

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Curso de Nutrição

Michéle Rodrigues Vieira

**EFEITO METABÓLICO DO USO DE MODULADORES DE
RECEPTORES DE ANDROGÊNIO SELETIVOS (SARMS).**

SÃO PAULO

2020

Michéle Rodrigues Vieira

**EFEITO METABÓLICO DO USO DE MODULADORES DE
RECEPTORES DE ANDROGÊNIO SELETIVOS (SARMS).**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Celma Muniz.

São Paulo

2020

V716e Vieira, Michéle Rodrigues

Efeito metabólico do uso de moduladores de receptores de androgênio seletivos (SARMS) / Michéle Rodrigues Vieira. – São Paulo, 2020.

29 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) – Universidade Santo Amaro, 2020.

Orientador(a): Prof^a. Me. Celma Muniz Martins

1. SARMS. 2. EAAS. 3. Receptores de andrógeno. I. Martins, Celma Muniz, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

RESUMO

Introdução: Os moduladores de receptores de androgênio seletivo (SARMs), são uma classe de ligantes do receptor de andrógeno e exibem a ação seletiva do tecido de sinalização androgênica, apresentam pequenas moléculas quimicamente projetadas que podem exercer seletivamente vários graus de efeitos agonistas e antagonistas no receptor de andrógeno, com menores efeitos virilizantes, já os EAAS são conhecidos por agir em todos os tecidos do corpo humano, incluindo assim efeitos virilizantes. Objetivo: Nessa revisão bibliográfica tem como objetivo os efeitos metabólicos do uso de moduladores de receptores de androgênio seletivo, através de estudo não randomizados e randomizados, gerando uma maior visibilidade para o uso do SARMS para patologias e seus sintomas. Metodologia: O período de coleta de dados foi do mês de fevereiro de 2020 à agosto de 2020, usando como base para pesquisas desse trabalho o LILACS, PUBMED E SCIELO, usando tais palavras-chaves: SARMs. EAAS. Virilizantes. Conclusão: Pudemos observar que os SARMS vem sendo estudados ao longo dos anos e não foi provado exatamente sua eficácia nessas patologias, porém existem resultados promissores, descartando assim o uso dos EAAS que podem ser prejudiciais à saúde do paciente que já se encontra em estado crítico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO GERAL	3
2.1. OBJETIVO ESPECÍFICO	3
3. METODOLOGIA.....	4
3.DESENVOLVIMENTO - REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1. MODULADORES HORMONAIIS E METABÓLICOS.	5
3.2. RECEPTORES ANDROGENOS E SUA DIVERSIDADE ESTRUTURAL.	6
3.3. MECANISMOS DE SELETIVIDADE DE TECIDOS E O SARM.....	10
3.4. O USO DO SARM E O AUMENTO DE MASSA MUSCULAR.....	12
3.5. POTENCIAL USO CLÍNICO DOS SARMS.....	13
3.6. OSTEOPOROSE	15
3.6.1. CÂNCER DE PRÓSTATA E CÂNCER DE MAMA	15
3.6.2. SARCOPENIA	16
3.6.3. CAQUEXIA	16
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
5. REFERÊNCIAS	19

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Administração de esteroides androgênicos anabólicos
AAS	Administração de esteroides androgênicos anabólicos
AR	Receptor de andrógeno
ARE	Elementos de resposta a andrógenos
DHT	Dihidrotestosterona
EAAS	Esteroides androgênicos anabólicos
ER	Estrogênio
FDA	Food and Drug Administration
GTx-024	Enobosarm
HSP90	Heat shock protein 90
IGF – I	Insulin – like growth fator I
SARMS	Moduladores de Receptores de Androgênio Seletivos
SERMS	Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio
SGRMS	Moduladores Seletivos do Receptor de Glicocorticoíde
SPRMS	Moduladores Seletivos do Receptor de Progesterona
SRMS	Moduladores Seletivos de Receptores
THQ	Tetrahydroquinolina
TRT	Terapia de Reposição de Testosterona
WADA	World Anti-doping Agency

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de ação AR.....	13
Figura 2. Mecanismo de sinalização do SARM.....	16
Figura 3. Representação esquemática de ativação do AR.....	18
Tabela 1. Patologias e respectivos tratamentos.....	20

1. INTRODUÇÃO

O termo SARMs (Moduladores de Receptores de Androgênio Seletivos) têm sido controverso desde o início dos anos 90, quando foram introduzidos pela primeira vez na ciência, mas ganhou mesmo força nas pesquisas e começou a se evidenciar mais a partir de 2007 onde se obteve um grande número de publicações com este termo. Nos últimos 20 anos o número de publicações aumentou relativamente.

Desde sua descoberta os SARMs foram anunciados como a possível terapia de andrógenos do futuro, são drogas de pequenas moléculas sintéticas projetadas que podem exercer seletivamente vários graus de efeitos agonistas e antagonistas no receptor de andrógeno (AR) em todo o corpo. (CHRISTIANSEN et al., 2020; SOLOMON et al., 2019).

O mesmo promete terapias novas e convenientes que facilitam benefícios para tecidos específicos sem efeitos colaterais fora do alvo. Dadas as inúmeras desvantagens da terapia de reposição de testosterona (TRT) que podem limitar seu uso, incluindo formulações atualmente disponíveis e efeitos adversos comuns, pode-se entender a excitação que cerca os SARMs (CHRISTIANSEN et al., 2020; SOLOMON et al., 2019).

Os esteroides androgênicos anabólicos (EAAS), ou seja, o hormônio natural testosterona e hormônios derivados, são substâncias com propriedades androgênicas (responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção das características masculinas) e propriedades anabólicas (responsáveis por estimular a hipertrofia muscular), de acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), "a testosterona é uma terapia de substituição aprovada pela FDA apenas para situações que causam hipogonadismo. Portanto, o uso de testosterona na ausência dessas condições clínicas deve ser considerado um mau uso do EAAS (AMARAL & CRUZ, 2017).

A excessiva preocupação com a aparência e a busca pelo corpo ideal, principalmente quando relacionada com o uso indevido de EAAS, tem trazido consigo uma série de malefícios. Estudos mostram que altas doses de EAAS podem acarretar vários efeitos adversos como atrofia do tecido testicular, tumores hepáticos e de próstata, alterações hepatocelulares, no metabolismo lipídico, de humor e de comportamento (BRITO & FARO, 2017).

As academias de musculação são vistas como locais em que, legitimamente, expressa-se a preocupação com a aparência e o corpo, mas, também, são nelas onde podem ocorrer os primeiros contatos e motivações para o uso de EAAS, a partir, principalmente, da troca de informações entre praticantes de musculação (BRITO & FARO, 2017).

2. OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito metabólico do uso de Moduladores de Receptores de Androgênio Seletivos (SARMS) esteroidal e não esteroidal.

2.1. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Descrever a diferença entre anabolizante esteroidal e não esteroidal e seus efeitos a saúde.
- Analisar a diferença entre SARMS e anabolizantes.
- Demonstrar vias metabólicas do SARMS e seus possíveis efeitos.
- Analisar os efeitos metabólicos do SARMS.

3. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter descritivo a respeito do efeito metabólico do uso de Moduladores de Receptores de Androgênio Seletivos (SARMS) esteroidal e não esteroidal.

A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a agosto de 2020, e utilizou-se para a pesquisa as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED). Foi definido como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2000 e 2020.

Outro critério a considerar diz respeito aos descritores em ciências da saúde. Foram incluídos neste estudo artigos que apresentassem descritores como: SARMS, moduladores metabólicos e hormonais, esteroides, SERMS, sarcopenia, câncer de mama, câncer de próstata, caquexia, osteoporose, terapêutica, ganho de massa muscular, mecanismos, seletividade, hormonais, metabólicos, diversidade estrutural e uso clínicos, como combinações e variantes em inglês utilizadas: “androgens”, “mechanisms of tissue selectivity”, “mechanisms of androgen action” “Selective Androgen Receptor Modulators”.

Para as pesquisas nas bases LILACS e SCIELO, não foi limitado idioma na tentativa de obter quantidade relevante de referencial teórico, contudo, foi detectado que as publicações em português eram as que continham informações menos relevantes ao estudo. Dessa forma, para a pesquisa na PUBMED, foi utilizado o idioma inglês como limitador da pesquisa.

Inicialmente, a busca de artigos científicos que se adequassem aos critérios de inclusão se deu nas bases LILACS e SCIELO com a utilização dos descritores SARMS e Moduladores seletivos de receptores de andrógenos. Como resultados, foram obtidos 118 artigos, dos quais apenas 9 estava de acordo com este estudo. Posteriormente, realizou-se a pesquisa na base de dados PUBMED utilizando para isso as seguintes associações: Selective Androgen Receptor Modulators, sendo encontrado 724 artigos, eles foram selecionados e separados de acordo com os tópicos de interesses deste estudo. Tendo como foco artigos descritivos de mecanismos de ação e efeitos no exercício.

3. DESENVOLVIMENTO - REVISÃO DA LITERATURA

3.1. MODULADORES HORMONAIS E METABÓLICOS.

Os moduladores hormonais e metabólicos são substâncias que influenciam os hormônios e, assim, modificam seus efeitos no metabolismo. A classe de moduladores hormonais e metabólicos compreende em uma variedade de substâncias que modificam os efeitos dos hormônios, seja bloqueando ou estimulando receptores, ou aumentando ou inibindo reações enzimáticas específicas (BIRD et al.; 2016).

Os moduladores hormonais possuem vários grupos de compostos sintéticos, que atuam modulando diversas vias hormonais endógenas e vias de transdução específicas dos músculos locais. Na maioria dos casos, o objetivo de tais moduladores é melhorar o desempenho do exercício; entretanto, no caso de inibidores da aromatase, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) ou outras substâncias antioestrogênicas, podem atuar neutralizando os indesejáveis efeitos colaterais da administração de esteróides androgênicos anabólicos (AAS). Os andrógenos são prontamente convertidos em estrógenos pela enzima aromatase (Arun et al.; 2002).

Os inibidores da aromatase são, portanto, uma classe de drogas que limitam essa conversão ligando-se à aromatase e tornando-a inativa. Os SERMs são drogas antiestrogênicas atraentes, pois têm como alvo tecidos específicos sem afetar outros órgãos. A utilização do SERMs por homens resulta em um aumento da secreção de gonadotrofinas pela hipófise e um aumento subsequente na circulação de testosterona. Além disso, sua utilização pode ter como objetivo prevenir o desenvolvimento de ginecomastia, que ocorre com o abuso de AAS (BIRD et al.; 2016).

Embora os efeitos ergogênicos dos andrógenos tenham sido descobertos empiricamente logo após a identificação da testosterona como o principal andrógeno masculino de origem testicular em 1935, suas aplicações para o desempenho esportivo de elite foram desenvolvidas principalmente durante a Guerra Fria por experimentos de tentativa e erro realizados em atletas de elite; entretanto, a base

científica do doping por andrógeno só foi objetivamente provada na década de 1990. Até então, o consenso estabelecido era que os andrógenos exógenos não tinham efeito em homens eugonadais cujos receptores de andrógenos já estavam saturados por testosterona endógena. (HANDELSMAN, 2000).

Acredita-se que os EAAS melhoram o desempenho atlético por aumentarem a massa muscular (através do aumento da síntese protéica muscular, da promoção da retenção de nitrogênio, da inibição do catabolismo protéico e da estimulação da eritropoiese), bem como por promoverem a agressividade e a motivação. Estudos recentes têm demonstrado que os androgênios podem aumentar a síntese protéica, através da estimulação intramuscular da expressão do gene para o IGF-I (insulin-like growth factor-I) (SILVA & DANIELSKI, 2002).

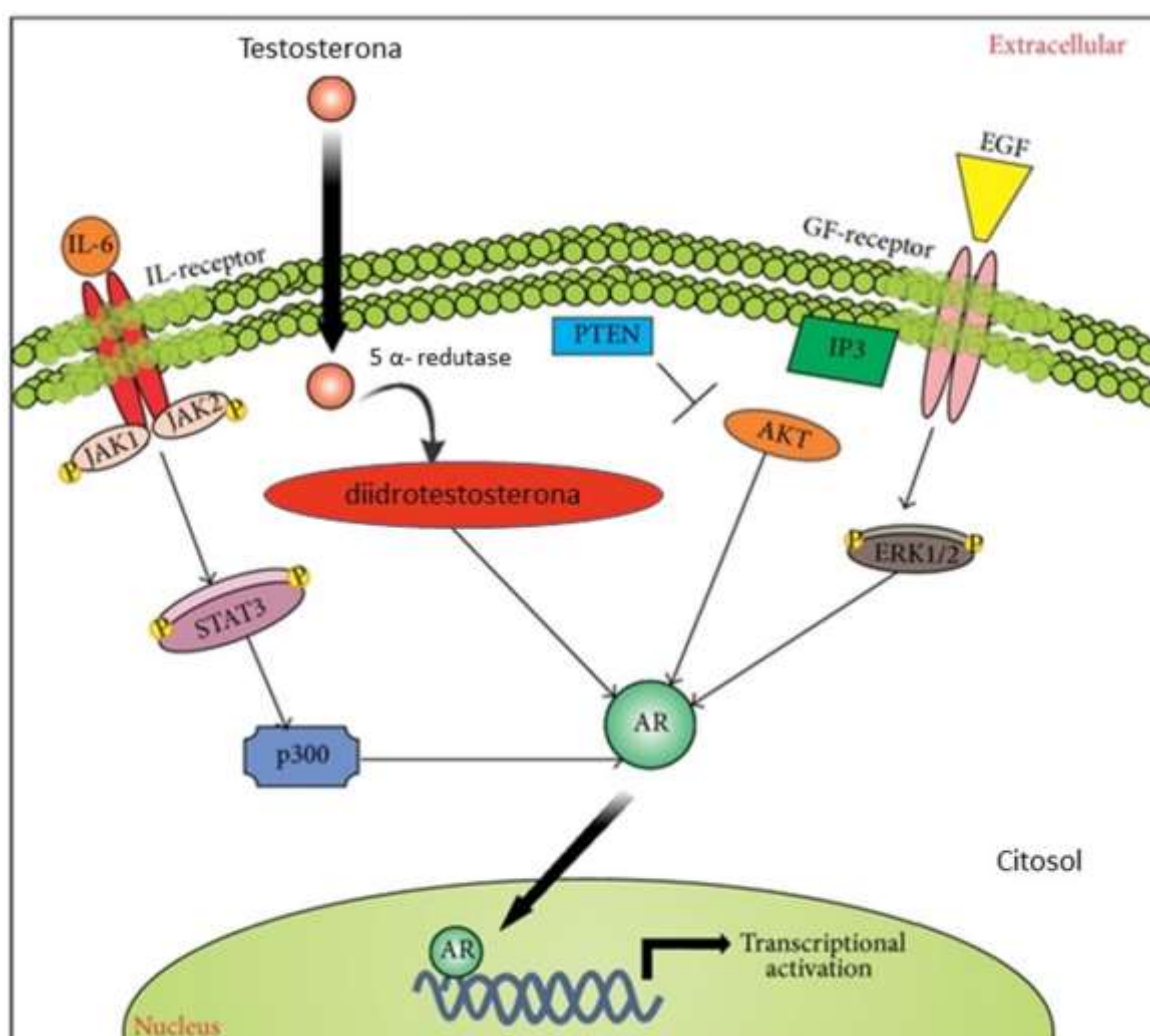
3.2. RECEPTORES ANDROGENOS E SUA DIVERSIDADE ESTRUTURAL.

Os receptores de andrógenos (AR) são membros da superfamília de receptores nucleares a qual pertence os receptores dos hormônios tireoidianos, estrogênio, progesterona, vitamina D, ácido retinóico, glicocorticoides e outros. O AR é um fator de transcrição que regula a expressão de genes alvos dos hormônios androgênios (SILVA et al.; 2013). A transcrição mediada por androgênios pode ser realçada ou inibida por interações entre o AR e co-fatores. Esses co-fatores ou co-reguladores, por definição seriam moléculas que formam complexos multiproteicos que podem se ligar a qualquer um dos domínios do AR alterando sua atividade transcricional, além de poderem agir como cinases, ATPases, acetilases, desacetilases e proteases para facilitar o acesso da RNA polimerase II e, conseqüentemente a transcrição. Os receptores de hormônios esteroides ou nucleares desempenham papéis fundamentais na organogênese, fisiologia e patologia de uma variedade de tecidos. (SILVA et al.; 2013, NARAYANAN et al.; 2018).

O principal andrógeno masculino é a testosterona que atua por meio de sua ligação com receptores específicos nucleares, sendo que em determinadas células-alvo pode sofrer ação da enzima 5 α -redutase, com a conseqüente formação da diidrotestosterona. A partir de uma reação de redução mediada pela enzima 5 α -

redutase e 3 α -redutase, a testosterona pode dá origem a 5 α -dihidrotestosterona (DHT) e a 3 α , 5 α -androstenediol respectivamente nos tecidos periféricos (BERNE & LEVY, 2000). Cerca de menos de 1% da testosterona pode ser convertida em estradiol e estrona através da ação enzimática da aromatase. (AIRES, 2008). A diidrotestosterona é o androgênio mais potente, pois quando ligada ao seu receptor apresenta meia-vida mais longa, que por sua vez amplifica a ação androgênica. A forma reduzida em 5 α (DHT) levaram à busca de agonistas seletivos de tecido do AR que poderiam potencialmente ativar o AR em tecidos selecionados enquanto poupava outros tecidos, como próstata, coração e fígado (SILVA et al.; 2013). Demonstrando sua ação na figura abaixo.

Figura 1. Mecanismos de ação AR.



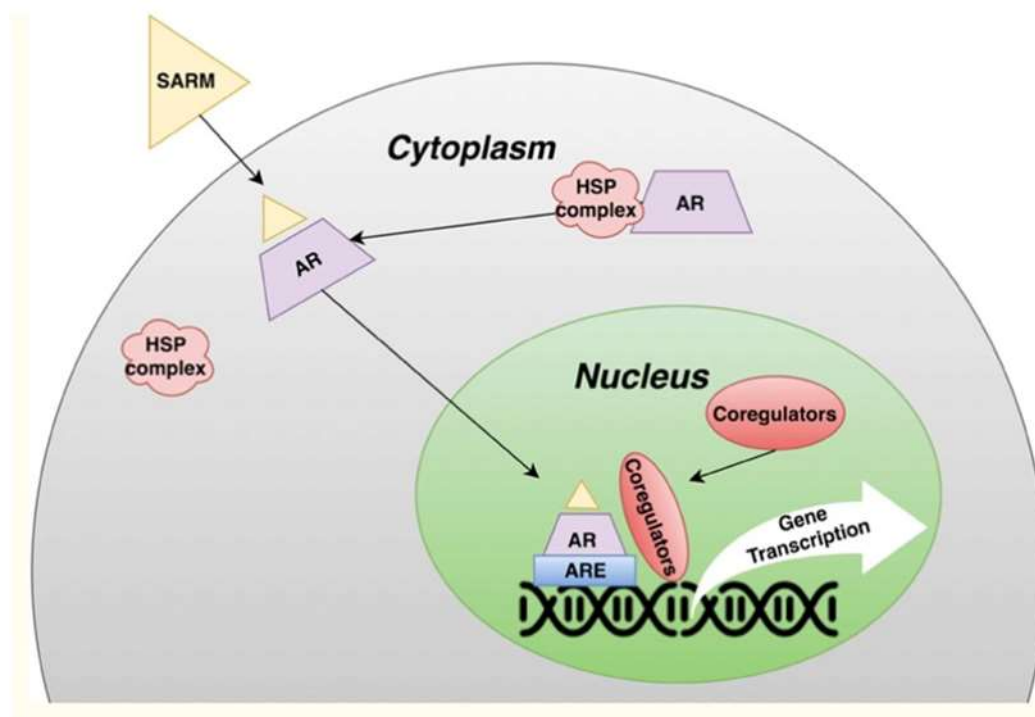
Via de sinalização mediada pelo receptor de andrógeno (AR). A via de sinalização do AR começa com a translocação da testosterona para o citoplasma, onde pode ser convertida em diidrotestosterona

(DHT) e, então, promover a dimerização do receptor e sua posterior migração para o núcleo. (adaptado de SILVA et al.; 2013)

Para contornar as limitações resultantes da ativação global do receptor, os pesquisadores procuraram ligantes, conhecidos como moduladores seletivos de receptores (SRMs), que ativam os receptores de uma maneira específica do tecido. Os SERMs foram os primeiros SRMs a serem caracterizados e desenvolvidos, décadas após a descoberta dos SERMs, os moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMs) foram descritos pela primeira vez e posteriormente desenvolvidos para facilitar a ativação seletiva do tecido do AR. Isso foi seguido pela descoberta de moduladores seletivos do receptor de glicocorticóide (SGRMs), moduladores seletivos do receptor de progesterona (SPRMs) e outros (NARAYANAN et al.; 2018, HOLTERHUS et al.; 2002).

A maioria dos SARMs desenvolvidos até agora são não esteroidais e têm a capacidade de ativar o AR em músculos e ossos, sem ativação associada ou ativação mínima do AR na próstata ou nas vesículas seminais. (SOLOMON et al. 2019). SARMs são drogas de pequenas moléculas quimicamente projetadas que podem exercer seletivamente vários graus de efeitos agonistas e antagonistas no AR em todo o corpo. Como os andrógenos, os SARMs entram no citoplasma e se ligam ao AR. Após a translocação para o núcleo, o complexo SARM-AR atua como um regulador transcricional e recruta cofatores e proteínas co-reguladoras, modulando a resposta transcricional à ligação do complexo AR. Enquanto o AR é universalmente expresso, os complexos SARM-AR podem ter efeitos variados devido ao recrutamento de cofator variável. Essas configurações complexas, juntamente com as diferenças dependentes do tecido nos padrões de expressão do AR e no ambiente regulatório, permitem uma imensa diversidade de ações (CHRISTIANSEN et al.; 2020, SOLOMON et al. 2019)

Figura 2. Mecanismo de sinalização do SARM.



Como os andrógenos, os SARMS entram no citoplasma, onde deslocam o receptor de andrógeno das proteínas de choque térmico. Uma vez ligados, eles se translocam para o núcleo e atuam como fatores de transcrição ligando-se a elementos de resposta a andrógenos (AREs). Dependendo do tipo de tecido e do ambiente regulatório da célula, diferentes proteínas co-reguladoras ajudam a determinar e modular a resposta transcritorial. HSP = Proteína de choque térmico. AR = Receptor de Andrógeno. ARE = Elemento de Resposta de Andrógeno. (Adaptado de SOLOMON et al.; 2019)

Experimentos laboratoriais básicos procuraram investigar e otimizar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do SARMS de acordo com o local de ação desejado. Os SARMS podem ser administrados por via oral ou transdérmica (8), são em sua maioria não esteroidais e são capazes de ativar o AR tanto no músculo quanto no osso. No entanto, por não serem metabolizados em diidrotestosterona (DHT) pela 5-redutase, o risco de efeitos androgênicos é reduzido. Além disso, os SARMS não são metabolizados em estrogênio pela aromatase, limitando os efeitos estrogênicos (CHRISTIANSEN et al.; 2020, NARAYANAN et al.; 2018, SOLOMON et al.; 2019).

3.3. MECANISMOS DE SELETIVIDADE DE TECIDOS E O SARM.

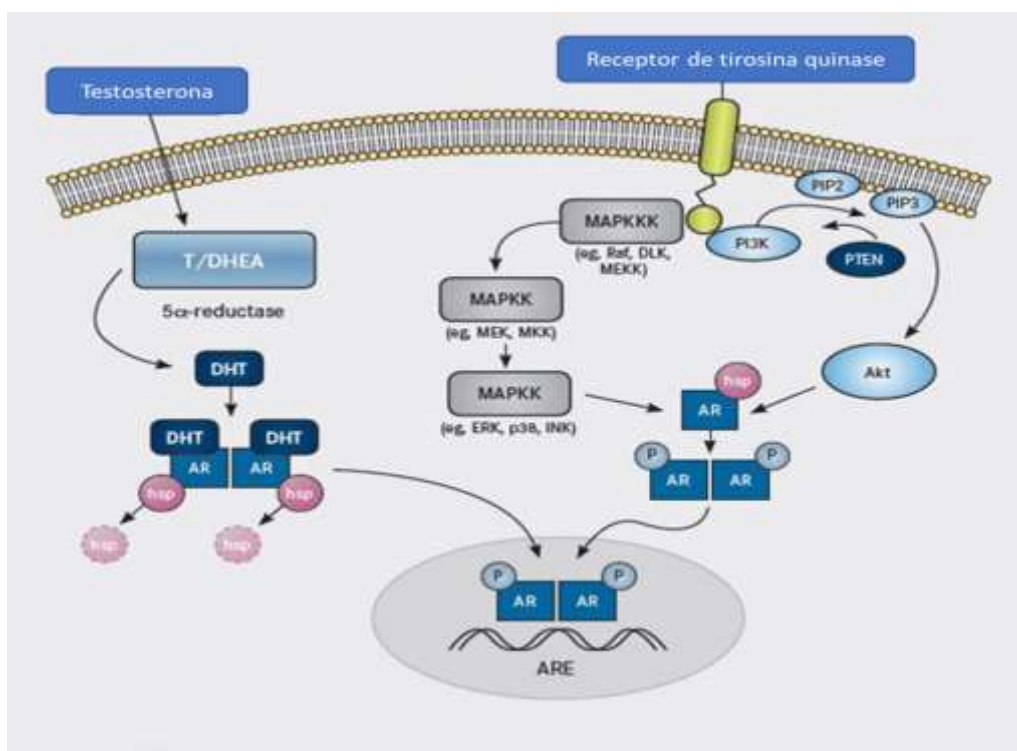
A descoberta e o desenvolvimento de SARMS estão em um estágio inicial, apesar do número crescente de publicações nos últimos anos. Os agonistas de AR não esteróidal foram relatados a primeira vez por Dalton et al. e Edwards et al. 1998 (*apud* GAO & DALTON,2018). Várias classes estruturais diferentes de agonistas de AR não esteroidais foram descobertas e desenvolvidas, a maioria dos quais adotam os farmacóforos dos anti-andrógenos não esteróides que foram desenvolvidos nas décadas de 1970 e 1980. A utilização dos farmacóforos possibilita a criação de drogas sintéticas. O conceito de um modulador de AR seletivo para tecido foi documentado pela primeira vez em 1999, e os SARMS de arilpropionamida foram os primeiros a demonstrar seletividade tecidual *in vivo* em 2003, seguido mais tarde naquele ano por um SARM de tetrahydroquinolina (THQ), e quinolina em 2006. A maioria dos esforços de pesquisa atuais tem se concentrado no desenvolvimento de agonistas AR não esteroidais como agentes seletivos de tecido, mas também há interesse no desenvolvimento de antagonistas AR seletivos de tecido e SARMS esteroidais (YIN et al.; 2003, GAO & DALTON,2018, CADILLA & TURNBULL, 2006).

Os SARMS possuem ação diferente dos anabolizantes, conseqüentemente os efeitos secundários também são diferentes, proporcionando menores efeitos colaterais. Eles apenas ativam os receptores de andrógenos em tipos específicos de tecidos, em vez de aumentar seus níveis gerais de testosterona. Isso reduz a probabilidade de problemas a longo prazo (BASARIA et al.; 2013, GAO & DALTON,2018).

Os esteroides anabolizantes estimulam a hipertrofia muscular, ou crescimento, ativando os receptores de androgênio do corpo todo, tendo como função principal o aumento de testosterona e seus derivados, ao contrário dos SARMS. Os SARMS são receptores seletivos independentes de testosterona, não são tão fortes quanto os esteróides anabolizantes e não têm seus efeitos de aumento da masculinidade, e é por isso que são uma opção para as mulheres. Apesar de seus efeitos serem diferentes dos anabolizantes ambos são proibidos pela *World Anti-Doping Agency* (WADA), na lista da agência mundial *anti-doping* estão todos os SARMS, assim como os anabolizantes comercializados que são proibidos (BASARIA et al.; 2013, WADA, 2020)

O AR está localizado no citoplasma da célula em uma forma inativa. A inatividade do AR é atribuída pela ligação à proteína *heat shock protein 90* (HSP90). Durante o processo de ativação o AR se liga a testosterona ou ao seu metabolito ativo 5 α -dihidrotestosterona (DHT), ocorrendo um processo de dissociação e formação de homodimeros, que são direcionados para o núcleo por meio de um sinal de localização nuclear intrínseco. No núcleo as proteínas co-reguladoras interagem com os genes dos fatores de transcrição conhecidos como elementos de resposta a andrógenos (ARE), após esta etapa os fatores de transcrição ativam o complexo essencial para a proliferação e diferenciação de células alvo. Para o SARMS a via de ativação é semelhante à da testosterona a diferença é que durante o processo não produz a DHT e o processo de sinalização ocorre por proteínas secundárias não ativando as proteínas HSP90 mas sim sinalizadores AR no citoplasma (CAI et al.; 2016, SOLOMON et al.; 2019).

Figura 3. Representação esquemática de ativação do AR.



(adaptado de SHUKLA et al.; 2016)

Embora os mecanismos de ação desses ligantes não tenham sido investigados completamente, os dados disponíveis indicam que a expressão específica de tecido da 5 α -reductase contribui, pelo menos parcialmente, para a seletividade tecidual desses ligantes. Esses ligantes podem ser ferramentas valiosas para entender os

mecanismos de seletividade tecidual, além de explorar e identificar novas estratégias para a descoberta de SARMs (GAO & DALTON, 2018).

Embora a expressão específica de tecido de várias enzimas esteroidogênicas e metabólicas não explique suficientemente as diferenças caracterizadas entre a farmacologia de androgênios esteroidais e SARMs, ela pode ser responsável pela amplificação e inativação de androgênios esteroidais observados em alguns tecidos. Uma das enzimas, a 5 α -redutase, converte a testosterona em DHT mais potente em alguns tecidos (por exemplo, próstata e pele), mas não em outros (por exemplo, músculo e osso), representando uma amplificação específica de tecido de ligantes esteróides na próstata e outros tecidos que não contribui para a ação não esteróide do SARM (NARAYANAN et al.; 2018).

3.4. O USO DO SARM E O AUMENTO DE MASSA MUSCULAR.

Os SARMs ligam-se aos receptores de andrógenos, induzindo uma conformação de receptores que permite única e exclusivamente que apenas certas proteínas co-ativadoras e co-repressoras interajam. A atividade diferencial permite que os SARMs funcionem como agonistas androgênicos potentes em tecidos-alvo, como músculo e osso, mas funcionem como antagonistas, ou agonistas parciais, em outros tecidos ou órgãos (NEIL et al.; 2018, GAO & DALTON, 2018).

A seletividade de tecido foi avaliada em estudos e demonstraram respostas anabólicas em músculos esqueléticos responsivos a androgênio em roedores orquiectomizados (NEIL et al.; 2018). Embora os benefícios dos SARMs de primeira geração pareçam modestos em comparação com os dos andrógenos, a capacidade dos SARMs de estimular preferencialmente o crescimento ósseo e muscular, reduzir a próstata e inibir o crescimento do câncer de mama sem efeitos colaterais sistêmicos significativos é encorajadora. Dado que o tratamento de muitas doenças crônicas para as quais os SARMs foram considerados requer exposição prolongada, a aparente falta de efeitos adversos significativos com os SARMs em comparação com os andrógenos lhes dá uma vantagem distinta (CHRISTIANSEN et al.; 2020).

Os SARMs foram desenvolvidos para superar os efeitos colaterais e a baixa biodisponibilidade oral e o perfil farmacocinético da testosterona. Embora o

mecanismo exato de ação dos SARMs não seja totalmente compreendido, a principal razão para a maior especificidade do tecido e farmacocinética mais favorável é considerada sua resistência à aromatização ou 5- α -redução. Ostarine (OS) (enobosarm, S-22, MK-2866, ou GTx-024) e Ligandrol (LG) (LGD-4033, VK5211) são ambos SARMs não esteroidais. Ostarine mostrou aumentar a massa corporal magra e a função física em homens idosos e mulheres na pós-menopausa, bem como reduzir a perda muscular em pacientes com câncer. Para LG, um aumento na massa corporal magra em pacientes jovens saudáveis tem sido observado (ROCH et al. 2020)

3.5. POTENCIAL USO CLÍNICO DOS SARMs.

Embora atualmente não haja indicações aprovadas pela FDA para SARMs, os pesquisadores estão explorando os usos potenciais desses compostos. A pesquisa básica tem se concentrado na farmacocinética e farmacodinâmica desses agentes, demonstrando boa disponibilidade com escassez de interações medicamentosas. Os primeiros estudos clínicos demonstraram usos potenciais para SARMs no tratamento de caquexia relacionada ao câncer, hiperplasia prostática benigna, hipogonadismo e câncer de mama, com resultados positivos (SOLOMON et al. 2019).

Tabela 1. Patologias e respectivos tratamentos.

Ano	Título do estudo	Condições/patologia	Intervenção	Pais / local
2019	Moduladores seletivos do receptor de andrógeno: conhecimento atual e aplicações clínicas.	Osteoporose.	SARM BA321, estudo randomizado.	Homens e mulheres, Estados Unidos.
2013	Moduladores seletivos de receptor de andrógeno (SARMs) como terapias de promoção de função	Cancêr de próstata.	LGD2226, S4 e S-40503, não randomizado	Homens, Estados Unidos.
2019	Sarcopenia associada à quimioterapia e agentes direcionados para terapia do câncer	Sarcopenia.	SARM GSK2881078, não randomizado.	Pacientes que receberam quimioterapia, Estados Unidos.
2014	Moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMs) regulam negativamente o crescimento do câncer de mama triplo-negativo e a sinalização de células-tronco mesenquimais epiteliais.	Cancêr de mama.	Enobosarm (GTx-024), randomizado.	Camundongos, Estados Unidos.
2016	Desenho do estudo e justificativa para o programa de desenvolvimento clínico de Fase 3 do Enobosarm, um modulador seletivo do receptor de andrógeno, para a prevenção e tratamento da perda muscular em pacientes com câncer (testes POWER).	Caquexia.	Enobosarm (GTx-024),	Mulheres pós-menopausa e homens saudáveis, Estados Unidos.

3.6. OSTEOPOROSE

Muitos SARMs têm efeitos tróficos nos ossos (WATANABE et al). Investigaram um novo SARM, BA321, que exibe ligação aos receptores de AR e estrogênio (ER) sem efeitos androgênicos, e pode restaurar completamente a perda óssea em camundongos orquidectomizados. Isso levanta a possibilidade de que uma série de diferentes SARMs possam ser especialmente eficazes como adjuvantes no tratamento da osteoporose ou de outras condições que levam a densidade óssea subótima e mineralização (SOLOMON et al. 2019).

3.6.1. CÂNCER DE PRÓSTATA E CÂNCER DE MAMA

A perda de massa muscular, incluindo a perda de músculo esquelético, é um sintoma relacionado ao câncer que começa no início da progressão do câncer e afeta a qualidade de vida do paciente, a capacidade de tolerar a quimioterapia e a sobrevivência. Os SARMs aumentam a massa muscular e melhoram a função física em indivíduos saudáveis e doentes e, potencialmente, podem fornecer uma nova terapia para perda de massa muscular e caquexia do câncer. Os SARMs modulam as mesmas vias anabólicas direcionadas aos andrógenos esteroidais clássicos, mas dentro da faixa de dosagem na qual os efeitos esperados na massa e função muscular são observados. Não foram observados efeitos colaterais androgênicos na próstata, pele e cabelo (DALTON et al. 2013).

No câncer de mama, Apesar da evidência do benefício, os esforços terapêuticos com andrógenos para o câncer de mama precederam o conhecimento sobre a expressão do AR e o uso desses agentes caiu em desuso devido aos efeitos colaterais virilizantes, temores de aromatização em estrogênio e o advento do tamoxifeno. Moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMs) são uma nova classe de drogas em desenvolvimento para uma variedade de doenças devido à sua alta especificidade para AR, atividade anabólica seletiva, falta de efeito colateral virilizante e capacidade de estender a terapia com andrógenos para mulheres. Enobosarm (GTx-024) é o SARM mais avançado em desenvolvimento clínico. Em múltiplos ensaios clínicos de Fase II, o enobosarm demonstrou um aumento significativo na massa corporal magra e função física em homens e mulheres

na pós-menopausa, sem os efeitos colaterais indesejáveis de seus equivalentes esteroides (NARAYANAN et al. 2014).

3.6.2. SARCOPENIA

As abordagens não farmacológicas para reduzir a sarcopenia durante a quimioterapia incluem treinamento de resistência e aconselhamento dietético. As terapias farmacológicas incluem reposição de vitamina D, se esgotada, ácidos graxos ômega-3, testosterona e moduladores seletivos do receptor de andrógeno (SARMS) e grelina. É provável que uma abordagem multimodal e múltipla de medicamentos abrangente seja melhor do que modalidades únicas. No entanto, isso ainda não foi provado. Finalmente, não se sabe se intervir para prevenir ou reverter a sarcopenia terá um benefício clínico em termos de melhor tolerância à terapia do câncer, função física, bem-estar, resposta ao tumor e sobrevivência. Reverter a sarcopenia e melhorar os resultados objetivos deve ser o objetivo da terapia (DAVIS & PANIKKAR, 2019).

3.6.3. CAQUEXIA

Idealmente, um tratamento deve ser capaz de produzir anabolismo seletivamente sem os efeitos colaterais androgênicos que os acompanham, o que tem levado ao aumento da pesquisa sobre moduladores não esteroidais seletivos do receptor de androgênio, ou SARMS. Enobosarm (GTx-024; GTx, Inc., Memphis, TN) é um SARM não esteróide oralmente biodisponível. O potencial do enobosarm para utilidade clínica foi demonstrado por sua atividade seletiva em tecidos anabólicos em baixas doses em ensaios pré-clínicos. No ambiente clínico, o uso de enobosarm levou a melhorias significativas na massa magra e na função física em um estudo duplo-cego controlado por placebo de fase 2 em mulheres pós-menopáusicas saudáveis e homens idosos (CRAWFORD et al. 2016).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.

A partir dos artigos científicos presentes nessa revisão bibliográfica podemos ver as diferenças entre, os SARMs que são moléculas sintéticas projetadas para atuar em tecidos específicos, ou seja, agem apenas em determinados locais no organismos, e os EAAS que agem em todo organismo e podem afetar outros tecidos não específicos, gerando assim efeitos colaterais reversíveis ou irreversíveis.

Os efeitos metabólicos desses SARMs, normalmente são mais voltados para patologias, incluindo câncer, sarcopenia, caquexia e entre outros, permitindo assim que possam desenvolver tratamentos para sintomas dessas doenças, já os EAAS, são utilizados também para algumas patologias, porém existem os seus efeitos colaterais que são prejudiciais a saúde desse enfermo.

Assim alcançando o objetivo da revisão bibliográfica, demonstrando suas vias metabólicas, efeitos virilizantes e os avanços no estudo dos SARMs e EAAS, incluindo os inibidores de aromatase que servem como uma prevenção ou tratamento para alguns dos efeitos virilizantes dos EAAS, com foco em manter a integridade do organismo desses pacientes.

5. REFERÊNCIAS .

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 3º ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008.

AMARAL, J.M., CRUZ, M.S. **Uso de esteróides anabolizantes androgênicos em pacientes em tratamento para transtorno por uso de substâncias: série de casos**. *J. bras. psiquiatr.* Rio de Janeiro, v. 66, n. 2, p. 120-123, junho de 2017.

ARUN, B.; ANTHONY, M.; DUNN, B. **The search for the ideal SERM**. *Expert Opin Pharmacother.* 2002 Jun;3(6):681-91.

BASARIA, S.; COLLINS L.; DILLON, E.L., et al. **The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men**. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(1):87-95. doi:10.1093/gerona/gls078

BERNE, R. M. & LEVY, M. N. **Fisiologia**. 4º ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara

BIRD, S.R.; GOEBEL, C.; BURKE, L.M.; GREAVES, R.F. **Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues**. *Ann Clin Biochem.* 2016 Mar;53(Pt 2):196-221.

BRITO, A.D.; FARO, A. **Significações atribuídas aos anabolizantes: um embate entre o desejo e o risco**. *Psic., Saúde & Doenças*, Lisboa. Sergipe, v. 18, n. 1, p. 102-114, abr. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-00862017000100009&lng=pt&nrm=iso>. acessos

em: 19 maio 2020. <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180109>.

CADILLA R.; TURNBULL, P. **Selective androgen receptor modulators in drug discovery: medicinal chemistry and therapeutic potential**. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006;6:245–270.

CAI, J.J., et al. **Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases**. *J Geriatr Cardiol.* 2016 Feb;13(2):183-96.

CHRISTIANSEN, A.R. et al. **“Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy?”** *Translational andrology and urology* vol. 9, Suppl 2 (2020): S135-S148. doi:10.21037/tau.2019.11.02.

CHRISTIANSEN, A.R., et al. **Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy?** *Transl Androl Urol.* 2020 Mar;9(Suppl 2):S135-S148.

CRAWFORD, J. et al. **“Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials).”** *Current oncology reports* vol. 18,6 (2016): 37. doi:10.1007/s11912-016-0522-0

CUNHA, T.S. et al. **Esteróides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo , v. 40, n. 2, p. 165-179, jun. 2004 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322004000200005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 19 ago. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000200005>.

DALTON, J.T. et al. **Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials).** *Curr Oncol Rep.* 2016;18(6):37. doi:10.1007/s11912-016-0522-0.

DALTON, J.T.; MILLER, D.D.; KEARBEY, J. **SARMs and method of using them.** Patente dos EUA n. 8.309.603, 13 november. 2012.

DAVIS, M.P.; PANIKKAR, R. **Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy.** *Annals of palliative medicine*, v. 8, n. 1, p. 86, 2019.

GAO, W.; DALTON, J.T. **Expanding the therapeutic use of androgens via selective androgen receptor modulators (SARMs).** *Drug discovery today*, v. 12, n. 5-6, p. 241-248, 2007.

HANDELSMAN, D.J. **Performance Enhancing Hormone Doping in Sport.** [Updated 2020 Feb 29]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305894/>.

HOLTERHUS, P.M.; PIEFKE, S.; HIORT, O. **Anabolic steroids, testosterone-precursors and virilizing androgens induce distinct activation profiles of androgen responsive promoter constructs.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;82:269–275

Koogan, 2000.

NARAYANAN, R. et al. **“Development of selective androgen receptor modulators (SARMs).”** *Molecular and cellular endocrinology* vol. 465 (2018): 134-142. doi:10.1016/j.mce.2017.06.013.

NARAYANAN, R. et al. **“Selective androgen receptor modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial:mesenchymal stem cell signaling.”** *PLoS one* vol. 9,7 e103202. 29 Jul. 2014, doi:10.1371/journal.pone.0103202

NEIL, D. et al. **“GSK2881078, a SARM, Produces Dose-Dependent Increases in Lean Mass in Healthy Older Men and Women.”** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 103,9 (2018): 3215-3224. doi:10.1210/jc.2017-02644.

ROCH, P.J. et al. **“Ostarine and Ligandrol Improve Muscle Tissue in an Ovariectomized Rat Model.”** *Frontiers in endocrinology* vol. 11 556581. 17 Sep. 2020, doi:10.3389/fendo.2020.556581

SHUKLA, G.C., et al. **Androgen receptor-related diseases: what do we know?.** *Andrology.* 2016 May; 4(3): 366-381.

SILVA, H.B.D. et al. **“Dissecting Major Signaling Pathways throughout the Development of Prostate Cancer”**, *Prostate Cancer*, vol. 2013, Article ID 920612, 23 pages, 2013.

SILVA, P.R.P.D.; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M.A. **Esteróides anabolizantes no esporte.** *Rev Bras Med Esporte, Niterói* , v. 8, n. 6, p. 235-243, Dec. 2002 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922002000600005&lng=en&nrm=iso>.access on 19 Aug. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922002000600005>.

SOLOMON, Z.J. et al. **Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications.** Sex Med Rev. 2019 Jan;7(1):84-94.

SOLOMON, Z.J. et al. **“Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications.”** *Sexual medicine reviews* vol. 7,1 (2019): 84-94. doi:10.1016/j.sxmr.2018.09.006

WADA. **“What Is Prohibited.” World Anti-Doping Agency.** ” Disponível em: <https://www.wada-ama.org/en/content/what-is-prohibited/prohibited-at-all-times/anabolic-agents>. Acesso em: 20 de setembro de 2020.

WATANABE, K. et al. **“BA321, a novel carborane analog that binds to androgen and estrogen receptors, acts as a new selective androgen receptor modulator of bone in male mice.”** *Biochemical and biophysical research communications* vol. 478,1 (2016): 279-285.

YIN D., et al. **Pharmacodynamics of selective androgen receptor modulators.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003;304:1334–1340.

