

ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

Péptido Relacionado com o Gene da Calcitonina (CGRP) e SARS-CoV-2

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and SARS-CoV-2

Filipe Palavra^{1,2,3,*}

1-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Universidade de Coimbra, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBER), Faculdade de Medicina, Coimbra, Portugal.

3-Centro Clínico Académico de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Informações/Informations:

Artigo de perspetiva, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 2, abril-junho 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Perspective article, published in Sinapse, Volume 20, Number 2, april-june 2020. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

COVID-19;
 Infecções por Coronavírus;
 Péptido Relacionado com Gene de Calcitonina

Keywords:

Coronavirus Infections;
 COVID-19;
 Calcitonin Gene-Related Peptide

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Filipe Palavra
 Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria
 Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
 Avenida Afonso Romão
 3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2020-05-02

Aceite / Accepted: 2020-06-02

Publicado / Published: 2020-07-13

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/COVID19/PalavraF/2020>

A pandemia provocada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) é, em termos clínicos, eminentemente caracterizada por uma doença respiratória aguda grave (conhecida genericamente como COVID-19), podendo haver, no decurso dessa mesma infecção, envolvimento de outros órgãos e sistemas, numa dimensão que carece ainda de conhecimento detalhado.¹ A transmissão é feita principalmente por pequenas gotículas respiratórias, sendo este um dos aspectos do comportamento do vírus que mais tem contribuído para a dimensão que toda esta situação está a alcançar, a nível mundial.¹

O péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) é um pequeno neuropéptido de 37 aminoácidos que pode ser encontrado em células neuroendócrinas, em fibras sensitivas de tipo C, em células endoteliais e no tecido linfóide do pulmão normal, exercendo um reconhecido efeito vasodilatador.² A sua expressão sistémica é de muito maior amplitude, sendo esse mesmo efeito vasodilatador de extrema importância na fisiologia da regulação cardiovascular, na nociceção (e daí a sua relevância na terapêutica da enxaqueca), na regeneração cutânea e na remodelação articular (não somente relacionada com o envelhecimento).³ Perante uma agressão como a decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2, é teoricamente expectável que um dos mediadores químicos que pode estar implicado em algumas das cascatas fisiopatológicas da COVID-19 possa ser, de facto, o CGRP. A distribuição ubíqua do péptido permite esta conjectura teórica, que carece, naturalmente, de demonstração prática.

Por isso, é legítima a dúvida sobre se a utilização de anticorpos monoclonais dirigidos contra o receptor do CGRP (erenumab) ou contra o próprio CGRP (fremanezumab, galcanezumab e eptinezumab), nem todos ainda disponíveis no mercado nacional, poderá ter alguma implicação no risco de infecção a SARS-CoV-2. E ainda que a dúvida seja legítima, a resposta é óbvia: não existe qualquer evidência que permita fazer esta ligação fisiopatológica.

De qualquer modo, se revisitarmos os resultados obtidos nos ensaios clínicos para cada um dos fármacos citados, particularmente no tocante aos dados de segurança, encontramos respostas tranquilizadoras.

Erenumab

Num estudo randomizado e controlado com placebo, de fase 2, em doentes com enxaqueca crónica,⁴ referiram sintomas respiratórios (tosse e dispneia) menos de 1% dos indivíduos expostos a placebo, enquanto que os submetidos a tratamento com erenumab 70 e 140 mg não referiram, de todo, esses sintomas (0%).⁴ No mesmo estudo, 6% dos indivíduos do braço placebo reportaram a ocorrência de nasofaringite, enquanto o mesmo aconteceu em 3% e 2% dos indivíduos tratados com erenumab 70 e 140 mg, respectivamente.⁴ Ainda assim, reportaram o diagnóstico de

uma infecção respiratória alta 3% dos indivíduos tratados com qualquer uma das doses do anticorpo monoclonal, o que apenas aconteceu em 1% dos indivíduos submetidos a placebo.⁴

No estudo STRIVE, um estudo de fase 3 com doentes portadores de enxaqueca episódica, os dados de segurança são sobreponíveis, não havendo qualquer diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos de nasofaringite ou infecção respiratória alta nos indivíduos submetidos a placebo e nos que foram expostos a erenumab 70 ou 140 mg.⁵ Mais ainda, 1,9% dos sujeitos expostos a placebo reportou sintomas sugestivos de gripe (categorizados como “influenza”), enquanto apenas 1,3% dos tratados com 70 mg de erenumab o fizeram também, assim como 2,5% dos que ascenderam aos 140 mg de anticorpo monoclonal.⁵

No estudo ARISE, conduzido em indivíduos com diagnóstico de enxaqueca episódica e comparando placebo com 70 mg de erenumab, o mesmo perfil de segurança volta a ser identificado.⁶ A nasofaringite foi reportada em 5,9% dos indivíduos submetidos a placebo (*versus* 5,3% dos tratados com erenumab 70 mg); o diagnóstico de síndrome gripal foi considerado em 3,5% dos sujeitos incluídos no braço placebo (*versus* 3,9% dos submetidos a erenumab 70 mg); e 4,8% dos indivíduos submetidos a placebo reportaram uma infecção respiratória alta (*versus* 6,4% dos submetidos aos 70 mg do anticorpo monoclonal).⁶

Fremanezumab

Os dados obtidos nos estudos subjacentes à aprovação do fremanezumab para tratamento da enxaqueca são semelhantes, no que diz respeito a eventuais queixas respiratórias desenvolvidas pelos indivíduos incluídos, como efeitos adversos.

Num estudo de fase 2b, em que se compararam duas doses diferentes de fremanezumab (225 e 675 mg) com placebo, 2% dos indivíduos submetidos a tratamento activo (em qualquer uma das doses), assim como 2% dos submetidos a placebo referiram nasofaringite como efeito adverso.⁷ Síndrome gripal foi reportada em menos de 1% dos indivíduos submetidos a placebo, em 1% dos tratados com a dose mais alta de fremanezumab e em 2% dos submetidos a 225 mg do anticorpo monoclonal.⁷ Foi ainda reportada a ocorrência de infecção respiratória alta em 4% dos indivíduos pertencentes ao braço placebo, em 4% dos submetidos a 225 mg de

fremanezumab e em apenas 2% dos que foram tratados com a dose mais alta do anticorpo.⁷ Neste estudo, foram reportados casos de bronquite apenas na população de indivíduos submetidos a fremanezumab: 4% dos submetidos à dose mais baixa e 1% dos tratados com 675 mg do anticorpo.⁷

Foram conduzidos dois estudos de fase 3 (programa HALO) utilizando o fremanezumab e comparando-o com placebo (tanto para a enxaqueca crónica como para a episódica), sendo que o perfil de efeitos adversos (em particular de natureza respiratória) foi sobreponível ao já citado, não havendo diferenças significativas entre a população de indivíduos submetida a tratamento activo e aquela sujeita a placebo.^{8,9}

Galcanezumab

Dois estudos de fase 2 permitiram demonstrar que o galcanezumab é eficaz e seguro no tratamento profiláctico da enxaqueca. No primeiro dos estudos,¹⁰ foi comparada a dose de 150 mg de anticorpo monoclonal com placebo e não se verificaram, em termos de segurança, quaisquer efeitos adversos preocupantes. Relativamente aos eventos que implicaram o aparelho respiratório, 7% dos indivíduos incluídos no braço placebo referiram nasofaringite, enquanto o mesmo aconteceu em apenas 4% da população de indivíduos submetidos a tratamento activo.¹⁰ Ainda assim, infecção do trato respiratório superior foi referida em 17% dos tratados com galcanezumab, o que aconteceu em apenas 9% dos indivíduos submetidos a placebo.¹⁰ Num outro estudo,¹¹ em que se avaliaram quatro doses diferentes de galcanezumab (5, 50, 120 e 300 mg), comparando-as com placebo, o perfil de efeitos adversos reportados foi semelhante: 8,8% dos indivíduos incluídos no braço placebo apresentaram infecção respiratória alta como efeito adverso, enquanto o mesmo aconteceu para 10,3%, 11,8%, 11,4% e 6,0% dos indivíduos expostos a 5, 50, 120 e 300 mg de galcanezumab, respectivamente; relativamente à nasofaringite, apenas se concretizou uma diferença estatisticamente significativa entre os 11,8% dos indivíduos que a referiram, tendo sido tratados com 5 mg de galcanezumab e os 2,2% que reportaram esse mesmo efeito adverso, no braço placebo (para todas as outras doses não houve qualquer diferença significativa).¹¹

Os estudos EVOLVE-1¹² e EVOLVE-2¹³ avaliaram a eficácia e segurança do galcanezumab no tratamento profiláctico da enxaqueca episódica. No EVOLVE-1 fo-

ram comparadas duas doses de galcanezumab (120 e 240 mg) com placebo, não se tendo identificado qualquer efeito adverso de novo (particularmente respiratório), que, quando comparado com o braço placebo, tivesse gerado qualquer diferença estatisticamente significativa (e foram reportados os seguintes eventos: nasofaringite, bronquite, tosse, gripe e congestão nasal).¹² Os dados de segurança do estudo EVOLVE-2 foram genericamente semelhantes,¹³ mas foi recentemente publicada uma análise integrada de todos os ensaios envolvendo o galcanezumab, quando utilizado no tratamento profilático da enxaqueca,¹⁴ que evidenciou alguns números interessantes: 1) nos estudos controlados com placebo, a dose de 240 mg de galcanezumab associou-se a nasofaringite em 4,3% dos expostos, *versus* 6,5% no braço placebo ($p < 0,05$); 2) quando considerados os dados de todos os doentes expostos ao anticorpo monoclonal, independentemente do desenho do estudo, não se identificou qualquer diferença estatisticamente significativa *versus* placebo em relação aos eventos adversos infecção respiratória alta, tosse, bronquite e síndrome gripal.¹⁴

Eptinezumab

Num estudo de fase 2b publicado em 2019,¹⁵ em que se compararam quatro doses de eptinezumab (10, 30, 100 e 300 mg) com placebo, a infecção do tracto respiratório superior foi o efeito adverso de natureza respiratória mais reportado, particularmente nos indivíduos submetidos à dose mais elevada do anticorpo (10,7%, *versus* 5,0% no braço placebo e 6,9%, 5,7% e 6,6% para os tratados com 10, 30 e 100 mg do medicamento activo, respectivamente).¹⁵ (Note-se que já o estudo de prova-de-conceito publicado em 2014 o tinha referido – 9% nos tratados com 1000 mg de ALD403 *versus* 7% nos submetidos a placebo¹⁶). Bronquite foi reportada em 7,4% dos indivíduos randomizados para o braço placebo e todos os que receberam eptinezumab referiram esse efeito adverso em percentagens inferiores. Do mesmo modo, os doentes tratados com 10 e 30 mg do anticorpo referiram menos nasofaringites que os indivíduos a receber placebo (5,0%).¹⁵

Este perfil de efeitos adversos respiratórios foi corroborado nos estudos de fase 3 (PROMISE-1¹⁷, em que se compararam as doses de 30, 100 e 300 mg de eptinezumab com placebo, no tratamento da enxaqueca episódica e PROMISE-2,¹⁸ em que as doses de 100 e 300 mg foram comparadas com placebo, mas já em in-

divíduos com enxaqueca crónica). Neste último caso, a infecção respiratória alta aconteceu em 5,5% dos indivíduos submetidos a placebo, o que se revelou superior aos 4,2% referidos pelos tratados com a dose mais baixa do anticorpo e aos 5,4% dos que receberam a dose mais elevada.¹⁸

Em suma, toda a evidência recolhida nos múltiplos ensaios clínicos supracitados não permite afirmar que exista qualquer relação entre a utilização de anticorpos monoclonais anti-receptor ou anti-CGRP e maior risco de intercorrências respiratórias. No caso concreto da infecção a SARS-CoV-2, não existe mesmo qualquer informação publicada, que possa implicar os anticorpos monoclonais em apreço. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

1. European Centre for Disease Prevention and Control. [consultado 2020-04-01] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china/questions-answers>.
2. Komatsu T, Yamamoto M, Shimokata K, Nagura H. Distribution of substance P-immunoreactive and calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in normal lungs. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1991;95:23-8. doi: 10.1159/000235449.
3. Russel FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94:1099-1142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013
4. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2.
5. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2123-2132. doi: 10.1056/NEJMoa1705848.
6. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38:1026-1037. doi: 10.1177/0333102418759786.
7. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14:1081-1090. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00249-5.
8. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017;377:2113-2122. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
 9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853.
 10. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13:885-892. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70128-0.
 11. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs. placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:187-193. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3859.
 12. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1080-1088. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
 13. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38:1442-54. doi: 10.1177/0333102418779543.
 14. Bangs ME, Kudrow D, Wang S, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurol.* 2020;20:25. doi: 10.1186/s12883-020-1609-7.
 15. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019;39: 1075-85. doi: 10.1177/0333102419858355.
 16. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13: 1100-7. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70209-1.
 17. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020;40:241-254. doi: 10.1177/0333102420905132.
 18. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020;94:e1365-e1377. doi: 10.1212/WNL.0000000000009169.