

UTILIZAÇÃO E INDICAÇÃO DOS MODULADORES DE RECEPTORES DE ANDROGÊNIO SELETIVOS (SARMs): UMA REVISÃO DE LITERATURA

USE AND INDICATION OF SELECTIVE ANDROGEN RECEPTOR MODULATORS (SARMS): A LITERATURE REVIEW

USO E INDICACIÓN DE MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (SARM): UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Suene Maria Santos Gois¹
Thais Barbosa Sales Borges²
Mônica Naiade Silva Sandes³
Liliane Taiane Stabile de Oliveira⁴

RESUMO: Os moduladores seletivos de receptores androgênicos (SARMs) tratam-se de uma classe de ligantes de receptores andrógenos que demonstram efeitos seletivos nos tecidos de sinalizações androgênicos, possuem moléculas quimicamente programadas que possuem o poder de exercer de maneira seletiva efeitos agonistas e antagonistas no receptor de andrógeno em várias escalas, desse modo comprovando a grande diferença entre eles e os anabolizantes esteroidais. Através de pesquisas e estudos randomizados e não randomizados, existe uma preferência de uso dos SARMs para fins estéticos, porém possui efeitos já citados na literatura como eficientes em tratamentos de algumas patologias, o estudo é apresentado como uma revisão bibliográfica de caráter descritivo a respeito do efeito metabólico da utilização dos SARMs e dos esteróides. A maioria dos SARMs detém a capacidade de ativar o receptor de andrógeno nos músculos e ossos, tornando possível uma variedade de ações, principalmente positivas no seu metabolismo. Embora ainda precoce, os dados pré-clínicos se apresentam de forma promissora, os testes que comprovam a eficácia dos SARMs ainda são prematuros. Portanto, mais pesquisas são necessárias para a obtenção de conclusões a respeito das suas bases moleculares e a sua seletividade de tecido.

3202

Palavras-chave: SARMs. testosterona. RA. androgênicos seletivos. anabolizantes esteroides.

ABSTRACT: Selective androgen receptor modulators (SARMs), are a class of androgen receptor ligands that demonstrate selective effects on androgen signaling tissues, have chemically programmed molecules that have the power to selectively exert agonist and antagonist effects on the receptor of androgen in several scales, thus proving the great difference between them and the anabolic steroids. Through research and randomized and non-randomized studies, there is a preference for the use of SARMs for aesthetic purposes, but it has effects already mentioned in the literature as efficient in the treatment of some pathologies metabolic effect of using SARMs and steroids. Most SARMs have the ability to activate the androgen receptor in muscles and bones, making possible a variety of actions, mainly positive in your metabolism. Although still early, the preclinical data are promising, the tests that prove the effectiveness of SARMs are still premature, so more research is needed to obtain conclusions regarding their molecular basis and their tissue selectivity.

Keywords: SARMs. testosterone.RA. selective androgens. anabolic steroids.

¹ Graduanda em farmácia pela Universidade Salvador (UNIFACS). suenemariagois@hotmail.com.

² Graduanda em farmácia pela Universidade Salvador (UNIFACS). thaisbsales@gmail.com.

³ Graduanda em farmácia pela Universidade Salvador (UNIFACS). monicassandes@hotmail.com.

⁴ Graduanda em farmácia pela Universidade Salvador (UNIFACS). lilianestabile@gmail.com.

RESUMEN: Los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM), son una clase de ligandos de receptores de andrógenos que demuestran efectos selectivos en los tejidos de señalización de andrógenos, tienen moléculas programadas químicamente que tienen el poder de ejercer selectivamente efectos agonistas y antagonistas en el receptor de andrógenos en varias escalas, por lo tanto demostrando la gran diferencia entre ellos y los esteroides anabólicos. A través de investigaciones y estudios aleatorizados y no aleatorizados, existe una preferencia por el uso de SARMs con fines estéticos, pero tiene efectos ya mencionados en la literatura como eficientes en el tratamiento de algunas patologías, efecto metabólico del uso de SARMs y esteroides. La mayoría de los SARM tienen la capacidad de activar el receptor de andrógenos en músculos y huesos, lo que hace posible una variedad de acciones, principalmente positivas en su metabolismo. Aunque aún es temprano, los datos preclínicos son prometedores, las pruebas que prueban la efectividad de los SARM aún son prematuras, por lo que se necesita más investigación para obtener conclusiones sobre su base molecular y su selectividad tisular.

Palabras clave: SARM. testosterona RA. andrógenos selectivos. esteroides anabólicos.

INTRODUÇÃO

Os moduladores receptores de andrógenos seletivos mais conhecidos como SARMs são uma nova classe de moléculas seletivas de receptores androgênicos (RA) que exercem efeitos agonistas e antagonistas, ou seja, podem inibir ou ativar receptores andrógenos no qual ocorrem as principais ligações de hormônios, como a testosterona e diidrotestosterona que desempenham papéis importantes na organogênese, fisiologia e patologia de diversos tecidos. No entanto, por possuírem uma alta seletividade em determinados tecidos como músculos e ossos e pouca ou nenhuma ativação nos receptores andrógenos da próstata ou vesícula seminal, os SARMs diferente da testosterona que a sua ativação do RA ocorre em tecidos como próstata, coração e fígado possui efeito terapêutico contando com efeitos indesejáveis como dislipidemia, hiperproliferação uterina e hipertrofia prostática benigna, diferentemente dos SARMs que através da sua seletividade amplia os benefícios terapêuticos diminuindo os efeitos virilizantes dos anabolizantes esteroides (EAAS). Portanto, os SARMs vêm sendo estudados para o tratamento de algumas patologias e fins estéticos como, ganho de massa muscular e perda de gordura, apesar de apresentarem resultados promissores comparados aos anabolizantes esteroides, a ANVISA através da Resolução 791/2021 proibiu a comercialização, distribuição, fabricação, importação e propagandas dos SARMs determinando também a sua apreensão e inutilização.

MÉTODOS

Para realização desse artigo as buscas foram realizadas na base de dados da HHS Public Access, SCIELO, PUDMED e LILACS. O período de coleta de dados iniciou no mês de maio com término no mês de novembro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O receptor androgênico (AR) é um membro da superfamília de receptores nucleares que inclui receptores para hormônio tireoidiano, estrogênio, progesterona, vitamina D, ácido retinóico, glicocorticóides e outros. Os OARs são fatores de transcrição que regulam a expressão de genes-alvo de hormônios androgênicos (SILVA, et al., 2013). A transcrição mediada por andrógenos é aumentada ou inibida por interações entre AR e cofatores. Esses cofatores ou co-reguladores, além de atuarem por definição como quinases, ATPases, acetilases, desacetilases e proteases, podem se ligar a qualquer um dos domínios AR e alterar sua atividade transcricional. É uma molécula que forma complexos multiproteicos que podem facilitar o acesso a ARN polimerase II e conseqüentemente a transcrição. Os receptores de hormônios esteróides ou nucleares desempenham papéis importantes na organogênese, fisiologia e patologia de vários tecidos. (SILVA, et al., 2013; NARAYANAN, et al., 2018) Como resultado, 7- α -diidrotestosterona é formado. A testosterona produz 5 α -diidrotestosterona (DHT) ou 3 α ,5 α -androstenediol em tecidos periféricos por meio de reações de redução mediadas pelas enzimas 5 α -redutase e 3 α -redutase (BERNE & LEVY, 2000). Menos de 1% da testosterona é convertida em estradiol e estrona pela ação enzimática da aromatase. (AIRES, 2008). A diidrotestosterona é o andrógeno mais potente devido à sua longa meia-vida e maior efeito androgênico ao se ligar aos seus receptores, podendo ativar o AR e poupar outros tecidos como próstata, coração e fígado (SILVA, et al., 2013).

3204

Para contornar as limitações resultantes da ativação global de receptores, os pesquisadores buscaram ligantes conhecidos como moduladores seletivos de receptores (SRMs) que ativam receptores de maneira específica para tecidos. Os SERMs foram os primeiros SRMs a serem caracterizados e desenvolvidos décadas atrás, após a descoberta dos SERMs. Os moduladores seletivos de receptores androgênicos (SARMs) foram descritos pela primeira vez e posteriormente desenvolvidos para promover a ativação seletiva do tecido AR. Isto foi seguido pela descoberta de moduladores seletivos de receptores de glicocorticóides (SGRM), moduladores seletivos de receptores de progesterona (SPRM), etc. (NARAYANAN, et al., 2018; HOLTERHUS, et al., 2002). A maioria dos SARMs desenvolvidos até o momento não são esteroidais e têm a capacidade de ativar AR em músculo e osso, com nenhuma ou mínima ativação de AR na próstata e vesículas seminais. (SOLOMON, et al., 2019). Os SARMs são drogas de pequenas moléculas fabricadas quimicamente que são capazes de exercer seletivamente vários graus de efeitos agonísticos e antagônicos nos ARs sistêmicos. Como os andrógenos, os SARMs entram no citoplasma e se ligam ao AR. Após a translocação para o núcleo, o complexo SARM-AR funciona como um regulador transcricional, recrutando cofatores e proteínas co-reguladoras, regulando assim a resposta transcricional à ligação do complexo AR. Embora o AR seja ubiquamente expresso, o complexo SARM-AR pode ter efeitos diferentes devido ao recrutamento diferencial de cofatores. Essas composições complexas, juntamente com diferenças dependentes do tecido nos padrões de expressão de AR e ambientes

regulatórios, permitem efeitos altamente diversos (CHRISTIANSEN, et al., 2020; SOLOMON, et al., 2019)

Experimentos laboratoriais básicos destinados a estudar e otimizar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do SARMS, dependendo do local de ação desejado. Os SARMS podem ser administrados por via oral ou transdérmica (8), a maioria não é esteroidal e pode ativar AR tanto no músculo quanto no osso. No entanto, eles não são metabolizados em diidrotestosterona (DHT) pela 5-redutase, reduzindo assim o risco de efeitos androgênicos. Além disso, os SARMS não são metabolizados em estrogênio pela aromatase, limitando sua ação estrogênica (CHRISTIANSEN, et al., 2020; NARAYANAN, et al., 2018; SOLOMON, et al., 2019).

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).

Muitos SARMS têm efeitos tróficos nos ossos (WATANABE, et al., 2016) 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).

CONCLUSÃO

A partir dos artigos científicos deste panorama bibliográfico, podemos perceber a diferença entre os SARMs, que são moléculas sintéticas destinadas a atuar em tecidos específicos, e os EAAS, que atuam em todo o organismo, podendo afetar outros tecidos inespecíficos, causando efeitos colaterais reversíveis ou irreversíveis. É possível também entender a importância e eficácia da utilização dos SARMs no tratamento de patologias como osteoporose e no ganho de massa muscular, tendo em vista o seu mecanismo de ação específico, que gera pouco ou nenhum efeito contrário para os pacientes. Os SARMs são substâncias promissoras e apesar de ainda ser pouco explorado e existirem poucos estudos nos acervos, certamente é uma grande aposta para o futuro. No entanto, para a sua utilização é necessária a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para realização de ensaios não clínicos *in vitro* e em animais e ensaios clínicos experimentais em humanos, testando a capacidade dos SARMs no tratamento de patologias e o perfil de segurança aceitável dos moduladores receptores de androgênio, os testes devem validar a eficácia e segurança dos SARMs a saúde humana.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. Fisiologia. 30 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. 40 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: 12 novembro 2022. <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.2019.11.02.19

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 13 de novembro. 2022.. <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.

3207

DALTON, J.T.; MILLER, D.D.; KEARBEEY, J. 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>. Acesso em: 13 novembro 2022.. <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

3208

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: 15 de novembro 2022.

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.