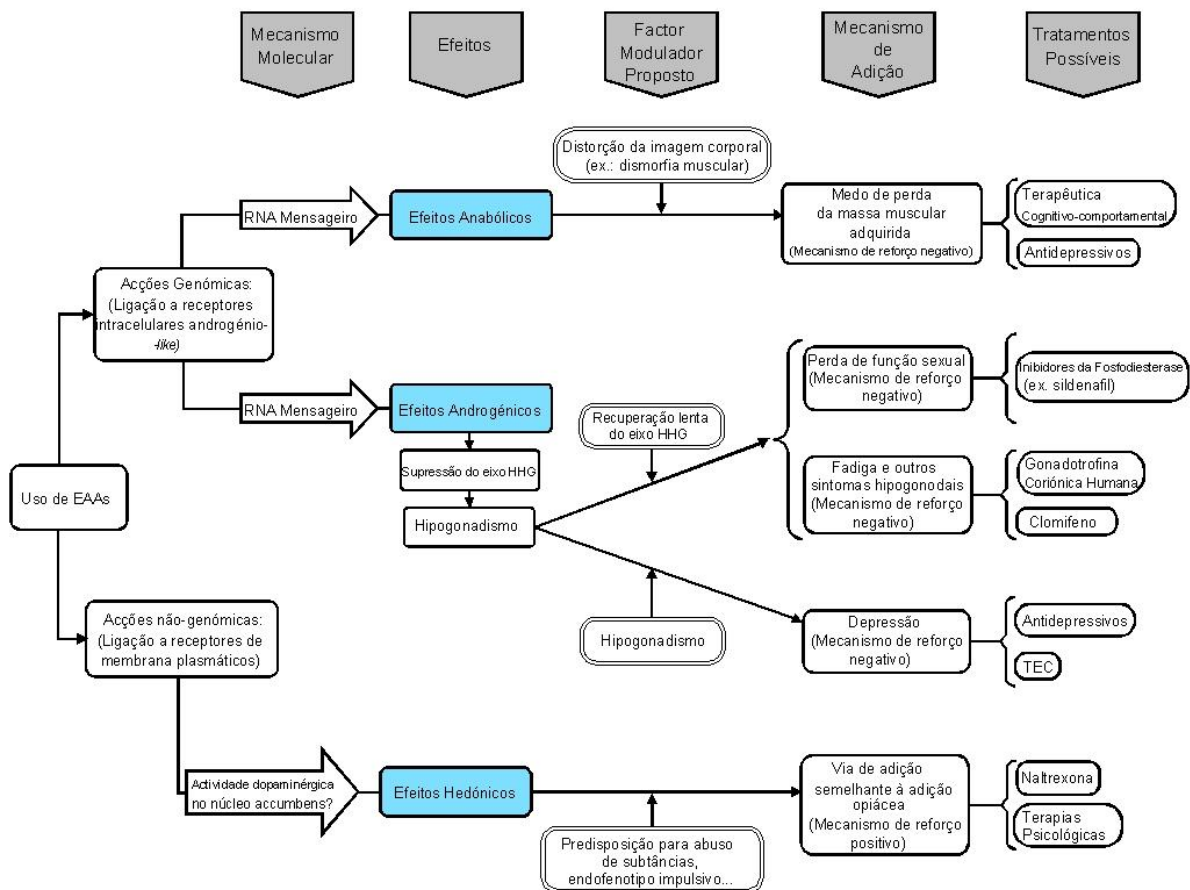
ideal, que se acompanha de dismorfia corporal e preocupação constante com a muscularidade corporal em público. Somam-se, também, perturbações alimentares entre os consumidores de EAAs com consumo de refeições excessivamente calóricas e hiperproteicas.

O uso de EAAs pode conduzir a alterações no comportamento, tais como aumento da agressividade, hostilidade e ataques de raiva não provocados. Demonstrou-se que consumidores de EAAs têm níveis de alerta incrementados, menor tolerância à frustração e à má performance e perda fácil do controlo de impulsos. Verifica-se também incidência significativa de criminalidade violenta e abuso físico do parceiro. Diversos estudos suportam que o incremento de testosterona se correlaciona com um comportamento mais agressivo [44]. Os consumidores de EAAs têm, invariavelmente, maiores níveis desta hormona em circulação. No entanto, o treino com carga também contribui, por si só, para as alterações hormonais descritas, associado à dieta alimentar seguida pelos atletas. Por outro lado, o período de maturação final do homem é caracterizado por níveis mais elevados de testosterona circulante que contribuem para um natural aumento da massa muscular e maturação dos caracteres sexuais primários e secundários. Estas três variáveis (flutuações hormonais associadas à idade, treino físico com carga e nutrição, consumo de EAAs) estão intimamente correlacionadas, numa tríade [45], e têm, ao longo dos últimos anos, gerado alguma controvérsia na relação consumo EAAs-alterações do comportamento. Num caso clínico [46] procurou-se estudar a associação entre o consumo de EAAs e o crime violento; um homem de 32 anos, *bodybuilder* amador, sem antecedentes psiquiátricos ou criminais, assassinou a esposa três meses após o início de consumo de EAAs, evidenciando quatro semanas antes do homicídio irritabilidade, envolvimento em brigas e privação de sono. Assim, o consumo de EAAs pode estar envolvido em alterações da personalidade e no aumento do comportamento violento. Outros estudos corroboram os resultados discutidos anteriormente [47,48].

Crê-se que a dependência de EAAs envolva o sistema opióide e que a sua suspensão abrupta cause o clássico síndrome de descontinuação mediado pelos sistemas neuroendócrino e de neurotransmissores corticais. Contudo, os EAAs não são consumidos com o intuito de obter níveis elevados da substância no organismo num curto espaço de tempo (intoxicação aguda), mas gradualmente ao longo de várias semanas para que seja atingida a desejada “recompensa tardia” de acréscimo da massa muscular. Assim, não se associam a sensação de recompensa após consumo imediato e,

geralmente, não interferem com as funções da vida diária como outras drogas (narcóticos, estimulantes e alucinogêneos). Os aspectos psicopatológicos da dependência de EAAs são pouco claros e continuam ainda sob investigação, principalmente porque muitos dos utilizadores consomem simultaneamente outras drogas e suplementos dietéticos que contribuem para a diversidade e complexidade da sintomatologia observada. Os EAAs actuam no sistema nervoso central de diversas formas, influenciando a função neuronal directamente, através da modulação de receptores intracelulares, e indirectamente, agindo sobre os canais iónicos receptor-ligando e sobre os receptores dos neurotransmissores [49-51]. Por outro lado, podem ser convertidos em derivados estrogénicos e activar sistemas de segundos mensageiros, podem promover a libertação de péptidos opiáceos endógenos e modular a expressão dos receptores GABA [52] e dos receptores 5-HT1B e 5-HT2 de serotonina [53]. Estes mecanismos interferem com áreas cerebrais intimamente correlacionadas com a depressão, stress, agressividade e comportamento sexual e são descritos resumidamente na figura 1 [54] e abordados de seguida.

Figura 1 – Os três mecanismos propostos para justificar a dependência de EAAs [54].
(eixo HHG – eixo Hipotalâmico-Hipofisário-Gonadal; TEC – Terapia Electroconvulsiva)



De acordo com o modelo citado, são descritas três vias distintas para justificar a dependência de EAAs entre os consumidores: Via Anabólica, Via Androgénica e Via Hedónica.

Na Via Anabólica, aponta-se que indivíduos com alterações do padrão de imagem corporal podem tornar-se dependentes de EAAs pelos efeitos por estes proporcionados no ganho de massa muscular. Muitos destes indivíduos têm dismorfia muscular (“anorexia reversa”), julgando-se mais pequenos e fracos do que realmente aparentam, o que pode ser não só causa como consequência do consumo de EAAs [55]. Neste sentido, pode ser útil inculcar terapêutica cognitivo-comportamental, a qual se tem mostrado eficaz [56,57], bem como Antidepressivos Serotoninérgicos (por exemplo, Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina e Clomipramina) que, além disto, são também úteis no tratamento dos frequentes sintomas depressivos resultantes da descontinuação de EAAs [58,59].

Na Via Androgénica enfatiza-se o papel da supressão do eixo HHG pelos EAAs, o que conduz a um decréscimo na produção de testosterona e de espermatozoides. É principalmente por este motivo que a generalidade dos consumidores de EAAs adopta um esquema de consumo por ciclos. Após o cessar de um ciclo, os homens ficam temporariamente com hipogonadismo em virtude da supressão do eixo HHG, que é reversível no espaço de curtas semanas ou meses mesmo após ciclos prolongados ou com doses muito elevadas de EAAs [60]. Porém, alguns utilizadores aparentam lenta recuperação do eixo HHG e padecem de hipogonadismo prolongado, que se associa a alterações da composição corporal (perda de massa muscular e aumento da massa gorda), perda da libido e função sexual, fadiga e depressão, este último sintoma podendo ser revertido nalguns casos com a administração de testosterona [61]. Quando há evidência clínica e laboratorial de hipogonadismo, deve requerer-se avaliação e tratamento por um endocrinologista, que poderá utilizar Gonadotrofina Coriónica Humana (HCG) para acelerar a produção testicular de testosterona, e Clomifeno, para acelerar a produção de espermatozoides. Estes fármacos são, por vezes, ilicitamente utilizados pelos consumidores de EAAs após o término dos ciclos. O tratamento com Fluoxetina [62] ou com Terapia Electroconvulsiva [63] mostrou resultados promissores no tratamento da sintomatologia depressiva refractária a outras terapêuticas, embora careça de evidência científica satisfatória.

Por último, a Via Hedónica, onde a dependência de EAAs se pode estabelecer por mecanismos semelhantes a outras drogas de abuso. Admite-se que a administração

crónica (mas não aguda) de EAAs possa incrementar a síntese de dopamina mesolímbica e, assim, gerar recompensa por uma via semelhante a mecanismos naturais (alimento, actividade sexual), a qual é compartilhada pelas habituais drogas clássicas aditivas. Além disso, os EAAs interagem com os sistemas cerebrais opióides, podendo induzir ou reforçar estados de humor depressivo através da inibição crónica dos sistemas opióides dinorfina/kapa no núcleo accumbens. [64,65]. Neste contexto, além dos tratamentos psicossociais e motivacionais, a Naltrexona pode desempenhar um papel chave no tratamento da dependência opióide específica dos consumidores de EAAs, com resultados positivos descritos na literatura [54].

Extrapolando evidências da literatura no tratamento de outras formas de dependência de substâncias, são propostos seis objectivos para o tratamento da dependência de EAAs: 1) fomento de boa relação médico-doente com a criação de uma boa base motivacional para iniciar e manter a abstinência de EAAs e de todas as outras restantes substâncias, nomeadamente drogas e outros fármacos sem prescrição médica; 2) auxílio no início da abstinência através do alívio dos sintomas de descontinuação, que podem requerer tratamento farmacológico; 3) estar particularmente atento às alterações médicas e psiquiátricas que advêm do consumo de EAAs, incluindo dismorfia muscular e supressão persistente do eixo HHG; 4) desenvolver um sistema de suporte social que facilite a recuperação; 5) desenvolver mecanismos de *coping* para lidar com o stress (risco de recaída) e 6) gerir os comportamentos relacionados com o exercício físico, procurando “recompensa” em actividades alternativas [54].

Conclusão

O caso-clínico apresentado enquadra-se, em vários parâmetros, nos relatos bibliográficos previamente analisados. Trata-se de um homem, em idade jovem adulta, com antecedentes de consumo de substâncias psicoactivas, crescido num ambiente propício para a adopção de comportamentos de risco e de consumos (pai com hábitos alcoólicos marcados, separação dos pais numa fase precoce do desenvolvimento, grupo de amigos consumidores, mãe com posterior patologia psiquiátrica, etc).

Antes do início do consumo de EAAs já eram conhecidos antecedentes de sintomatologia do humor, da ansiedade e a presença de ideias obsessivas e ideação suicida. Após início do consumo de EAAs (aos 30 anos), salienta-se alguma melhoria do seu estado com reforço da autoestima, sentindo-se mais seguro de si e comunicativo, menos impulsivo, agressivo e mais tolerante (fruto dos eventuais ganhos musculares).

Neste período, segundo refere, não cumpria qualquer terapêutica médica/psiquiátrica. Três anos depois intensifica toma de EAAs e apura-se, em particular após cessação de um ciclo, agravamento de ansiedade social, do humor depressivo, labilidade emocional, diminuição da energia corporal, insónia e, acresce-se, irritabilidade fácil para estímulos externos específicos e agravamento marcado da hostilidade e da agressividade, sintomatologia psiquiátrica esta que está bem documentada na literatura. Estamos, assim, perante um caso de um consumidor de várias substâncias psicoactivas e de EAAs, sendo plausível que o seu consumo abusivo, a médio prazo, tenha propiciado agravamento do seu “quadro psiquiátrico de base”, em particular no se refere à agressividade, impulsividade, adopção de comportamentos de risco com perda do medo, além dos achados clínico-analíticos descritos que mereceram tratamento médico específico durante os referidos internamentos hospitalares. Urge, então, tratar este caso com particular atenção e seguindo o modelo de tratamento de dependência de EAAs proposto na literatura [54], já que estamos perante um caso de dependência de EAAs pelos critérios do DSM-V [26]: houve aumento do consumo de EAAs nos últimos dois anos com aumento das doses, adição de vários EAAs e encurtamento do período temporal entre ciclos por um período superior a 12 meses e houve continuação do uso da substância apesar da noção dos riscos nefastos para a saúde (após primeiro internamento retoma o consumo, adiciona insulina como um “desafio à morte” e, no decurso da entrevista, alega veemente voltar aos consumos), acrescentando-se ainda alterações da rotina diária (venda do carro para compra de EAAs e dispêndio temporal significativo no ginásio).

Agradecimentos

Ao Dr. João Miguel Pereira, pela exemplar disponibilidade e proximidade na orientação de todo o Trabalho Final.

À Dra. Elsa Fernandes, pelo crucial apoio na gestão e orientação da entrevista clínica com o doente.

À Clínica Universitária de Psiquiatria, pela organização, suporte e rigor na nomeação do orientador.

À minha avó materna, aos meus pais.

Bibliografía

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 33rd report on the health status of the US. 2012.
- [2] Pope, H.G. Jr.; Kanayama, G.; Athey, A.; Ryan, E.; Hudson, J.I.; Baggish, A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict*, 2014, 23, 371-377. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.12118.x
- [3] Kutscher, E.C.; Lund, B.C.; Perry, P.J. Anabolic steroids: a review for the clinician. *Sports Med.*, 2002, 32, 285-296. PMID: 11929356
- [4] Giorgi, A.; Weatherby, R.; Murphy, P. Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *J. Sci. Med Sport*, 1999, 2, 341-55. DOI: 10.1016/S1440-2440(99)80007-3
- [5] Mooradian, A.D.; Morley, J.E.; Korenman, S.G. Biological actions of androgens. *Endocr. Rev.*, 1987, 8, 1-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-8-1-1>
- [6] Senior editor, Richard K. Ries; Associate editors, David A. Fiellin, Shannon C. Miller, Richard Saitz. Principles of Addiction Medicine, Fourth Edition. In Chapter 17: The Pharmacology of Anabolic Androgenic Steroids. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, c2009.
- [7] Basaria, S.; Wahlstrom, J.T.; Dobs, A.S. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 5108-5117. DOI: 10.1210/jc.86.11.5108.
- [8] Gelfand, J.A.; Sherins, R.J.; Alling, D.W.; Frank, M.M. Treatment of hereditary angioedema with danazol: reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1444-1448.
- [9] Ammus, S.S. The role of androgens in the treatment of hematologic disorders. *Adv. Intern. Med.*, 1989, 34, 191-208. PMID: 2644756 DOI: 10.1056/NEJM197612232952602
- [10] Joss, E.E.; Mullis, P.E. Delayed puberty in boys. In: *Current therapy in endocrinology and metabolism 5th ed.*; Bardin, C.W., Ed.; Mosby-Year Book: St. Louis, 1994; pp. 299-300.
- [11] Demling, R.H.; Orgill, D.P. The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog oxandrolone after severe burn injury. *J. Crit. Care*, 2000, 15, 12-17. doi:10.1053/jc.2000.0150012
- [12] Mottram, D.R.; George, A.J. Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 14, 55-69. PMID: 10932810
- [13] Stannard, J.P.; Bucknell, A.L. Rupture of the triceps tendon associated with steroid injections. *Am. J. Sports Med.*, 1993, 21, 482-485. doi: 10.1177/036354659302100327
- [14] Mewis, C.; Spyridopoulos, I.; Kuhlkamp, V.; Seipel, L. Manifestation of severe coronary heart disease after anabolic drug abuse. *Clin. Cardiol.*, 1996, 19, 153-155. DOI: 10.1002/clc.4960190216
- [15] Winkler, U.H. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas*, 1996, 24, 147-155. doi:10.1016/S0378-5122(96)82004-4
- [16] Stimac, D.; Milic, S.; Dintinjana, R.D.; Kovac, D.; Ristic, S. Androgenic/anabolic steroid-induced toxic hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2002, 35, 350-352. DOI: 10.1097/00004836-200210000-00013
- [17] Hartgens, F.; Kuipers, H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. Review. *Sports Med.*, 2004, 34, 513-554. DOI 10.2165/00007256-200434080-00003
- [18] Socas, L.; Zumbado, M.; Pérez-Luzardo, O.; Ramos, A.; Pérez, C.; Hernández, J.R.; Boada, L.D. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of

- two cases and a review of the literature. *Br. J. Sports Med.*, 2005, 39, e27. doi:10.1136/bjism.2004.013599
- [19] Talih, F.; Fattal, O.; Malone, D. Jr. Anabolic steroid abuse: psychiatric and physical costs. *Cleve Clin. J. Med.*, 2007, 74, 341-352. PMID: 17506239
- [20] Dohle, G.R.; Smit, M.; Weber, R.F. Androgens and male fertility. *World J. Urol.*, 2003, 21, 341-345. DOI 10.1007/s00345-003-0365-9
- [21]. Salas-Ramirez KY, Montalto PR, Sisk CL., Anabolic androgenic steroids differentially affect social behaviors in adolescent and adult male Syrian hamsters. *Horm Behav* 2008;53:378-385.
- [22]. McGinnis MY. Anabolic androgenic steroids and aggression: studies using animal models. In: Devine J, Gilligan J, Miczek KA, et al., eds. Youth violence: scientific approaches to prevention. New York: New York Academy of Sciences, 2004:399-409.
- [23] Rogol, A.D.; Yesalis, A.D.; Yesalis, C.E. Anabolic-androgenic steroids and the adolescent. *Pediatr. Ann.*, 1992, 21, 175. PMID: 1608674
- [24] Skarberg, K.; Nyberg, F.; Engstrom, I. Multisubstance use as a feature of addiction to anabolic-androgenic steroids. *Eur. Addict. Res.*, 2009, 15, 99-106. DOI: 10.1159/000199045
- [25] Kanayama, G.; Brower, K.J.; Wood, R.I.; Hudson, J.I.; Pope, H.G. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction*, 2009, 104, 1966-1978. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02734.x
- [26] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Fifth Edition (DSM-5TM). Arlington; VA; USA: APA; 2013.
- [27] Brower, K.J.; Blow, F.C.; Young, J.P.; Hill, E.M. Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *Br. J. Addict.*, 1991, 86, 759-768. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb03101.x
- [28] Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG. Issues for DSM-V: Clarifying the Diagnostic Criteria For Anabolic-Androgenic Steroid Dependence. *The American journal of psychiatry*. 2009;166(6):642-645.
- [29] Zarrouf, F.A.; Artz, S.; Griffith, J.; Sirbu, C.; Kommor, M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*, 2009, 15, 289-305. DOI: 10.1097/01.pra.0000358315.88931.fc
- [30] Pope, H.G. Jr.; Katz, D.L. Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. *Am. J. Psychiatry*, 1988, 145, 487-490. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.145.4.487>
- [31] Pope, H.G.; Katz, D.L. Psychiatric and medical effects of anabolicandrogenic steroid use. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 375-382. PubMed ID: 8179461
- [32] Brower, K.J. Anabolic steroids: addictive; psychiatric; and medical consequences. *Am. J. Addic.*, 1992, 1, 100-14.
- [33] Brower, K.J. Withdrawal from anabolic steroids. *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.*, 1994, 5, 291-6. PubMed ID: 9174765
- [34] Papazisis, G.; Kouvelas, D.; Mastrogianni, A.; Karastergiou, A. Anabolic androgenic steroid abuse and mood disorder: a case report. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2007, 10, 291-293. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145706007243>

- [35] Ip, E.J.; Trinh, K.; Tenerowicz, M.J.; Pal, J.; Lindfelt, T.A.; Perry, P.J. Characteristics and behaviors of older male anabolic steroid users. *J. Pharm. Pract.*, 2014. [Epub ahead of print]. doi: 10.1177/0897190014527319.
- [36] Tennant, F.; Black, D.L.; Vov, R. Anabolic steroid dependence with opioid-type features. *N. Engl. J. Med.*, 1988, *319*, 578. DOI: 10.1056/NEJM198809013190910
- [37] Matrisciano, F.; Modafferi, A.M.; Togna, G.I.; Barone, Y.; Pinna, G.; Nicoletti, F.; Scaccianoce, S. Repeated anabolic androgenic steroid treatment causes antidepressant-reversible alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis; BDNF levels and behavior. *Neuropharmacology*, 2010, *58*, 1078-1084. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.01.015
- [38] Tucci, P.; Morgese, M.G.; Colaianna, M.; Zotti, M.; Schiavone, S.; Cuomo, V.; Trabace, L. Neurochemical consequence of steroid abuse: stanozolol-induced monoaminergic changes. *Steroids*, 2012, *77*, 269-75. doi:10.1016/j.steroids.2011.12.014
- [39] Zotti, M.; Tucci, P.; Colaianna, M.; Morgese, M.G.; Mhillaj, E.; Schiavone, S.; Scaccianoce, S.; Cuomo, V.; Trabace, L. Chronic nandrolone administration induces dysfunction of the reward pathway in rats. *Steroids*, 2014, *79*, 7-13. doi:10.1016/j.steroids.2013.10.005
- [40] Murphy, G.E. Suicide and substance abuse. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, *45*, 593-594. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800300091013.
- [41] Darke, S.; Torok, M.; Duflou, J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. *J. Forensic Sci.*, 2014. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/1556-4029.12424
- [42] Ip, E.J.; Lu, D.H.; Barnett, M.J.; Tenerowicz, M.J.; Vo, J.C.; Perry, P.J. Psychological and physical impact of anabolic-androgenic steroid dependence. *Pharmacotherapy*, 2012, *32*, 910-919. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01123
- [43] Sato, S.M.; Schulz, K.M.; Sisk, C.L.; Wood, R.I. Adolescents and androgens; receptors and rewards. *Horm. Behav.*, 2008, *53*, 647-658. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.01.010
- [44] Archer, J. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2006, *30*, 319-345. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.12.007
- [45] Bahrke, M.S.; Yesalis, C.E.; III. Weight training. A potential confounding factor in examining the psychological and behavioural effects of anabolic-androgenic steroids. *Sports Med.*, 1994, *18*, 309-318. PMID: 7871292
- [46] Conacher, G.M.; Workman, D.G. Violent crime possibly associated with anabolic steroid use. *Am. J. Psychiatry*, 1989, *146*, 679. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.146.5.679b>
- [47] Stanley, A.; Ward, M. Anabolic steroids—The drugs that give and take away manhood. A case with an unusual physical sign. *Med Sci. Law*, 1994, *34*, 82-83. PMID: 8159080
- [48] Choy, P.Y.L.; Pope, H.G. Jr. Violence toward women and illicit androgenic-anabolic steroid use. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1994, *6*, 21-25. PMID: 8159080
- [49] Rossbach, U.L.; Steensland, P.; Nyberg, F.; Le Grevès, P.. Nandrolone-induced hippocampal phosphorylation of NMDA receptor subunits and ERKs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, *357*, 1028-1033. doi:10.1016/j.bbrc.2007.04.037

- [50] Birgner, C.; Kindlundh-Högberg, A.M.; Alsiö, J.; Lindblom, J.; Schiöth, H.B.; Bergström, L. The anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate affects mRNA expression of dopaminergic but not serotonergic receptors. *Brain Res.*, 2008, *1240*, 221-228. doi:10.1016/j.brainres.2008.09.003
- [51] Schwartzer, J.J.; Melloni, R.H. Jr. Dopamine activity in the lateral anterior hypothalamus modulates AAS-induced aggression through D2 but not D5 receptors. *Behav. Neurosci.*, 2010, *124*, 645-55. doi:10.1037/a0020899.
- [52] McIntyre, K.L.; Porter, D.M.; Henderson, L.P. Anabolic androgenic steroids induce age-, sex-, and dose-dependent changes in GABAA receptor subunit mRNAs in the mouse forebrain. *Neuropharmacology*, 2002, *43*, 634-645. doi:10.1016/S0028-3908(02)00154-5
- [53] Kindlundh, A.; Lindblom, J.; Bergström, L.; Nyberg, F. The anabolic-androgenic steroid nandrolone induces alterations in the density of serotonergic 5HT(1B) and 5HT(2) receptors in the male rat brain. *Neuroscience*, 2003, *119*, 113-120. doi:10.1016/S0306-4522(03)00120-9
- [54] Kanayama, Gen et al. "Treatment of Anabolic-Androgenic Steroid Dependence: Emerging Evidence and Its Implications." *Drug and alcohol dependence* 109.1-3 (2010): 6–13. *PMC*. Web. 30 Dec. 2015.
- [55] Kanayama G, Barry S, Hudson JI, Pope HG., Jr. Body image and attitudes toward male roles in anabolic-androgenic steroid users. *Am. J. Psychiatry*. 2006;163:697–703.
- [56] McKay D. Two-year follow-up of behavioral treatment and maintenance for body dysmorphic disorder. *Behav. Modif.* 1999;23:620–629.
- [57] McKay D, Todaro J, Neziroglu F, Campisi T, Moritz EK, Yaryura-Tobias JA. Body dysmorphic disorder: a preliminary evaluation of treatment and maintenance using exposure with response prevention. *Behav. Res. Ther.* 1997;35:67–70.
- [58] Allen A, Hadley SJ, Kaplan A, Simeon D, Friedberg J, Priday L, Baker BR, Greenberg JL, Hollander E. An open-label trial of venlafaxine in body dysmorphic disorder. *CNS Spectr.* 2008;13:138–144.
- [59] Ipser JC, Sander C, Stein DJ. Pharmacotherapy and psychotherapy for body dysmorphic disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009:CD005332.
- [60] Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil. Steril.* 1989;52:1041–1047.
- [61] Schmidt PJ, Berlin KL, Danaceau MA, Neeren A, Haq NA, Roca CA, Rubinow DR. The effects of pharmacologically induced hypogonadism on mood in healthy men. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004;61:997–1004.
- [62] Malone DA, Jr., Dimeff RJ. The use of fluoxetine in depression associated with anabolic steroid withdrawal: a case series. *J. Clin. Psychiatry.* 1992;53:130–132.
- [63] Allnutt S, Chaimowitz G. Anabolic steroid withdrawal depression: a case report. *Can. J. Psychiatry.* 1994;39:317–318.
- [64] Wood RI. Anabolic-androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:490–506. *PMC* 2585375.
- [65] Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction.* 2009a;104:1966–1978.