

NOTA TÉCNICA 01/2021

Terapia anti-androgênica na COVID-19 e o uso da Proxalutamida e análogos

Data: 16/04/2021

Desde o início da pandemia da COVID-19, estudos observacionais indicaram uma maior prevalência de casos graves da doença em pacientes do sexo masculino (ZHOU et al., 2020). A partir dessa observação inicial, foi levantada a hipótese de que os hormônios androgênicos (de caráter masculinizante) poderiam atuar como fator de risco para quadros graves relacionados à doença.

O melhor entendimento molecular da forma como o coronavírus atua no organismo humano revelou a participação de um receptor androgênico, denominado TMPRSS2 (serina protease de membrana tipo 2), como adjuvante ao mecanismo principal de invasividade celular do SARS-CoV-2, através do receptor ECA 2 (enzima conversora de angiotensina tipo 2) (HOFFMANN et al., 2020). Este dado motivou pesquisas adicionais sobre um eventual papel dos androgênios na gravidade de infecções pelo SARS-CoV-2. Entretanto, estudos posteriores demonstram que o efeito dos androgênios na expressão do TMPRSS2 em tecido prostático não é replicado quando em análise de células do epitélio pulmonar (LI et al., 2021).

Estudos observacionais com pacientes com câncer de próstata submetidos a terapia de deprivação androgênica avaliaram a relação com a gravidade de doença, com resultados inconclusivos (MONTOPOLI et al., 2020). A deprivação androgênica é uma modalidade terapêutica usualmente reservada para casos mais graves de câncer de próstata, tendo em vista seu importante efeito sobre redução de massa muscular e de modificação metabólica. Atualmente dividem-se os fármacos antiandrogênicos em: a) esteroidais (ciproterona, acetato de medroxiprogesterona); b) não-esteroidais de primeira geração (flutamida, nilutamida, bicalutamida); e c) não-esteroidais de segunda geração (abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida) (STUDENT et al., 2020).

Com base nesses achados, foram postulados protocolos de pesquisa para avaliar a eficácia de terapias antiandrogênicas na progressão de formas graves da COVID-19. Estudos observacionais avaliaram o efeito da espironolactona (um antagonista mineralocorticoide com ação antiandrogênica, utilizado para diversas indicações clínicas como hipertensão arterial, cirrose hepática, dentre outras) em desfechos relacionados à COVID-19, sem demonstração de eficácia até o momento. Um grupo de pesquisadores divulgou no início de 2021, através de redes sociais, dados preliminares do estudo clínico “Proxalutamide Treatment for Hospitalized COVID-19 Patients”, registrado no Clinical Trials com o código NCT04728802, realizado sob patrocínio do fabricante da medicação (Applied Biology, Inc.). A proxalutamida é uma droga da classe dos antiandrogênicos não-esteroidais, ainda não registrado para uso no Brasil, desenvolvido inicialmente para uso como terapia adjuvante em pacientes com câncer de próstata. O grupo de pesquisadores informa que realizou a intervenção clínica em pacientes com COVID-19 com quadro moderado da doença (pacientes em ventilação mecânica não foram incluídos), internados em hospitais privados da cidade de Manaus/AM, que na época enfrentava um importante colapso do seu sistema de saúde no contexto da “segunda onda”. Os dados apresentados pelos pesquisadores (ainda não publicados) sugeriram impacto na redução de mortalidade dos pacientes após 14 dias de uso. Não foram disponibilizados, até o momento, dados detalhados sobre a condição clínica prévia dos pacientes ou sobre outras terapias em uso previamente ou durante a intervenção. Chama a atenção que a mortalidade reportada no grupo placebo (47,6%) e apenas 3,7% no grupo tratado (segundo os dados apresentados pelos autores, em apresentação). É importante ressaltar que as taxas de mortalidade no grupo placebo foi muito superior à reportada na principal base de dados sobre morbimortalidade por COVID-19 no Brasil até o momento, que registrou mortalidade intra-hospitalar de 38% para pacientes de Covid-19 admitidos em unidades de terapia intensiva (RANZANI et al., 2021). Dados com outras medicações antiandrogênicas, como Enzalutamida (LI et al., 2021), Dutasterida (CADEGIANI et al., 2021) e Flutamida (CAVA, 2020), são preliminares e sem dados relacionados a desfechos clínicos relevantes, como redução de mortalidade e tempo de internação hospitalar. **Portanto, até o momento, não há evidência sólida na literatura científica que suporte algum papel para a terapia antiandrogênica no tratamento de pacientes com COVID-19.**

Elaboração

Joaquim Custódio da Silva Júnior (UFBA), Miguel Depallens (UFRB) e Luís Fernando Araújo (Cidacs/Fiocruz Bahia).

Referências

CADEGIANI, F. A. et al. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial - Biochemical). *Cureus*, 1 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.cureus.com/articles/50511-early-antiandrogen-therapy-with-dutasteride-reduces-viral-shedding-inflammatory-responses-and-time-to-remission-in-males-with-covid-19-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-interventional-trial-eat-duta-androcov-trial---biochemical>>. Acesso em: 29 mar. 2021.

CAVA, C, et al. “In Silico Discovery of Candidate Drugs against Covid-19.” *Viruses* 12 (4). 2020. <https://doi.org/10.3390/v12040404>.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, abr. 2020.

LI, F. et al. Distinct mechanisms for TMPRSS2 expression explain organ-specific inhibition of SARS-CoV-2 infection by enzalutamide. *Nature Communications*, v. 12, n. 1, p. 866, dez. 2021.

MONTOPOLI, M. et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Annals of Oncology*, v. 31, n. 8, p. 1040-1045, ago. 2020.

RANZANI, O. T. et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, p. S2213260020305609, jan. 2021.

STUDENT, S. et al. Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other diseases. European Journal of Pharmacology, v. 866, p. 172783, jan. 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, mar. 2020.