

O papel dos andrógenos na alopecia androgenética associada à gravidade do COVID-19

The role of androgens in androgenetic alopecia associated with COVID-19 severity

George Estrela de Oliveira¹, Claudine Kênnia de Almeida Cezário¹, Cristiane Souza Alves¹, Ana Clara Amorim Noronha¹, Kaisy Alves de Oliveira¹, Emílio Pires Diniz Neto¹, Gregório Fernandes Gonçalves*¹

RESUMO

A COVID-19 causa manifestações respiratórias com gravidade variável em diversas faixas etárias, visto que há diferenças de estilo de vida e comportamento entre os gêneros. A alopecia pode ser caracterizada como cicatricial ou não cicatricial e a perda de cabelo não cicatricial inclui alopecia androgenética, eflúvio telógeno e alopecia areata mais comuns em humanos. O objetivo da pesquisa foi, por meio de uma revisão integrativa, elucidar a influência dos andrógenos, bem como o seu papel na gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, além de buscar compreender a relação dos andrógenos com o desenvolvimento da alopecia. O estudo caracterizou-se como uma revisão integrativa de literatura e a busca dos dados foi realizada nos meses de janeiro a fevereiro de 2022, na Biblioteca Virtual em Saúde, delimitando a seguinte base de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, cujos Descritores em Ciências da Saúde delimitados para responder à questão foram: "alopecia", "covid-19", "androgenetic alopecia" e "androgens". Por fim, conclui-se que os andrógenos constituem um fator determinante para desenvolvimento de alopecia, uma vez que alteram o ciclo de crescimento dos pelos, reduzindo a fase anágena e favorecendo a predominância da fase telógena, sendo relevante o estudo para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da alopecia e suas implicações.

Palavras-chave: Alopecia 1; COVID-19 2; Andrógenos 3; Cabelo 4

ABSTRACT

COVID-19 causes respiratory manifestations with variable severity in different age groups, as there are differences in lifestyle and behavior between genders. Alopecia can be characterized as scarring or non-scarring and non-scarring hair loss includes androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata more common in humans. The objective of the research was, through an integrative review, to elucidate the influence of androgens, as well as their role in the severity of SARS-CoV-2 infection, in addition to seeking to understand the relationship of androgens with the development of alopecia. The study was characterized as an integrative literature review and the data search was carried out from January to February 2022, in the Virtual Health Library, delimiting the following database: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, whose Descriptors in Health Sciences delimited to answer the question were: "alopecia", "covid-19", "androgenetic alopecia" and "androgens". Finally, it is concluded that androgens are a determining factor for the development of alopecia, since they alter the hair growth cycle, reducing the anagen phase and favoring the predominance of the telogen phase. The study being relevant for understanding the pathophysiological mechanisms of alopecia and its implications.

¹ Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya
*gregoriofgoncalves@gmail.com

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada de um novo vírus, ainda não identificado em humanos, que desencadeava vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Pouco tempo depois, em janeiro de 2020, a doença causada por esse agente já era a segunda principal causa de resfriado comum no mundo (OPAS, 2020).

Trata-se do SARS-CoV2, responsável pela doença denominada como *Corona Virus Disease*, mais conhecida como COVID-19. Tal patologia é motivadora do surto pandêmico vivenciado há pouco tempo, tendo causado perda de vidas e mudanças no cenário econômico mundial (LI, *et al.*, 2020).

Os sintomas de maior frequência são febre, tosse seca, cansaço, coriza, obstrução nasal, dor de garganta e diarreia. Cerca de 14% dos pacientes apresentam sintomas severos (dificuldade respiratória e dispneia), necessitando de internação para oxigenoterapia e 5% apresentam sintomas críticos, entre eles: insuficiência respiratória e risco de morte (SBI, 2020).

A partir de estudos prévios percebeu-se que o vírus evoluiu em uma forma recombinada de coronavírus (CoVs) de morcego com a capacidade de infectar o hospedeiro humano. Uma vez que, os morcegos são apontados como reservatórios naturais de CoVs, eles servem como recipiente de mistura perfeito para que os CoVs sofram rápida mutação, recombinação e emerjam como um novo vírus que pode ser transferido para humanos, sendo a transmissão de uma pessoa para outra, através da inalação de gotículas respiratórias de um agente infectado (MARIAPPAN; BALAKRISHNA, 2020).

A capacidade do SARS-CoV-2 de infecção em humanos se deve à região de afinidade de ligação de ACE2 conservada no domínio RBD. A ACE2 é uma enzima conversora de angiotensina, isto é, um receptor celular do hospedeiro que facilita a ligação da subunidade S1 da proteína spike viral com a ajuda de proteases de serina chamadas TMPRSS2 para iniciação da proteína spike (MARIAPPAN; BALAKRISHNA, 2020).

A COVID-19 causa manifestações respiratórias com gravidade variável em diversas faixas etárias, visto que há diferenças de estilo de vida e comportamento entre os gêneros (prevalência de morbimortalidade e admissão em terapia intensiva em pessoas do sexo masculino (PIVONELLO *et al.*, 2020).

Além das questões ligadas ao gênero, há também as diferenças relacionadas à idade na epidemiologia da infecção. Por exemplo, as crianças são menos suscetíveis ao coronavírus por vários motivos, como a menor exposição e o maior nível de anticorpos. Ademais, o grupo pediátrico possui um trato respiratório mais saudável devido à menor exposição ao fumo/poluição do ar (MARIAPAN; BALAKRISHNA, 2020).

Em suma, a diferença entre gênero na infecção por COVID-19 pode estar relacionada à faixa etária, aos fatores socioeconômicos, à suscetibilidade genética, a comorbidades, ao consumo de álcool e a diferenças hormonais. Por outro lado, vários estudos propuseram que os andrógenos poderiam melhorar o sistema imunológico e ter um papel protetor na COVID-19. Dessa forma, níveis reduzidos de andrógenos podem estar associados a resultados insatisfatórios. No campo da dermatologia, a alopecia androgenética (AAG) está correlacionada com um estado hiperandrogênico e pode estar relacionada à gravidade da COVID-19 (MORAVVEJ *et al.*, 2021).

A alopecia pode ser caracterizada como cicatricial ou não cicatricial. A perda de cabelo não cicatricial inclui alopecia androgenética (AGA; queda de cabelo de padrão masculino [MPHL] ou queda de cabelo de padrão feminino [FPHL]), eflúvio telógeno e alopecia areata mais comuns em humanos. Os pacientes em tratamento para vários tipos de alopecia recebem uma ampla gama de terapias, incluindo drogas imunomoduladoras e antiandrogênicas e alguns estarão em tratamento de longo prazo. Recentemente, medicamentos usados para doenças capilares, como antiandrogênicos, antimicrobianos e os imunomoduladores hidroxicloroquina, corticosteroides, ciclosporina e inibidores da Janus quinase (JAK), foram considerados para uso no tratamento da COVID-19. (FAGAN *et al.* 2021).

Diante disso, o objetivo dessa pesquisa foi, através de uma revisão integrativa elucidar a influência dos andrógenos, bem como o seu papel na gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Ademais, buscou-se compreender a relação dos andrógenos com o desenvolvimento da alopecia.

MÉTODOS

O presente estudo caracterizou-se como uma revisão integrativa de literatura (RIL). Optou-se por tal método com o objetivo de realizar e organizar um levantamento de dados resultantes de pesquisas a respeito de um tema chave, de maneira clara e objetiva, para proporcionar a construção de um conhecimento científico (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2018).

Diante do exposto percebe-se que este tipo de revisão se constitui como um instrumento da Prática Baseada em Evidências (PBE). No entanto, para operacionalização dessa revisão, utilizaram-se as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados mediante critérios de inclusão e exclusão; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados e apresentação da revisão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Respeitando os referidos passos, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: qual o papel dos andrógenos na alopecia androgenética associada à gravidade do Covid-19?

A busca dos dados foi realizada nos meses de janeiro a fevereiro de 2022, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), delimitando a seguinte base de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), cujos Descritores em Ciências da Saúde (Decs) delimitados para responder à questão foram: "alopecia", "covid-19", "androgenetic alopecia" e "androgens". A seguir, procedeu-se à busca dos artigos, utilizando-se o cruzamento de dois descritores, em idioma português ou inglês, ligados pelo conectivo AND.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram: artigos com texto completo, e temas relacionados à COVID-19, infecções pelo coronavírus e receptores androgênicos, publicados no período de janeiro de 2018 a fevereiro de 2022, abordando como assunto principal o papel dos andrógenos na alopecia androgenética associada à COVID-19. Foram excluídos estudos que não atenderam a questão norteadora e aos critérios de inclusão mencionados, carta ao editor e artigos em duplicidade, além de trabalhos que não demonstraram adequadamente o referencial teórico e/ou metodológico a rigor.

A seleção dos artigos na base de dados BVS, foi dividida em partes, nas quais associaram-se os descritores da seguinte forma: (1) "alopecia" AND "Covid-19", no qual obtiveram-se previamente 88 artigos, após a aplicação dos filtros, restou apenas 01

estudo, dos quais 87 foram excluídos por fugirem do tema proposto, carta ao editor e artigos em duplicidade; (2) “androgenetic alopecia” AND “Covid-19”, na qual foram encontrados 47 artigos, sendo 46 artigos excluídos por não serem texto completo, temas não relacionados e carta ao editor; (3) “androgens” AND “Covid-19”, na qual foram encontrados 107 artigos, nos quais realizou-se uma triagem em que foram excluídos 95 estudos, referente à temas não relacionados, carta ao editor e artigos em duplicidade e aplicação de filtro texto completo, restando 12 artigos.

Quadro 1 – Identificação, seleção e exclusão dos artigos

BASES DE DADOS			
BVS			
Associação de descritores	Estudos	Critério de exclusão	Estudos excluídos
alopecia” AND “Covid-19”	88	Fuga do tema proposto, carta ao editor e artigos em duplicidade	87
“androgenetic alopecia” AND “Covid-19”	47	Ausência de texto completo, temas não relacionados e carta ao editor	46
“androgens” AND “Covid-19”	107	Ausência de texto completo, temas não relacionados e carta ao editor	95
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Artigos completos disponíveis eletronicamente, com temas relacionados à COVID-19, infecções por coronavírus, receptores androgênicos, publicados no período de janeiro de 2018 a fevereiro de 2022 abordando diretamente a temática proposta.			
AMOSTRA :			
14 ESTUDOS			

Fonte: Oliveira; Cezário; Alves; Noronha; Oliveira; Diniz; Gonçalves, 2022.

Após a seleção feita a partir da leitura prévia do título e resumo das fontes elegíveis, a amostra final foi composta por 14 artigos, dos quais serão alocados por meio da Tabela 1, a partir das seguintes variáveis: título do artigo, ano de publicação, base de dados e periódico de publicação. O Quadro 1 demonstra a seleção das publicações detalhadamente.

Posteriormente, com o instrumento pronto, foram extraídos os conteúdos abordados nos artigos de interesse dos pesquisadores. Os trabalhos foram comparados e agrupados por similaridade de conteúdo, sendo construídos dois eixos temáticos para análise, cujos temas são: eixo 1 - relação dos andrógenos com o desenvolvimento da alopecia; eixo 2 - influência dos andrógenos no agravamento da infecção do COVID-19 causada pelo SARS-CoV2.

RESULTADOS

A partir da análise dos 14 estudos, constatou-se que houve predominância do idioma inglês (92,9%), enquanto que 7,1% foram publicados no idioma russo. Quanto ao ano de publicação, o ano de 2021 foi o mais encontrado, com dez artigos (71,4%). Enquanto isso, quatro artigos (28,6%) foram publicados em 2020.

Por meio da análise dos artigos apresentados na tabela 2, verificou-se que todos os estudos selecionados estavam indexados na base de dados MEDLINE

Tabela 1 – Perfil dos estudos selecionados sobre o papel dos andrógenos na alopecia androgenética associada à gravidade do COVID-19

Título do estudo	Base de Dados	Idioma/Ano	Periódico de Publicação
Alopecia and severity of COVID-19: a cross-sectional study in Peru	MEDLINE	Inglês 2021	Le Infezioni in Medicina

Shedding light on therapeutics in alopecia and their relevance to COVID-19	MEDLINE	Inglês 2021	Clinics in Dermatology
Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones	MEDLINE	Inglês 2021	Frontiers Endocrinology
Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients	MEDLINE	Inglês 2021	Medicine (Baltimore)
Do Anti-androgens Have Potential as Therapeutics for COVID-19?	MEDLINE	Inglês 2021	Endocrinology
Androgenetic alopecia and COVID-19: A review of the hypothetical role of androgens	MEDLINE	Inglês 2021	Dermatologic Therapy
The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility	MEDLINE	Inglês 2021	Journal of Assisted Reproduction and Genetics
Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes	MEDLINE	Inglês 2021	Scientific reports
Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study	MEDLINE	Inglês 2021	Andrology
Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression	MEDLINE	Inglês 2021	Endocrine

Androgens and Antiandrogens influence on COVID-19 disease in men	MEDLINE	Russo 2020	Problems of Endocrinology
The role of androgens in COVID-19. (O papel dos andrógenos no COVID-19)	MEDLINE	Inglês 2020	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews
Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity	MEDLINE	Inglês 2020	Drug Development Research
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated	MEDLINE	Inglês 2020	Infographics

Fonte: Oliveira; Cezário; Alves; Noronha; Oliveira; Diniz; Gonçalves, 2022.

DISCUSSÃO

Relação dos andrógenos com o desenvolvimento da alopecia

A Alopecia Androgenética (AAG) é o subtipo de alopecia não cicatricial mais prevalente na população mundial. Após os 50 anos, estima-se que essa condição esteja presente em 50% dos homens e 30% das mulheres, e apesar de aparentemente não trazer repercussões sistêmicas ao organismo, influencia em múltiplos aspectos da qualidade de vida do indivíduo. Clinicamente observa-se uma rarefação folicular gradual e difusa, com envolvimento, sobretudo, da região frontoparietal (FAGAN *et al.* 2021).

A fisiopatogenia da AAG envolve a estimulação dos folículos pilosos por hormônios masculinos como a testosterona. Os folículos com predisposição genética sofrem ação da enzima alfa-redutase, e convertem testosterona em dihidrotestosterona (DHT). Este por sua vez, altera o ciclo de crescimento dos fios, de modo que a fase anágena, ou seja, aquela em que o fio cresce em tamanho, seja reduzida, ao passo que a fase telógena predomina. Com a evolução da doença e o retardo do diagnóstico, a fase anágena se torna tão curta que o pelo não alcança a superfície da pele, ficando evidente apenas o poro do folículo (BARATCHIAN *et al.*, 2021).

Influência dos andrógenos e seu papel no agravamento da infecção pelo Sars-cov2

Conforme mencionado no estudo de Fagan *et al.* (2021), a COVID-19 é uma doença de envolvimento sistêmico com alto potencial inflamatório, apesar de inicialmente, estabelecer-se no pulmão. Quando em contato com indivíduo predisposto, o vírus do SARS-Cov2 liga-se ao receptor de superfície da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente no pulmão. No entanto, para que consiga entrar na célula via ACE2, a proteína viral reage primeiramente com a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Foi visto que os andrógenos são o único promotor do gene de TMPRSS2, com isso, destaca-se a possível associação entre andrógenos e SARS-CoV-2.

Arenas *et al.* (2021) corroboram com essa análise ao evidenciarem em seus estudos que os pacientes sem alopecia tiveram um melhor prognóstico quando comparados àqueles com alopecia e levantam a hipótese de que isso pode ocorrer devido a correlação entre o fenótipo hiperandrogênico e o aumento da carga viral do SARS-CoV-2, o aumento da disseminação viral e a apresentação mais grave de pneumonia e problemas associados.

Outro fator que pode ser citado é a maior expressão do receptor de andrógenos no pulmão masculino quando comparado ao feminino. O estudo de Baratchian *et al.* (2021)¹¹, mostra que a presença dessa proteína no pulmão masculino em maior quantidade, aumenta a expressão de ACE2, receptor do coronavírus. Todavia, não está elucidado se a regulação androgênica na expressão ACE2 é significativa a ponto de impactar na maior gravidade em homens na infecção pelo SARS-CoV-2.

Entretanto, Moravvej *et al.* (2021) enfatiza que o ACE2 exerce um papel fundamental na preservação de danos aos órgãos e condições como hipertensão, doenças cardiovasculares e Síndrome do desconforto Respiratório Agudo (SRA), bem como um aumento do nível de angiotensina II associado a uma diminuição do ACE2 pode causar maior permeabilidade pulmonar e resultar em quadros mais graves do COVID-19, como a SRA e insuficiência pulmonar.

Nesse contexto, Wambier e Goren (2020) também abordam que uma das vias mais importantes para a patogenicidade do COVID-19 é o receptor ACE2 em células epiteliais alveolares. Além disso, ressaltam que o SARS-CoV-2 utiliza o TMPRSS2 que é expresso em pneumócitos tipo II para o estímulo da proteína spike e conseqüentemente

leva a diminuição da identificação viral pelo sistema imunológico e facilitação da conexão viral com as células hospedeiras.

Foi visto que o curso grave da infecção por COVID-19 é predominante na população masculina (58%), enquanto crianças pré-púberes, ou seja, com ínfimo estímulo hormonal, tem baixo risco de desenvolver doença grave. Também foi observado que pacientes afro-americanos apresentaram tendência de piora na evolução da doença quando comparado com caucasianos (FAGAN *et al.* 2021).

Dessa forma, o que também pode explicar o aumento da suscetibilidade a infecções virais nos homens quando comparados as mulheres são os diferentes efeitos dos andrógenos nas respostas adaptativas, que muitas vezes são opostas aos estrogênios, bem como sua ação em inibir a diferenciação do T-helper1 e conseqüentemente atrasar a montagem de respostas virais específicas. Além disso, a testosterona atua diretamente no aumento da produção de IL-10, levando a uma supressão da resposta de interferon I (TRAMONTANA *et al.*, 2021).

Moravvej *et al* (2021) evidenciaram que com a mesma carga viral a infecção por SARS-CoV-2 foi mais grave em homens do que em mulheres e associam esse fato a um possível efeito protetor gerado pela ação do estrogênio em conseguir aumentar a expressão de ACE2. Vários estudos afirmam que a testosterona enfraquece respostas imunes enquanto outros estudos afirmam sobre a função estimulante da testosterona no sistema imunológico. Todavia, a hipótese sobre os efeitos imunossupressores da testosterona em homens entra em contradição epidemiológica, uma vez que o vírus afeta não apenas os homens em maior medida, mas também os pacientes idosos com comorbidades (ROZHIVANOV *et al.*, 2020).

Corroborando com essa análise, Mauvais-Jarvis (2021) constataram num estudo com 107 homens e 128 mulheres com quadros leves a moderados de COVID-19 que a proxalutamida acelera a depuração viral, obtendo 82% dos indivíduos com teste negativo para o vírus no grupo de tratamento no dia 7, em comparação com apenas 31% no grupo placebo. Além disso, o tempo para a remissão clínica foi melhorado com uma diminuição de 5 vezes o número de dias necessários para a ausência de sintomas de COVID-19 no grupo de proxalutamida versus placebo.

Essa investigação também foi evidenciada em ensaios clínicos e randomizados com proxalutamida em pacientes ambulatoriais com COVID-19, os quais mostraram que o antagonismo do receptor de andrógeno acelera a eliminação viral e reduz a taxa de

hospitalização. Entretanto, se os andrógenos aumentarem a expressão de TMPRSS2 nas células pulmonares para promover maior infecção de células masculinas em comparação com as células femininas, o esperado seria que os homens fossem mais suscetíveis a infecção por SARS-Cov-2 do que as mulheres, mas as taxas de infecção são semelhantes entre os sexos em todo o mundo (MAUVAIS-JARVIS, 2021).

Um estudo realizado no Amsterdam University Medical Centers em 2020, evidenciou que pacientes com níveis mais baixos da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) apresentavam desfechos mais reservados. Sabe-se que, a SHBG é uma proteína que se liga preferencialmente à DHT, isto quer dizer que quanto menor o valor de SHBG no plasma, mais testosterona livre agirá. Outros mecanismos podem explicar a associação entre a SHBG e a mortalidade, uma vez que níveis mais baixos da proteína naturalmente são encontrados em pacientes com obesidade e resistência insulínica (VAN ZEGGEREN *et al.*, 2021).

Em contrapartida, um estudo coorte realizado com 286 pacientes em um hospital universitário da Itália mostrou que os níveis de testosterona foram mais baixos em pacientes sintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2, sendo esse fator associado à necessidade de ventilação invasiva. Além disso, quando comparados pacientes do sexo masculino com COVID-19 e homens com infecção do trato respiratório não-COVID-19 observou-se que a deficiência de testosterona estava presente em aproximadamente 75% dos infectados por SARS-CoV-2 (SALONIA *et al.*, 2021).

É sabido que andrógenos modificam o sistema imunológico atenuando as respostas inflamatórias por meio da supressão de tempestades de citocinas, redução de monócitos e células natural killer. Assim como baixos níveis de estrogênio e de progesterona podem exacerbar os resultados desfavoráveis do COVID-19, já que são capazes de minimizar o estado pró-inflamatório. Sendo evidenciado através de recentes estudos que os níveis de testosterona diminuídos foram associados a maior quantidade de internação em UTI e de mortalidade em pacientes do sexo masculino com COVID-19 grave, sugerindo um efeito protetor dos andrógenos na infecção por SARS-CoV-2 (MORAVVEJ *et al.*, 2021; MOSHREFI *et al.*, 2021).

A AAG foi encontrada em um número considerável de pacientes hospitalizados e revelou-se como um fator de risco para o desenvolvimento de sintomas de COVID-19. Sabe-se que o excesso de andrógenos e sua ação no folículo piloso é a base da fisiopatologia da AAG. Logo, pacientes com esse tipo de alopecia teriam mais receptores

androgênicos ativados e conseqüentemente maior transcrição de TMPRSS2, permitindo maior entrada de SARS-CoV2 nas células pulmonares (MOHAMED; MOULIN; SCHIÖTH, 2021).

Outro fator que corrobora com essa hipótese é o fato de que pacientes em terapia de privação androgênica no tratamento do câncer de próstata teriam menos chance de desenvolver infecção pelo coronavírus quando comparados aos pacientes com câncer de próstata, mas sem antiandrogênicos (MOHAMED; MOULIN; SCHIÖTH, 2021). No entanto, não há comprovação da relação entre os níveis de andrógenos circulantes e a gravidade do COVID-19, visto que em alguns trabalhos realizados na Itália e Alemanha, níveis baixos de testosterona foram observados em pacientes com necessidade de cuidados intensivos (SALONIA *et al.*, 2021).

Além disso, já é de conhecimento que o ACE-2 também se expressa em adipócitos de pacientes obesos, e com isso, o tecido adiposo é um instrumento de armazenamento para o vírus. Isso pode fundamentar a correlação entre a gravidade da infecção pelo SARS-CoV2 e comorbidades como diabetes e obesidade. Também se sabe que homens de idade mais avançada e obesos tem atividade androgênica reduzida, ou seja, os níveis de andrógeno circulantes não parece ser fator preponderante no quadro grave da infecção pelo coronavírus (MORADI; ENJEZAB; GHADIRI-ANARI, 2020).

O estudo de Moradi, Enjezab e Ghadiri-Anari (2020) ainda traz a sensibilidade androgênica como um fator importante a ser explorado. Segundo esses autores, a sensibilidade androgênica está relacionada com o comprimento de repetição do códon CAG no gene do receptor de andrógeno, sendo este mais curto em homens com tendência à AAG. De modo semelhante, é possível que a maior morbimortalidade por COVID-19 em pacientes do sexo masculino esteja relacionada ao comprimento do códon CAG e não ao nível sérico de andrógenos.

Wambier *et al.* (2020) também citam o comprimento do códon CAG do gene receptor de andrógeno como um fator possivelmente relacionado à gravidade da infecção pelo COVID-19. Outro indício que corrobora com a hipótese é a maior mortalidade dessa doença em pacientes afrodescendentes, pois estes têm a tendência de apresentar a sequência de repetições CAG mais curto. Dessa forma, os polimorfismos no receptor de andrógeno podem realmente impactar nas características de mortalidade de COVID-19.

Também foi identificado em um estudo de caso controle que examinou os genótipos de 638 pacientes italianos masculinos e femininos com COVID-19 comparando

os casos mais graves com os oligossintomáticos. Entre os homens, eles encontraram uma associação entre o comprimento do trato da poliglutamina N-terminal (o qual tem a seu tamanho inversamente proporcional a funcionalidade do receptor de andrógenos) e a gravidade da doença com alelos mais curtos (previstos para aumentar a ação do receptor de andrógeno), parecendo proteger contra piores desfechos clínicos independentemente da idade. Em contraste, homens com repetições poliglutamina N-terminal longas (previsto para diminuir a ação do receptor de andrógeno) exibiram biomarcadores aumentados de inflamação (MAUVAIS-JARVIS, 2021).

CONCLUSÃO

Sendo assim, conclui-se que os andrógenos constituem um fator determinante para desenvolvimento de alopecia, uma vez que alteram o ciclo de crescimento dos pelos, reduzindo a fase anágena e favorecendo a predominância da fase telógena. Ademais, os andrógenos possuem um papel importante na gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, representando fator de pior prognóstico. Tal atribuição pode ser evidenciada, por exemplo, pela maior expressão do receptor de andrógenos no pulmão masculino quando comparado ao feminino. Nesse sentido, observou-se que o curso grave da infecção por COVID-19 é predominante na população masculina. Por fim, tendo em vista o exposto, ressalta-se a relevância do estudo para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da alopecia e suas implicações.

REFERÊNCIAS

- ARENAS, MÁ S. *et al.* Alopecia and severity of COVID-19: a cross-sectional study in Peru. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 37-45, 2021.
- BARATCHIAN, M. *et al.* Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.
- ERCOLE, F. F.; MELO, LS de; ALCOFORADO, C. L. G. C. Integrative review versus systematic review. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.
- FAGAN, N. *et al.* Shedding light on therapeutics in alopecia and their relevance to COVID-19. **Clinics in Dermatology**, v. 39, n. 1, p. 76-83, 2021.

- LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **New England journal of medicine**, p. 1199-1207, 2020.
- MARIAPPAN, V.; BALAKRISHNA PILLAI, A. Angiotensin-converting enzyme 2: A protective factor in regulating disease virulence of SARS-COV-2. **IUBMB life**, v. 72, n. 12, p. 2533-2545, 2020.
- MAUVAIS-JARVIS, F. Do anti-androgens have potential as therapeutics for COVID-19? **Endocrinology**, v. 162, n. 8, p. bqab114, 2021.
- MCCOY J. *et al.* 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenetic alopecia. **The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, 2021.
- MOHAMED, M. S.; MOULIN, T. C.; SCHIÖTH, H. B. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. **Endocrine**, v. 71, n. 1, p. 3-8, 2021.
- MORADI, F.; ENJEZAB, B.; GHADIRI-ANARI, A. The role of androgens in COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 6, p. 2003-2006, 2020.
- MORAVVEJ, H. *et al.* Androgenetic alopecia and COVID-19: A review of the hypothetical role of androgens. **Dermatologic therapy**, v. 34, n. 4, p. e15004, 2021.
- MOSHREFI, M. *et al.* The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 38, n. 7, p. 1691-1708, 2021.
- OPAS. **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 15 de maio de 2022.
- PIVONELLO, R. *et al.* Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: are men weaker or women stronger? **Neuroendocrinology**, v. 111, n. 11, p. 1066-1085, 2021.
- ROZHIVANOV, R. V. *et al.* Androgens and Antiandrogens influence on COVID-19 disease in men. **Problemy endokrinologii**, v. 66, n. 4, p. 77-81, 2020.
- SALONIA, A. *et al.* Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. **Andrology**, v. 9, n. 4, p. 1043-1052, 2021.
- SBI. **Informe da sociedade brasileira de infectologia (SBI) sobre o novo coronavírus nº 10: Perguntas e respostas para profissionais da saúde e para o público em geral**. 2020. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/Sociedade-infecto.pdf>. Acesso em: 15 de maio de 2022.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

TRAMONTANA, F. et al. Immuno-endocrinology of COVID-19: the key role of sex hormones. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.

VAN ZEGGEREN, I. E. et al. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 patients: level of sex hormones in severe COVID-19. **Medicine**, v. 100, n. 34, 2021.

WAMBIER, C. G. *et al.* Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. **Drug development research**, v. 81, n. 7, p. 771-776, 2020.

WAMBIER, C. G.; GOREN, A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 1, p. 308-309, 2020.

Recebido em: 20/05/2022

Aprovado em: 23/06/2022

Publicado em: 03/07/2022